

6.1.
A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-52141

54. TITULO DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE FACTOR-1 DE
CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA (IGF-I)

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. _____

PETITORIO

AS: 94.135



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04052141 00000000 Folios: 152
 Fecha (RDD): 2004-06-03 17:28:52
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRC1 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 170.322 TP.1003
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Bernard Barlaam, Andrew Pape, Andrew Thomas Dirección: AstraZeneca Research Centre Reims, Box 1050 Chemin de Vrilly, Parc Industriel Pompelle, F-51689 Reims, Francia; AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK 10 4TG, GB; Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Francia y Reino Unido (Respectivamente)		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE02/02221</u> Fecha <u>03-12-2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/048133 A1</u> Fecha <u>12-06-2003</u>			
Título (54): <u>DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE FACTOR -1 DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA (IGF-I)</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/505</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	SE	07-12-2001	0104140-9
9 Comprobante de pago No. 40431629 Fecha 03-06-2004			

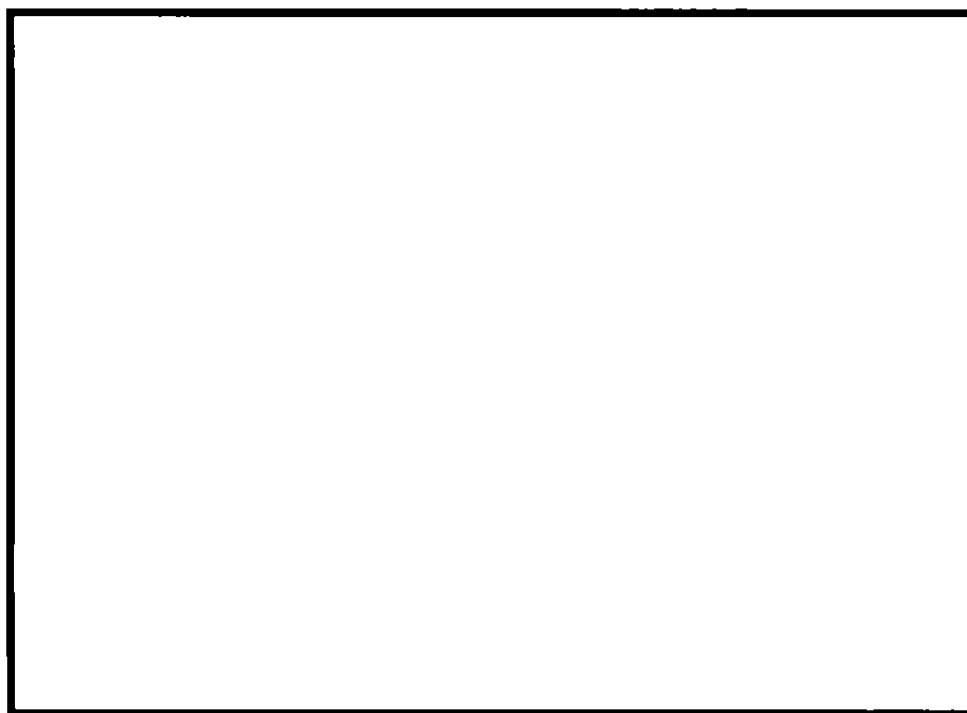
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar 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 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Sobre la concesión de la patente:

NOMBRE RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA

G.C. 170322 de Bogotá D.C. P. 1003 del C.S.U.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 152

Radicacion : 04052141 00000000

Fecha (UND): 2004-06-03 17:28:52

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 31,629
FECHA : ABRIL 21 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21732340	21/04/2004	11,906,000.00

***** 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	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/048133 A1(51) International Patent Classification: C07D 239/48,
A03/12, A61K 31/505, A61P 35/00

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number: PCT/SE02/02221

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 3 December 2002 (03.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0104140-9 7 December 2001 (07.12.2001) SE

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARLAAM, Bernard [FR/FR]; AstraZeneca Research Centre Reims, Box 1050 Chemin de Villy, Parc Industriel Pompelle, F-51689 Reims (FR). PAPE, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). THOMAS, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

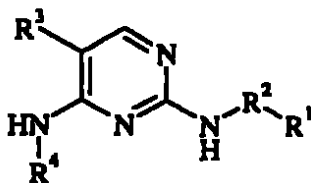
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/048133 A1

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-1 RECEPTOR (IGF-1)



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula [Chemical formula should be inserted here. Please see paper copy] in which R₁, R₂, R₃ and R₄ have the meanings defined in the specification; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical compositions; and their use in therapy.

Pyrimidine derivatives as modulators of insuline-like growth factor-1 receptor (IGF-I)

The present invention relates to pyrimidine derivatives, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a process for preparing the pharmaceutical compositions, and their use in therapy.

The insulin-like growth factor (IGF) axis consists of ligands, receptors, binding proteins and proteases. The two ligands, IGF-I and IGF-II, are mitogenic peptides that signal through interaction with the type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF-1R), a hetero-tetrameric cell surface receptor. Binding of either ligand stimulates activation of a tyrosine kinase domain in the intracellular region of the β -chain and results in phosphorylation of several tyrosine residues resulting in the recruitment and activation of various signaling molecules. The intracellular domain has been shown to transmit signals for mitogenesis, survival, transformation, and differentiation in cells. The structure and function of the IGF-1R has been reviewed by Adams *et al* (*Cellular and Molecular Life Sciences*, 57, 1050-1093, 2000). The IGF-IIR (also known as mannose 6-phosphate receptor) has no such kinase domain and does not signal mitogenesis but may act to regulate ligand availability at the cell surface, counteracting the effect of the IGF-1R. The IGF binding proteins (IGFBP) control availability of circulating IGF and release of IGF from these can be mediated by proteolytic cleavage. These other components of the IGF axis have been reviewed by Collett-Solberg and Cohen (*Endocrine*, 12, 121-136, 2000).

There is considerable evidence linking IGF signaling with cellular transformation and the onset and progression of tumours. IGF has been identified as the major survival factor that protects from oncogene induced cell death (Harrington *et al*, *EMBO J*, 13, 3286-3295, 1994). Cells lacking IGF-1R have been shown to be refractory to transformation by several different oncogenes (including SV40T antigen and ras) that efficiently transform corresponding wild-type cells (Sell *et al*, *Mol. Cell Biol.*, 14, 3604-12, 1994). Upregulation of components of the IGF axis has been described in various tumour cell lines and tissues, particularly tumours of the breast (Surmacz, *Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia*, 5, 95-105, 2000), prostate (Djavan *et al*, *World J. Urol.*, 19, 225-233, 2001, and O'Brien *et al*, *Urology*, 58, 1-7, 2001) and colon (Guo *et al*, *Gastroenterology*, 102, 1101-1108, 1992). Conversely, IGF-IIR has been implicated as a tumour suppressor and is deleted in some cancers (DaCosta *et al*, *Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia*, 5, 85-94, 2000). There is a growing number of epidemiological studies linking increased circulating IGF (or increased ratio of

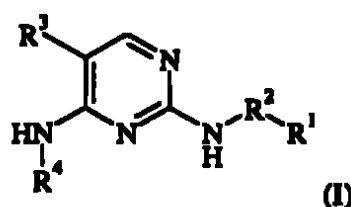
IGF-1 to IGFBP3) with cancer risk (Yu and Rohan, *J. Natl. Cancer Inst.*, 92, 1472-1489, 2000). Transgenic mouse models also implicate IGF signaling in the onset of tumour cell proliferation (Lamm and Christofori, *Cancer Res.* 58, 801-807, 1998, Foster et al, *Cancer Metas. Rev.*, 17, 317-324, 1998, and DiGiovanni et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97, 3455-3460, 5 2000).

Several *in vitro* and *in vivo* strategies have provided the proof of principal that inhibition of IGF-1R signaling reverses the transformed phenotype and inhibits tumour cell growth. These include neutralizing antibodies (Kalebic et al *Cancer Res.*, 54, 5531-5534, 1994), antisense oligonucleotides (Resnicoff et al, *Cancer Res.*, 54, 2218-2222, 1994), 10 triple-helix forming oligonucleotides (Rinninsland et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94, 5854-5859, 1997), antisense mRNA (Nakamura et al, *Cancer Res.*, 60, 760-765, 2000) and dominant negative receptors (D'Ambrosio et al, *Cancer Res.*, 56, 4013-4020, 1996). Antisense oligonucleotides have shown that inhibition of IGF-1R expression results in induction of apoptosis in cells *in vivo* (Resnicoff et al, *Cancer Res.*, 55, 2463-2469, 1995) and 15 have been taken into man (Resnicoff et al, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 40 Abs 4816, 1999). However, none of these approaches is particularly attractive for the treatment of major solid tumour disease.

Since increased IGF signaling is implicated in the growth and survival of tumour cells, and blocking IGF-1R function can reverse this, inhibition of the IGF-1R tyrosine kinase 20 domain is an appropriate therapy by which to treat cancer. *In vitro* and *in vivo* studies with the use of dominant-negative IGF-1R variants support this. In particular, a point mutation in the ATP binding site which blocks receptor tyrosine kinase activity has proved effective in preventing tumour cell growth (Kulik et al, *Mol. Cell. Biol.*, 17, 1595-1606, 1997). Several pieces of evidence imply that normal cells are less susceptible to apoptosis caused by 25 inhibition of IGF signaling, indicating that a therapeutic margin is possible with such treatment (Baserga, *Trends Biotechnol.*, 14, 150-2, 1996).

There are few reports of selective IGF-1R tyrosine kinase inhibitors. Parrizas et al described tyrphostins that had some efficacy *in vitro* and *in vivo* (Parrizas et al, *Endocrinology*, 138:1427-33 (1997)). These compounds were of modest potency and 30 selectivity over the insulin receptor. Telik Inc. have described heteroaryl-aryl ureas which have selectivity over insulin receptors but potency against tumour cells *in vitro* is still modest (Published PCT Patent Application No. WO 00/35455).

In accordance with the present invention, there is provided a compound of formula (I):



wherein

- R¹ represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino (-NH₂), hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, -NR⁵R⁶, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_mC₁-C₆alkyl, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁹R¹⁰, and an unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino (-NH₂), hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, -NR⁹R¹⁰, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_nC₁-C₆alkyl, -C(O)NR¹¹R¹² and -SO₂NR^{11a}R^{12a};

m is 0, 1 or 2;

n is 0, 1 or 2;

- R² represents a C₁-C₄alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl and C₁-C₃alkoxy;

R³ represents hydrogen, halogen or trifluoromethyl;

- R⁴ represents a 5-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino (-NH₂), hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, -NR¹³R¹⁴, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₄alkoxycarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_pC₁-C₄alkyl, -C(O)NR¹⁵R¹⁶ and -SO₂NR^{15a}R^{16a};

- p is 0, 1 or 2;

R⁵ and R⁶ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R⁷ and R⁸ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R^{7a} and R^{8a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R^{7a} and R^{8a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R⁹ and R¹⁰ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R¹¹ and R¹² each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R¹¹ and R¹² together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R^{11a} and R^{12a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R^{11a} and R^{12a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R¹³ and R¹⁴ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R¹⁵ and R¹⁶ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle; and

R^{15a} and R^{16a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R^{15a} and R^{16a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In the context of the present specification, unless otherwise indicated, an alkyl substituent group or an alkyl moiety in a substituent group may be linear or branched. When R⁵ and R⁶, or R⁷ and R⁸, or R^{7a} and R^{8a}, or R⁹ and R¹⁰, or R¹¹ and R¹², or R^{11a} and R^{12a}, or R¹³ and R¹⁴, or R¹⁵ and R¹⁶, or R^{15a} and R^{16a} represent a saturated heterocycle, it should be understood that the only heteroatom present is the nitrogen atom to which R⁵ and R⁶, or R⁷

and R⁸, or R^{7a} and R^{8a}, or R⁹ and R¹⁰, or R¹¹ and R¹², or R^{11a} and R^{12a}, or R¹³ and R¹⁴, or R¹⁵ and R¹⁶, or R^{15a} and R^{16a} are attached. In the definition of R¹, it should be noted that the unsaturated 5- to 6-membered ring may have alicyclic or aromatic properties.

Examples of "C₁-C₆alkyl" and "C₁-C₄alkyl" include methyl, ethyl, isopropyl and
5 *t*-butyl. Examples of "C₁-C₆alkoxycarbonyl" include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*-
and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁-C₆alkoxy" and "C₁-C₃alkoxy" include methoxy,
ethoxy and propoxy. Examples of "C₁-C₆alkylcarbonylamino" include formamido, acetamido
and propionylamino. Examples of "S(O)_mC₁-C₆alkyl" wherein m is 0 to 2 include methylthio,
ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of
10 "C₁-C₆alkylcarbonyl" include propionyl and acetyl. Examples of "C₂-C₆alkenyl" are vinyl,
allyl and 1-propenyl. Examples of "C₃-C₆cycloalkyl" are cyclopropyl, cyclopentyl and
cyclohexyl.

A "5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom
selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is a fully unsaturated, aromatic monocyclic ring
15 containing 5 or 6 atoms of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen
and sulphur, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked. Suitably a
"5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from
nitrogen, oxygen and sulphur" is pyridyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, pyrazinyl,
pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl or thienyl; said pyridyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl,
20 furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl or thienyl.

An "unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring
heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is a fully or partially unsaturated,
monocyclic ring containing 5 or 6 atoms optionally of which at least one is a heteroatom
selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and which may, unless otherwise specified, be
25 carbon or nitrogen linked. Suitably an "unsaturated 5- to 6-membered ring which may
comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is phenyl
or pyridyl.

A "5- membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected
from nitrogen, oxygen and sulphur" is a fully unsaturated, aromatic monocyclic ring
30 containing 5 atoms of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and
sulphur, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked. Suitably a "5-
membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from
nitrogen, oxygen and sulphur" is pyrazolyl.

2
X

R^1 represents an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom (e.g. one, two, three or four ring heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of heteroaromatic rings include thienyl (e.g. 3-thienyl), pyrazolyl (e.g. 4-pyrazolyl), isoxazolyl (e.g. 5-isoxazolyl), thiadiazolyl, pyrrolyl (e.g. 2-pyrrolyl), furanyl (2- or 3-furanyl), thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl (e.g. 4-imidazolyl), pyrazinyl (e.g. 2-pyrazinyl), pyridazinyl (e.g. 3-pyridazinyl), pyrimidinyl (e.g. 4- or 5-pyrimidinyl) and pyridyl (2-, 3- or 4-pyridyl).

In R^1 , the 5- or 6-membered heteroaromatic ring is optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two, three or four substituents independently) selected from C_1-C_6 , particularly C_1-C_4 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_1-C_6 , particularly C_1-C_4 alkoxy (such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, n-butoxy, *tert*-butoxy, n-pentoxy or n-hexoxy) (each of the C_1-C_4 alkyl and C_1-C_6 alkoxy substituent groups being optionally substituted by at least one substituent, e.g. one, two, three or four substituents independently, selected from halogen (such as fluorine, chlorine bromine or iodine), amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen (such as fluorine, chlorine, bromine or iodine), nitro, cyano, $-NR^5R^6$, carboxyl, hydroxyl, C_2-C_6 , particularly C_2-C_4 alkenyl (such as ethenyl), C_3-C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), C_1-C_6 , particularly C_1-C_4 alkoxycarbonyl (such as methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C_1-C_6 , particularly C_1-C_4 alkylcarbonyl (such as methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C_1-C_6 , particularly C_1-C_4 alkylcarbonylamino (such as methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), phenylcarbonyl, $-S(O)_mC_1-C_6$, particularly C_1-C_4 alkyl, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^9R^{10}$, and an optionally substituted unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom (e.g. one, two, three or four ring heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

Examples of the unsaturated 5- to 6-membered ring include phenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, thienyl (e.g. 3-thienyl), pyrazolyl (e.g. 4-pyrazolyl), isoxazolyl (e.g. 5-isoxazolyl), thiadiazolyl, pyrrolyl (e.g. 2-pyrrolyl), furanyl (2- or 3-furanyl), thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl (e.g. 4-imidazolyl), pyrazinyl (e.g. 2-pyrazinyl), pyridazinyl (e.g. 3-pyridazinyl), pyrimidinyl (e.g. 4- or 5-pyrimidinyl) and pyridyl (2-, 3- or 4-pyridyl). The ring may itself be optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two, three or four substituents independently) selected from C_1-C_6 , particularly C_1-C_4 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_1-C_6 ,

particularly C₁-C₄alkoxy (such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, n-butoxy, *tert*-butoxy, n-pentoxy or n-hexoxy) (each of the C₁-C₄alkyl and C₁-C₄alkoxy substituent groups being optionally substituted by at least one substituent, e.g. one, two, three or four substituents independently, selected from halogen (such as fluorine, chlorine bromine or iodine), amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen (such as fluorine, chlorine, bromine or iodine), nitro, cyano, -NR⁹R¹⁰, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆, particularly C₂-C₄alkenyl (such as ethenyl), C₃-C₆cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), C₁-C₆, particularly C₁-C₄alkoxycarbonyl (such as methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C₁-C₆, particularly C₁-C₄alkylcarbonyl (such as methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C₁-C₆, particularly C₁-C₄alkylcarbonylamino (such as methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), phenylcarbonyl, -S(O)_nC₁-C₆, particularly C₁-C₄alkyl, -C(O)NR¹¹R¹² and -SO₂NR^{11a}R^{12a}.

Particular values of variable groups are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In one embodiment of the invention, R¹ represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising one or two ring heteroatoms selected from nitrogen and oxygen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, halogen, nitro, cyano, -NR⁵R⁶, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_nC₁-C₆alkyl, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR^{7a}R^{8a}, and an unsaturated 6-membered ring which may comprise one ring nitrogen atom, the ring itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, halogen, nitro, cyano, -NR⁹R¹⁰, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_nC₁-C₆alkyl, -C(O)NR¹¹R¹² and -SO₂NR^{11a}R^{12a}.

In a further embodiment of the invention, R¹ represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising one or two ring heteroatoms selected from nitrogen and oxygen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogen, phenyl and pyridyl, each of the phenyl and pyridyl substituent groups itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy and halogen.

In an additional aspect R^1 represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from hydroxyl), halogen, $-C(O)NR^7R^8$, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, and an unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen and oxygen, the ring itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen), halogen and cyano; wherein R^7 and R^8 are both hydrogen or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle.

In a further additional aspect R^1 represents pyridyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl or thienyl; said pyridyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl and thienyl being optionally substituted by at least one substituent selected from methyl, isopropyl, hydroxymethyl, methoxy, chloro, bromo, carbamoyl, methoxycarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, phenyl and pyridyl; said phenyl or pyridyl being optionally substituted by at least one substituent selected from methyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, fluoro, chloro, bromo and cyano.

In a further additional aspect R^1 represents pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 2-methoxypyrid-5-yl, 2-cyanopyrid-5-yl, 3-bromopyrid-5-yl, 3-(pyrid-2-yl)pyrid-5-yl, 4-(pyrid-2-yl)pyrid-2-yl, 3-chloropyrid-2-yl, 3-methylpyrid-2-yl, 6-methylpyrid-2-yl, 5,6-dimethylpyrid-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 3-methylisoxazol-5-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 3-isopropylisoxazol-5-yl, 3-methoxycarbonylisoxazol-5-yl, 3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl, 3-carbamoylisoxazol-5-yl, 3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)isoxazol-5-yl, 3-phenylisoxazol-5-yl, 3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-yl, 3-(2-methoxypyrid-3-yl)isoxazol-5-yl, 3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(3-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-ethoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-trifluoromethylphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-trifluoromethoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-bromophenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-methylphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-cyanophenyl)isoxazol-5-yl, 5-methylpyrazol-4-yl, fur-2-yl, fur-3-yl, 5-methylfur-2-yl,

pyrazin-2-yl, 2-methylpyrazin-5-yl, pyridazin-3-yl, pyrimidin-4-yl, 1-methylpyrrol-2-yl and thien-3-yl.

R^2 represents a C_1 - C_4 alkyl group (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two, three or
5 four substituents independently) selected from halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine), hydroxyl and C_1 - C_3 alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy and n-propoxy).

In one embodiment of the invention, R^2 represents CH_2 or $(CH_2)_2$.

In a further embodiment R^2 represents a C_1 - C_4 alkyl group.

In an additional embodiment R^2 represents methyl, ethyl and propyl.

10 R^3 represents hydrogen, halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine) or trifluoromethyl.

In one embodiment of the invention, R^3 represents chlorine or bromine.

In a further embodiment R^3 represents hydrogen or halogen.

In an additional embodiment R^3 represents hydrogen, chloro or bromo.

15 R^4 represents an optionally substituted 5-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom (e.g. one, two, three or four ring heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of rings include thienyl (e.g. 3-thienyl), pyrazolyl (e.g. 4-pyrazolyl), isoxazolyl (e.g. 5-isoxazolyl), thiadiazolyl, pyrrolyl (e.g. 2-pyrrolyl), furanyl (2- or 3-furanyl), thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl (e.g.
20 4-imidazolyl).

The 5-membered heteroaromatic ring in R^4 is optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two, three or four substituents independently) selected from C_1 - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_1 - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkoxy (such as methoxy, ethoxy,
25 n-propoxy, n-butoxy, *tert*-butoxy, n-pentoxy or n-hexoxy) (each of the C_1 - C_6 alkyl and C_1 - C_6 alkoxy substituent groups being optionally substituted by at least one substituent, e.g. one, two, three or four substituents independently, selected from halogen (such as fluorine, chlorine bromine or iodine), amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen (such as fluorine, chlorine, bromine or iodine), nitro, cyano, $-NR^{13}R^{14}$, carboxyl, hydroxyl, C_2 - C_6 , particularly
30 C_2 - C_4 alkenyl (such as ethenyl), C_3 - C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), C_1 - C_4 , particularly C_1 - C_3 alkoxycarbonyl (such as methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C_1 - C_4 , particularly C_1 - C_3 alkylcarbonyl (such as methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl or n-butylcarbonyl), C_1 - C_4 , particularly

9
P

C₁-C₃alkylcarbonylamino (such as methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), phenylcarbonyl, -S(O)_pC₁-C₄, particularly C₁-C₂alkyl, -C(O)NR¹⁵R¹⁶ and -SO₂NR^{15a}R^{16a}.

5 In one embodiment of the invention, R⁴ represents a 5-membered heteroaromatic ring comprising one or two ring heteroatoms selected from nitrogen and oxygen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogen, nitro, cyano, -NR¹³R¹⁴, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₄alkoxycarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_pC₁-C₄alkyl, -C(O)NR¹⁵R¹⁶ and -SO₂NR^{15a}R^{16a}.

10 In a further embodiment of the invention, R⁴ represents a 5-membered heteroaromatic ring comprising two ring nitrogen atoms, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogen and C₃-C₆cycloalkyl.

In an additional embodiment R⁴ represents a 5-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl and C₃-C₆cycloalkyl.

15 In an additional further embodiment R⁴ represents pyrazolyl, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from methyl, ethyl, isopropyl, propyl, *t*-butyl and cyclopropyl.

In another further embodiment R⁴ represents 5-methylpyrazol-3-yl, 5-ethylpyrazol-3-yl, 5-isopropylpyrazol-3-yl, 5-propylpyrazol-3-yl, 5-*t*-butylpyrazol-3-yl and 20 5-cyclopropylpyrazol-3-yl.

R⁵ and R⁶ each independently represent hydrogen, C₁-C₄, particularly C₁-C₂alkyl (such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C₃-C₆cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as 25 pyrrolidiny or piperidiny).

R⁷ and R⁸ each independently represent hydrogen, C₁-C₄, particularly C₁-C₂alkyl (such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C₃-C₆cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as 30 pyrrolidiny or piperidiny).

R^{7a} and R^{8a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄, particularly C₁-C₂alkyl (such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C₃-C₆cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R^{7a} and R^{8a} together with the

nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

R^9 and R^{10} each independently represent hydrogen, C_1-C_4 , particularly C_1-C_3 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C_3-C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

R^{11} and R^{12} each independently represent hydrogen, C_1-C_4 , particularly C_1-C_3 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C_3-C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R^{11} and R^{12} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

R^{11a} and R^{12a} each independently represent hydrogen, C_1-C_4 , particularly C_1-C_3 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C_3-C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R^{11a} and R^{12a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

R^{13} and R^{14} each independently represent hydrogen, C_1-C_4 , particularly C_1-C_3 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C_3-C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R^{13} and R^{14} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

R^{15} and R^{16} each independently represent hydrogen, C_1-C_4 , particularly C_1-C_3 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C_3-C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R^{15} and R^{16} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

R^{15a} and R^{16a} each independently represent hydrogen, C_1-C_4 , particularly C_1-C_3 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or *tert*-butyl) or C_3-C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), or R^{15a} and R^{16a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

In an embodiment of the invention, there is provided a subset of compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, in which:

R^1 represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising one or two ring heteroatoms selected from nitrogen and oxygen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_3 alkyl, pyridyl, and phenyl optionally substituted by methoxy;

R^2 represents a C_1 - C_2 alkyl group;

R^3 represents chlorine or bromine; and

R^4 represents pyrazolyl substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_4 alkyl and cyclopropyl.

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

R^1 represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from hydroxyl), halogen, $-C(O)NR^7R^8$, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, and an unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen and oxygen, the ring itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen), halogen and cyano; wherein R^7 and R^8 are both hydrogen or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R^2 represents a C_1 - C_4 alkyl group;

R^3 represents hydrogen or halogen; and

R^4 represents a 5-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl and C_3 - C_6 cycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In an additional aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

R^1 represents pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 2-methoxypyrid-5-yl, 2-cyanopyrid-5-yl, 3-bromopyrid-5-yl, 3-(pyrid-2-yl)pyrid-5-yl, 4-(pyrid-2-yl)pyrid-2-yl, 3-chloropyrid-2-yl, 3-methylpyrid-2-yl, 6-methylpyrid-2-yl, 5,6-dimethylpyrid-2-yl,

- imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 3-methylisoxazol-5-yl, 5-methylisoxazol-3-yl,
 3-isopropylisoxazol-5-yl, 3-methoxycarbonylisoxazol-5-yl, 3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl,
 3-carbamoylisoxazol-5-yl, 3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)isoxazol-5-yl, 3-phenylisoxazol-5-yl,
 3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-yl, 3-(2-methoxypyrid-3-yl)isoxazol-5-yl,
 5 3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(3-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl,
 3-(2-ethoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-trifluoromethylphenyl)isoxazol-5-yl,
 3-(2-trifluoromethoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-yl,
 3-(2-bromophenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-methylphenyl)isoxazol-5-yl,
 3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-cyanophenyl)isoxazol-5-yl, 5-methylpyrazol-4-yl,
 10 fur-2-yl, fur-3-yl, 5-methylfur-2-yl, pyrazin-2-yl, 2-methylpyrazin-5-yl, pyridazin-3-yl,
 pyrimidin-4-yl, 1-methylpyrrol-2-yl and thien-3-yl;

R^2 represents methyl, ethyl and propyl;

R^3 represents hydrogen, chloro or bromo; and

- R^4 represents 5-methylpyrazol-3-yl, 5-ethylpyrazol-3-yl, 5-isopropylpyrazol-3-yl,
 15 5-propylpyrazol-3-yl, 5-*t*-butylpyrazol-3-yl and 5-cyclopropylpyrazol-3-yl;
 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Examples of compounds of the invention include:

- 5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,
 20 5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,
 5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,
 5-Chloro-2-(3-isopropylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,
 25 5-Chloro-2-(3-phenylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,
 5-Bromo-2-[3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,
 30 5-Chloro-2-[3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,
 5-Chloro-2-(3-pyrid-2-ylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

11
K

5-Bromo-2-(3-pyrid-2-ylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5 5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-ethyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(2-fur-2-ylethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

10 5-Bromo-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Chloro-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

15 5-Chloro-2-(pyrid-2-ylmethylamino)-4-(5-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-[2-(imidazol-4-ylethyl)amino]-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(pyrid-2-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

20 5-Chloro-2-[2-(pyrid-2-yl)ethylamino]-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-[2-(pyrid-3-yl)ethylamino]-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(5-methylpyrazin-2-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

25 5-Bromo-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

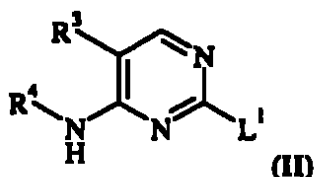
and pharmaceutically acceptable salts and solvates of any one thereof.

In a further aspect of the invention, particular compounds of the invention are any one of Examples 3, 5, 8, 9, 11, 12, 34, 39, 40, 41, 47, 48, 68, 70 and 79 or pharmaceutically
30 acceptable salts and solvates of any one thereof.

In another aspect of the invention, particular compounds of the invention are any one of the Examples or pharmaceutically acceptable salts and solvates of any one thereof.

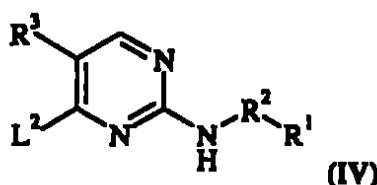
The present invention further provides a process for the preparation of a compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which comprises:

(i) reacting a compound of formula



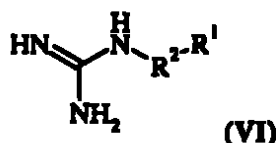
wherein L^1 represents a leaving group (e.g. halogen or sulphonyloxy such as methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy) and R^3 and R^4 are as defined in formula (I), with a compound of formula (III), $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^2-\text{R}^1$, wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I); or

(ii) reacting a compound of formula

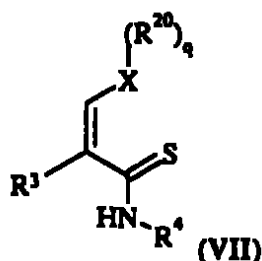


wherein L^2 represents a leaving group (e.g. halogen or sulphonyloxy such as methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy) and R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), with a compound of formula (V), $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^4$, wherein R^4 is as defined in formula (I); or

(iii) reacting a compound of formula

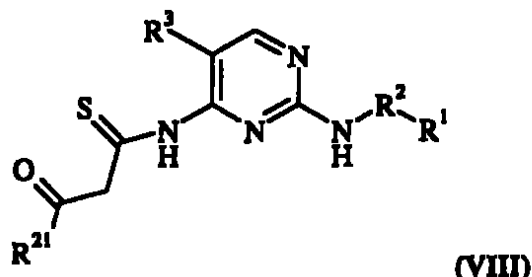


wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I), with a compound of formula



wherein X represents an oxygen atom and q is 1 or X represents a nitrogen atom and q is 2, each R^{20} independently represents a C_1 - C_6 alkyl group and R^3 and R^4 are as defined in formula (I); or

(iv) when R^4 represents a substituted pyrazolyl, reacting a compound of formula



wherein R^{21} represents a C_1 - C_6 alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl group and R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) with hydrazine;

5 and optionally after (i), (ii), (iii) or (iv) carrying out one or more of the following:

- converting the compound obtained to a further compound of the invention
- forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound.

Processes (i) and (ii) may conveniently be carried out as follows:

- a) in the presence of a suitable solvent for example a ketone such as acetone or an
- 10 alcohol such as ethanol or butanol or an aromatic hydrocarbon such as toluene or *N*-methylpyrrolid-2-one, optionally in the presence of a suitable acid for example an inorganic acid such as hydrochloric acid or sulphuric acid, or an organic acid such as acetic acid or formic acid (or a suitable Lewis acid) and at a temperature in the range from 0°C to reflux, particularly reflux; or
- 15 b) under standard Buchwald conditions (for example see *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8451; *J. Org. Chem.*, 62, 1568 and 6066) for example in the presence of palladium acetate, in a suitable solvent for example an aromatic solvent such as toluene, benzene or xylene, with a suitable base for example an inorganic base such as caesium carbonate or an organic base such as potassium-*t*-butoxide, in the presence of a suitable ligand
- 20 such as 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl and at a temperature in the range from 25 to 80°C.

Process (iii) may conveniently be carried out in a suitable solvent such as *N*-methylpyrrolidinone or butanol at a temperature in the range from 100-200°C, in particular in the range from 150-170°C. The reaction is preferably conducted in the presence of a

25 suitable base such as, for example, sodium methoxide or potassium carbonate.

Process (iv) may be carried out in a suitable solvent, for example, an alcohol such as ethanol or butanol at a temperature in the range from 50-120°C, in particular in the range from 70-100°C.

Compounds of formulae (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) and (VIII) are either commercially available, are known in the literature or may be prepared using known techniques.

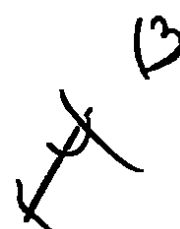
Compounds of formula (I) can be converted into further compounds of formula (I) using standard procedures. Examples of the types of conversion reactions that may be used include introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid; the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of reduction reactions include the reduction of a nitro group to an amino group by catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or by treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; and particular examples of oxidation reactions include oxidation of alkylthio to alkylsulphonyl or alkylsulphonyl.

It will be appreciated by those skilled in the art that in the processes of the present invention certain functional groups such as hydroxyl or amino groups in the starting reagents or intermediate compounds may need to be protected by protecting groups. Thus, the preparation of the compounds of formula (I) may involve, at various stages, the addition and removal of one or more protecting groups.

The protection and deprotection of functional groups is described in 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

The compounds of formula (I) above may be converted to a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, preferably an acid addition salt such as a hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate, or an alkali metal salt such as a sodium or potassium salt.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses the use of all geometric and optical

(3)


isomers (including atropisomers) of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. The use of tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention. For example where R⁴ is pyrazolyl; pyrazolyl-5-yl and pyrazolyl-3-yl are tautomers of the same compound.

5 The compounds of formula (I) have activity as pharmaceuticals, in particular as modulators or inhibitors of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) activity, and may be used in the treatment of proliferative and hyperproliferative diseases/conditions, examples of which include the following cancers:

- (1) carcinoma; including that of the bladder, brain, breast, colon, kidney, liver, lung,
10 ovary, pancreas, prostate, stomach, cervix, colon, thyroid and skin;
- (2) hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including acute lymphocytic leukaemia, B-cell lymphoma and Burkett's lymphoma;
- (3) hematopoietic tumours of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukaemias and promyelocytic leukaemia;
- 15 (4) tumours of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; and
- (5) other tumours, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma and glioma.

The compounds of the invention are especially useful in the treatment of tumors of the breast and prostate.

20 Thus, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined for use in therapy.

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for use in therapy.

25 In the context of the present specification, the term "therapy" also includes "prophylaxis" unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

The invention also provides a method of treating cancer which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of
30 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

The invention still further provides a method of modulating insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) activity which comprises administering to a patient in need thereof

a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof may be used on their own but will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition in which the formula (I) compound/salt/solvate (active ingredient) is in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier. Depending on the mode of administration, the pharmaceutical composition will preferably comprise from 0.05 to 99 %w (per cent by weight), more preferably from 0.05 to 80 %w, still more preferably from 0.10 to 70 %w, and even more preferably from 0.10 to 50 %w, of active ingredient, all percentages by weight being based on total composition.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The pharmaceutical compositions may be administered topically (e.g. to the skin or to the lung and/or airways) in the form, e.g., of creams, solutions, suspensions, heptafluoroalkane aerosols and dry powder formulations; or systemically, e.g. by oral administration in the form of tablets, capsules, syrups, powders or granules; or by parenteral administration in the form of solutions or suspensions; or by subcutaneous administration; or by rectal administration in the form of suppositories; or transdermally.

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as

ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

- 5 Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

- Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form
10 together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxyethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example
15 heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or
20 condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

- 25 Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be
30 preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

 Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting

agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Suppository formulations may be prepared by mixing the active ingredient with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Suitable excipients include, for example, cocoa butter and polyethylene glycols.

Topical formulations, such as creams, ointments, gels and aqueous or oily solutions or suspensions, may generally be obtained by formulating an active ingredient with a conventional, topically acceptable, vehicle or diluent using conventional procedure well known in the art.

Compositions for administration by insufflation may be in the form of a finely divided powder containing particles of average diameter of, for example, 30 μ or much less, the powder itself comprising either active ingredient alone or diluted with one or more physiologically acceptable carriers such as lactose. The powder for insufflation is then conveniently retained in a capsule containing, for example, 1 to 50mg of active ingredient for

15

X

use with a turbo-inhaler device, such as is used for insufflation of the known agent sodium cromoglycate.

5 Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

10 For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The size of the dose for therapeutic purposes of a compound of the invention will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

15 In general, a compound of the invention will be administered so that a daily dose in the range, for example, from 0.5 mg to 75 mg active ingredient per kg body weight is received, given if required in divided doses. In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, from 0.5 mg to 30 mg active ingredient per kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, from 0.5 mg to 25 mg active ingredient per kg body weight will generally be used. Oral administration is however preferred. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active ingredient.

25 For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Examples

30 The invention will now be further described with reference to the following illustrative examples in which, unless stated otherwise:

(i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25°C;

- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;
- (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;
- (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;
- (v) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;
- (vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;
- (vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz, in DMSO-d₆ + CD₃COOD unless otherwise indicated;
- (viii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;
- (ix) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and
- (x) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is (MH)⁺;
- (xii) the following abbreviations have been used:
- | | |
|-------|--------------------------------|
| THF | tetrahydrofuran; |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide; |
| EtOAc | ethyl acetate; |
| DCM | dichloromethane; and |
| DMSO | dimethylsulphoxide. |

Example 1

5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine

A mixture of 5-aminomethyl-3-methylisoxazole hydrochloride (890mg, 6.0mmol), 5-bromo-2-chloro-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine (Method 1; 578mg,

2.0mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (1.4ml, 8.0mmol) in 1-butanol (10ml) was heated at 120°C for 18 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and volatiles removed by evaporation. The residue was triturated with ether and the product collected by filtration to give the titled compound (225mg, 31%). ¹H NMR (DMSO): δ 2.15 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 6.1 (br s, 2H), 7.6 (br s, 1H), 8.0 (br s, 2H), 12.05 (br s, 1H); MS: m/z 366.

Examples 2 - 12

Following a similar procedure to Example 1, the following compounds were synthesised after replacement with a suitable pyrimidine (SM1) and amine (SM2) (the NMR was recorded in DMSO-d₆). Where a starting material is not indicated, this compound is commercially available.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM1	SM2
2 ¹	5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 6.2-6.0 (m, 2H), 7.6 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (br s, 1H), 12.04 (br s, 1H)	320	Meth 10	
3 ^{1,2}	5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	0.6 (br s, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 6.0-6.2 (br s, 2H), 8.05 (s, 1H)	390	Meth 11	
4 ¹	5-Chloro-2-(3-isopropylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.2 (d, 6H), 2.2 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 6.2 (br s, 2H), 7.6 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H)	348	Meth 10	Meth 57
5 ^{1,2}	5-Chloro-2-(3-phenylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.2 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (br s, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.0 (br s, 1H)	382	Meth 10	Meth 56
6	5-Bromo-2-[3-(2-	2.2 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.6	456	Meth	Meth

1 ²	methoxyphenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	(m, 2H), 6.0-6.2 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.7 (s, 2H), 8.1 (s, 2H), 12.1 (br s, 1H)		1	58
7 1 ²	5-Chloro-2-[3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.2 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.5-4.7 (m, 2H), 6.0-6.4 (br s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.55-7.7 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (br s, 1H), 12.05 (s, 1H)	412	Meth 10	Meth 58
8	5-Chloro-2-(3-pyrid-2-ylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.2 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.9-8.0 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 12.02 (br s, 1H)	383	Meth 10	Meth 70
9 ¹	5-Bromo-2-(3-pyrid-2-ylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.2 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.0-6.6 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (br s, 1H), 7.9-8.2 (m, 4H), 8.7 (d, 1H), 12.1 (br s, 1H)	427	Meth 1	Meth 70
10 1 ²	5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.25 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 12.07 (s, 1H)	406	Meth 12	
11 1 ²	5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.23 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 6.03 (br s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 12.05 (br s, 1H)	362	Meth 13	
12 2	5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-	1.16 (t, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.53 (q, 2H), 4.47 (d, 2H),	378	Meth 14	

	ylmethylamino)-4-(5-ethyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	6.05 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.03 (br s, 2H), 12.06 (s, 1H)			
--	---	--	--	--	--

¹ Required aqueous work-up.

² Purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM/methanol (95:5).

Example 13

5 5-Bromo-2-(2-fur-2-ylethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine

A mixture of 5-bromo-2-chloro-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine (Method 1; 290mg, 1.0mmol), 2-(2-aminoethyl)furan (330mg, 3.0mmol) and 1-butanol (5ml) was heated at 120°C for 5 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and the volatiles removed by evaporation. The residue was dissolved in DCM and washed with water followed by brine. The organics were separated, dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation. The residue was triturated with ether, the solid product collected and purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM /methanol (95:5) to give the titled compound (80mg, 22%). ¹H NMR (DMSO): δ 2.1 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.4 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.0 (br s, 2H), 12.05 (br s, 1H); MS: m/z 363 .

Examples 14 - 106

Following a similar procedure to Example 13, the following compounds were synthesised after replacement with appropriate pyrimidine (SM1) and amine (SM2) starting materials. Where a starting material is not indicated, this compound is commercially available.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM1	SM2
14 1,7	5-Bromo-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.20 (s, 9H), 4.50 (d, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 8.00 (s, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.07 (s, 1H)	402	Meth 12	
15 2,7	5-Chloro-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.19 (s, 9H), 4.47 (d, 2H), 7.28 (t, 1H)	358	Meth 13	

16 ^{3,7}	5-Chloro-2-(pyrid-2-ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.14 (s, 9H), 4.56 (d, 2H), 6.17 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 12.01 (s, 1H)	358	Meth 13	
17 ^{3,7}	5-Bromo-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.17 (s, 3H), 4.42 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (br s, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 12.01 (br s, 1H)	360	Meth 1	
18 ^{3,7}	5-Bromo-2-[2-(imidazol-4-ylethyl)amino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.2 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.45 (m, 2H), 6.4 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.0 (br s, 1H)	363	Meth 1	
19 ^{4,5,7}	5-Bromo-2-(pyrid-2-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.1 (br s, 3H), 4.5 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.6 (br s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 11.97 (br s, 1H)	360	Meth 1	
20 ⁷	5-Chloro-2-[2-(pyrid-2-yl)ethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.15 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.3 (br s, 1H), 8.5 (m, 1H), 12.02 (br s, 1H)	330	Meth 10	
21 ^{4,5,7}	5-Bromo-2-[2-(pyrid-3-yl)ethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.1 (br s, 3H), 2.9 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.0 (s, 1H)	374	Meth 1	
22 ^{4,5,6,7}	5-Bromo-2-(5-methylpyrazin-2-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.2 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.6 (d, 2H), 6.2 (s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)	375	Meth 1	
23 ⁷	5-Bromo-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5-	0.4-0.9 (m, 4H), 1.8 (br s, 1H), 4.4 (m, 2H), 5.8-6.5 (m, 1H), 7.3 (m,	386	Meth 11	

	cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1H), 7.6 (br s, 2H), 8.0 (s, 2H), 8.4 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 12.1-12.3 (m, 1H)			
24	5-Bromo-2-[3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.19 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 8.07 (s, 1H)	460	Meth 1	Meth 59
25	5-Bromo-2-[3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.21 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.31 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.39-7.54 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H), 8.07 (s, 1H)	502	Meth 12	Meth 59
26	4-(5-Methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-3-ylmethylamino)pyrimidine	2.12 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.05 (br s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)	282	Meth 15	
27	5-Bromo-2-[2-(3-methylisoxazol-5-yl)ethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.18 (s, 6H), 2.96 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)	378	Meth 1	Meth 83
28	5-Chloro-2-[3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.21 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 6.31 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.99 (s, 1H)	458	Meth 13	Meth 59
29	5-Chloro-4-(5-propyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	0.88 (t, 3H), 1.50 (br s, 2H), 2.44 (br s, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.87 (br s, 1H), 7.16-7.29 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.48 (d, 1H)	344	Meth 16	
30	5-Bromo-4-(5-	0.60 (br s, 2H), 0.89 (d, 2H), 1.78	386	Meth	

	cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	(br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.87 (br s, 1H), 7.16-7.31 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.49 (d, 1H)		11	
31	5-Chloro-4-(5-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	1.10 (br s, 3H), 2.44 (br s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.01 (br s, 1H), 7.17-7.29 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.49 (d, 1H)	330	Meth 17	
32	5-Bromo-4-(5-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	1.10 (br s, 3H), 2.54 (br s, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.00 (br s, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.49 (d, 1H)	374	Meth 14	
33	5-Bromo-4-(5-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	0.88 (br s, 3H), 1.51 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.98 (br s, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 11.98 (s, 1H)	388	Meth 18	
34	5-Chloro-2-[3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.19 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.21 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 12.04 (s, 1H)	400	Meth 10	Meth 60
35	5-Chloro-4-(5-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	1.15 (br s, 6H), 2.81 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 7.15-7.32 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.46 (d, 1H)	344	Meth 19	
36	5-Bromo-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[3-(2-trifluoromethoxyphenyl)isoxazol-5-	1.26 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 6.28 (br s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 12.06 (s, 1H)	552	Meth 12	Meth 61

	ylmethylamino] pyrimidine				
37	5-Chloro-4-(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	0.60 (br s, 2H), 0.88 (d, 2H), 1.78 (br s, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.95 (br s, 1H), 7.16-7.31 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.50 (d, 1H)	342	Meth 20	
38 ^a	5-Chloro-2-[3-(2-cyanophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.18 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H)	407	Meth 10	Meth 81
39	5-Bromo-2-[3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.19 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.27 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.30-7.44 (m, 2H), 7.50-7.61 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.09 (s, 1H)	444	Meth 1	Meth 60
40 ^f	5-Chloro-2-[3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.22 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.38 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 12.10 (s, 1H)	442	Meth 13	Meth 60
41	5-Bromo-4-(5-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	1.01-1.25 (m, 6H), 2.84 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 6.12 (br s, 1H), 7.19-7.34 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.49 (d, 1H)	388	Meth 21	
42 ^f	5-Bromo-2-[3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.22 (s, 9H), 4.66 (s, 2H), 6.34 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 7.28-7.43 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.01-8.18 (br s, 2H), 12.10 (s, 1H)	486	Meth 12	Meth 60
43 ^a	5-Bromo-2-[3-(2-	1.69 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.78 (s,	451	Meth	Meth

	cyanophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1H), 6.27 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H), 7.28 (dt, 1H), 7.35 (dd, 1H) 7.41 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H)		1	81
44 ⁹	5-Bromo-2-[1-(3-methylisoxazol-5-yl)ethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 5.18 (q, H), 6.10 (s, H), 6.23 (br s, H), 7.68 (br s, H), 8.09 (s, H), 8.53 (br s, H)	378	Meth 1	Meth 72
45 ⁹	5-Chloro-2-[1-(3-methylisoxazol-5-yl)ethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.50 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.18 (q, H), 6.10 (s, H), 6.21 (br s, H), 7.73 (br s, H), 8.01 (s, H), 8.99 (br s, H)	334	Meth 10	Meth 72
46 ⁷	5-Bromo-4-(5-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-3-ylmethylamino)pyrimidine	1.10 (t, 3H), 2.54 (q, 2H), 4.42 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.50-7.68 (m, 2H), 7.92-8.05 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H)	374	Meth 14	
47	5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	0.85 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)	392	Meth 18	
48	5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.18 (d, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H)	392	Meth 21	
49	5-Bromo-2-[3-(2-ethoxyphenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.25 (br s, 12H), 4.04 (q, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07 (s, 1H)	512	Meth 12	Meth 62

50	5-Bromo-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[3-(2-trifluoromethylphenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]pyrimidine	1.30 (s, 9H), 4.75 (s, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.20 (s, 1H)	536	Meth 12	Meth 63
51	5-Bromo-2-[3-(2-methylphenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.23 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.36 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 8.20 (s, 1H)	482	Meth 12	Meth 64
52 ⁷	5-Bromo-2-[2-(pyridazin-3-yl)ethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.19 (br s, 9H), 3.19 (t, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.41 (br s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 9.06 (d, 1H)	417	Meth 12	J Am Chem Soc, 1950, 72, 3539
53	5-Bromo-2-[3-(2-bromophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.18 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.3 (bd, 1H), 6.62 (br s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 8.07 (s, 1H)	506	Meth 1	Meth 65
54	5-Bromo-2-[2-(pyrimidin-4-yl)ethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.19 (s, 9H), 2.98 (t, 2H), 3.62 (q, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.04 (s, 1H)	417	Meth 12	J Am Chem Soc, 1950, 72, 3539
55 ⁷	5-Bromo-2-(pyrazin-2-ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.19 (s, 9H), 4.57 (d, 2H), 6.16 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.52 (s, 2H)	403	Meth 12	

56	5-Bromo-2-(5-methylisoxazol-3-ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.24 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)	406	Meth 12	Meth 85
57 ¹	5-Bromo-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	0.86 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 6.04 (br s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.60 (bt, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.48 (s, 1H)	388	Meth 18	
58	5-Bromo-4-(5-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-3-ylmethylamino)pyrimidine	1.14 (s, 6H), 2.84 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.18 (br s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.63 (bt, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)	388	Meth 21	
59	5-Bromo-2-[3-(2-methoxypyrid-3-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.19 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.30 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H)	457	Meth 1	Meth 66
60 ¹	5-Bromo-2-[3-(3-methylpyrazol-4-yl)propylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.25 (s, 9H), 1.71 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 6.47 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 12.06 (br s, 1H)	433	Meth 12	
61 ¹	5-Bromo-2-[3-(3-methylpyrazol-4-yl)propylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.70 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.36 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 6.40 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 12.04 (s, 1H)	391	Meth 1	
62	5-Chloro-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-	2.12 (s, 3H), 4.5 (d, 2H), 7.07-7.36 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.67	316	Meth 10	

	2-(pyrid-2-ylmethylamino)pyrimidine	(m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.96 (br s, 1H)			
63	5-Chloro-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-3-ylmethylamino)pyrimidine	2.15 (s, 3H), 4.43 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.43-7.74 (m, 2H), 7.92 (br s, 1H), 8.23-8.56 (m, 3H), 12.0 (br s, 1H)	316	Meth 10	
64	5-Bromo-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-4-ylmethylamino)pyrimidine	2.13 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.44 (d, 2H), 11.99 (br s, 1H)	360	Meth 1	
65	5-Chloro-2-[2-(imidazol-5-yl)ethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.15 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 6.48 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.9 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 11.6-12.1 (m, 2H)	319	Meth 10	
66	5-Chloro-2-[3-(3-methoxyphenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.19 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.05-6.45 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.99 (s, 1H)	412	Meth 10	Meth 67
67	5-Chloro-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-[3-(pyrid-3-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]pyrimidine	2.16 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 5.97-6.43 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 9.0 (br s, 1H)	383	Meth 10	Meth 68
68	5-Chloro-2-[3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-	1.24 (s, 9H), 4.66 (s, 2H), 6.34 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.89-7.99 (m, 3H), 8.65 (d, 1H)	425	Meth 13	Meth 70

	ylamino)pyrimidine				
69	5-Bromo-4-(5-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]pyrimidine	0.85 (br s, 3H), 1.55 (br s, 2H), 2.5 (2H, m), 4.63 (s, 2H), 6.05-6.52 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.88-7.99 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.66 (d, 1H)	455	Meth 18	Meth 70
70	5-Bromo-2-[3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.23 (s, 9H), 4.66 (s, 2H), 6.34 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.86-8.02 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.65 (d, 1H)	469	Meth 12	Meth 70
71	5-Bromo-4-(5-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]pyrimidine	1.15 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.05-6.53 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.84-8.02 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.65 (d, 1H)	441	Meth 14	Meth 70
72	5-Bromo-4-(5-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]pyrimidine	1.17 (m, 6H), 2.80-2.95 (m, 1H), 4.64 (br s, 1H), 6.18-6.48 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.82-8.00 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.64 (d, 1H)	455	Meth 21	Meth 70
73 10	5-Bromo-2-(5-methylfur-2-ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.24 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H)	405	Meth 12	
74 10	5-Bromo-2-(fur-3-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.25 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)	349	Meth 1	
75 10	5-Bromo-2-(2-cyanopyrid-5-	1.15 (s, 9H), 4.62 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.93 (d, 1H),	427	Meth 12	WO 02 /

	ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3- ylamino)pyrimidine	8.38 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)			44145
76 10	5-Bromo-2-(pyrid-2- ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3- ylamino)pyrimidine	1.19 (s, 9H), 4.87 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.46 (m, 2H), 8.83 (d, 1H)	402	Meth 12	
77 10	5-Bromo-2-(fur-3- ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3- ylamino)pyrimidine	1.24 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 6.36 (br s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H)	391	Meth 12	
78 10	5-Bromo-2-(2- methoxypyrid-5- ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3- ylamino)pyrimidine	1.21 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.45 (m, 2H)	432	Meth 12	WO 95 / 18097
79 10	5-Bromo-2-(3- bromopyrid-5- ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3- ylamino)pyrimidine	1.17 (s, 9H), 4.60 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)	480	Meth 12	WO 99 / 00385
80 10	5-Bromo-2-(fur-2- ylmethylamino)-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3- ylamino)pyrimidine	1.24 (s, 9H), 4.56 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.39 (br s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)	391	Meth 12	
81 10	5-Bromo-4-(5-methyl- 1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)- 2-[2-(thien-3- yl)ethylamino] pyrimidine	2.21 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.33 (s, 1H)	379	Meth 1	
82 10	5-Bromo-2-[2-(1- methylpyrrol-2- yl)ethylamino]-4-(5-	2.10 (m, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.3-3.4 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.60 (s, 1H),	376	Meth 1	Tetra edron 1999,

	methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	7.16 (m, 1H), 8.03 (m, 2H)			55, 11619 - 11640
83	5-Bromo-2-(3-phenylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.15 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 6.0-6.5 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.05 (s, 1H)	426	Meth 1	Meth 56
84	5-Bromo-2-[4-(pyrid-2-yl)pyrid-2-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.11 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.1 (br s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.98 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.67 (d, 1H)	437	Meth 1	Meth 100
85	5-Bromo-2-[5-(pyrid-2-yl)pyrid-3-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.12 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)	437	Meth 1	Meth 102
86	5-Chloro-2-[5-(pyrid-2-yl)pyrid-3-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.12 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)	393	Meth 10	Meth 102
87	5-Bromo-2-(6-chloropyrid-2-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.15 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.85 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.00 (s, 1H)	394	Meth 1	Meth 94
88	5-Bromo-2-(3-methylpyrid-2-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-	2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.35 (d, 1H)	374	Meth 1	Meth 97

	ylamino)pyrimidine				
89	5-Bromo-2-(6-methylpyrid-2-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.12 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 8.00 (s, 1H)	374	Meth 1	Meth 95
90	5-Bromo-2-(5,6-dimethylpyrid-2-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.10 (br s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.98 (s, 1H)	388	Meth 1	Meth 96
91	5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.20 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)	348	Meth 19	
92	5-Bromo-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(pyrid-2-yl)ethylamino]pyrimidine	1.45 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 5.00 (s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.50 (d, 1H)	374	Meth 1	Meth 91
93	5-Bromo-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(pyrid-3-yl)ethylamino]pyrimidine	1.45 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.98 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.55 (s, 1H)	374	Meth 1	Meth 90
94	5-Chloro-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(pyrid-3-yl)ethylamino]pyrimidine	1.45 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 5.00 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.56 (s, 1H)	330	Meth 10	Meth 90
95	5-Bromo-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-	0.88 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H),	388	Meth 1	Meth 92

	2-[1-(pyrid-2-yl)propylamino]pyrimidine	7.20 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (d, 1H)			
96	5-Chloro-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(pyrid-2-yl)propylamino]pyrimidine	0.87 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.47 (d, 1H)	344	Meth 10	Meth 92
97	5-Bromo-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(pyrid-3-yl)propylamino]pyrimidine	0.85 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.50 (s, 1H)	388	Meth 1	Meth 93
98	5-Chloro-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(pyrid-3-yl)propylamino]pyrimidine	0.89 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.52 (s, 1H)	344	Meth 10	Meth 93
99	5-Bromo-2-(3-bromopyrid-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.19 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 6.02 (br s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.10 (br s, 1H)	440	Meth 1	WO 99 / 00385
100 11	5-Bromo-2-[2-(1-methylpyrrol-2-yl)ethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.48 (s, 9H), 3.07 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.13 (t, 1H), 6.74 (m, 2H), 8.17 (s, 1H)	418	Meth 12	Tetra edron 1999 (55), 11619 - 11640
101	5-Bromo-2-[2-(pyrimidin-5-yl)ethylamino]-4-(5- <i>tert</i> -	1.26 (s, 9H), 2.92 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 6.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.14 (s, 1H)	417	Meth 12	J Am Chem Soc,

124

	butyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine				1950, 72, 3539 12
102	5-Chloro-2-(pyrid-3-ylmethylamino)-4-(5-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	0.84 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.18 (br s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.48 (s, 1H)	344	Meth 16	
103	5-Chloro-4-(5-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-3-ylmethylamino)pyrimidine	1.13 (d, 6H), 2.84 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 6.24 (br s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.49 (s, 1H)	344	Meth 19	
104	5-Bromo-2-[3-(methoxycarbonyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.17 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.21 (br s, 1H), 6.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)	408	Meth 1	Meth 74 ¹³
105	5-Bromo-2-[3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	1.86 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)	447	Meth 1	Meth 78
106	5-Bromo-2-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	2.17 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H)	380	Meth 1	Meth 76

¹ Heated for 12 hours.² Heated for 24 hours.

- ³ Reaction treated with 2M NH₃/MeOH to pH 9. Precipitate was filtered and washed with distilled water and diethyl ether.
- ⁴ No aqueous work-up, product precipitates from DCM.
- ⁵ No chromatography necessary.
- 5 ⁶ 500MHz (393K).
- ⁷ NMR run with no d4 acetic acid.
- ⁸ NMR run at 373K/400MHz.
- ⁹ NMR run with no d4 acetic acid at 343K.
- ¹⁰ NMR: Trifluorodeuterated acetic acid-d₁ use in place of acetic acid-d₄.
- 10 ¹¹ NMR run in CD₃OD.
- ¹² Compound could be prepared by the procedure described in this paper.
- ¹³ Ester exchange with the methanol used in the chromatography occurred.

Example 107

15 **5-Bromo-2-(3-carbamoylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine**

5-Bromo-2-[3-(methoxycarbonyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine (Example 104; 50mg, 0.11mmol) was suspended in 7N methanolic ammonia (5ml) and stirred at ambient temperature for 18 hours. The volatiles were removed
20 by evaporation and the residue was triturated with DCM/diethyl ether (50:50) and the product collected by filtration to give the title compound (35mg, 76%). NMR (DMSO): 2.18 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 6.28 (br s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 12.06 (s, 1H); m/z 393 (MH)⁺:

25 **Preparation of Starting Materials :-**

The starting materials for the examples above are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example, the following reactions are an illustration, but not a limitation, of some of the starting materials used in the above reactions.

30

Method 1

5-Bromo-2-chloro-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine

- 25
- A solution of 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine (10.0g, 44mmol), 3-amino-5-methyl-1H-pyrazole (6.0g, 62mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (9.20ml, 53mmol) in 1-butanol (80ml) was heated at 85°C for 12 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and the resulting precipitate collected by filtration. The solid product was washed with ethanol and dried to give the sub-titled compound (10.8g, 85%). ¹H NMR (DMSO): δ 2.23 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.27 (s, 1H); MS: m/z 290 (MH)⁺.

Method 2

2-Oxobutylnitrile

- 10 Acetonitrile (13.7ml, 260mmol) was added to a suspension of sodium hydride (10.4g of a 60% suspension in mineral oil, 260mmol) in ethyl propionate (22.3g, 220mmol) and anhydrous 1,4-dioxane (200ml) at ambient temperature. The mixture was heated at 100°C for 12 hours and then allowed to cool. Water was added, the mixture adjusted to pH 2.0 with concentrated hydrochloric acid and extracted with DCM. The extracts were combined dried (MgSO₄) and the volatiles removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM to give the title compound (20g, 94%) as an oil. NMR (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.50 (s, 2H).

Methods 3 - 5

- 20 The following compounds were prepared by the procedure of Method 2 using the appropriate starting materials.

Method	Method
3	2-Cyclopropyl-2-oxoethylnitrile
4	2-Oxopentylnitrile
5	2-Oxo-3-methylbutylnitrile

Method 6

3-Amino-5-ethyl-1H-pyrazole

- 25 Hydrazine monohydrate (11.3g, 230mmol) was added to a solution of 3-oxobutyronitrile (Method 2; 20.0g, 210mmol) in ethanol (50ml) and the mixture heated at 70°C for 12 hours. The volatiles were removed by evaporation and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM/methanol (90:10) to give the title compound

as an oil. (10.2g, 44%). NMR (DMSO): 1.10 (t, 3H), 2.40 (q, 2H), 5.15 (s, 1H); m/z 112 (MH)⁺.

Methods 7 - 9

- 5 The following compounds were prepared by the procedure of Method 6 using the appropriate starting materials.

Method	Compound	SM
7	3-Amino-5-cyclopropyl-1H-pyrazole	Method 3
8	3-Amino-5-propyl-1H-pyrazole	Method 4
9	3-Amino-5-isopropyl-1H-pyrazole	Method 5

Method 10

2,5-Dichloro-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine

- 10 A solution of 2,4,5-trichloropyrimidine (6.0g, 32.6mmol), 3-amino-5-methyl-1H-pyrazole (3.18g, 32.7mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (6.30ml, 36.2mmol) in 1-butanol (50ml) was heated at 100°C for 2 hours. The volatiles were removed by evaporation and the residue was triturated with DCM to afford the title compound (5.7g, 72%) as a white solid.
- 15 NMR (DMSO): 2.23 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.27 (s, 1H); m/z 290 (MH)⁺.

Methods 11 - 21

The following compounds were prepared by the procedure of Method 10 using the appropriate starting materials.

Meth	Compound	SM
11	5-Bromo-2-chloro-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	Meth 7
12	5-Bromo-2-chloro-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	
13	2,5-Dichloro-4-(5- <i>tert</i> -butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	
14	5-Bromo-2-chloro-4-(5-ethyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	Meth 6
15	4-(5-Methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-chloropyrimidine	
16	2,5-Dichloro-4-(5-propyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	Meth 8
17	2,5-Dichloro-4-(5-ethyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	Meth 6
18	5-Bromo-4-(5-propyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-chloropyrimidine	Meth 8

26
X

19	2,5-Dichloro-4-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	Meth 9
20	2,5-Dichloro-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine	Meth 7
21	5-Bromo-4-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-chloropyrimidine	Meth 9

Method 22 **α -Chlorobenzaldehyde oxime**

N-chlorosuccinimide (5.50g, 41.3mmol) was added in portions to a solution of benzaldehyde oxime (5.0g, 41.3mmol) in DMF (34ml) such that the temperature did not rise above 35°C. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours and then cooled with an ice bath. Water was added and the aqueous mixture extracted with ether. The organics were combined, washed with water and brine, dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation to give the title compound (6.43g, 100%) as an oil. NMR (CDCl₃): 7.4 (m, 3H), 7.8 (d, 2H), 8.9 (bs, 1H).

Methods 23 - 33

The following compounds were prepared by the procedure of Method 22 using the appropriate starting materials.

Method	Compound	SM
23	1-chloro-2-methylpropylaldehyde oxime	
24	α -Chloro-2-methoxybenzaldehyde oxime	
25	α -Chloro-2-chlorobenzaldehyde oxime	Method 36
26	α -Chloro-2-fluorobenzaldehyde oxime	Method 37
27	α -Chloro-2-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime	Method 38
28	α -Chloro-2-ethoxybenzaldehyde oxime	Method 39
29	α -Chloro-2-trifluoromethylbenzaldehyde oxime	Method 40
30	α -Chloro-2-methylbenzaldehyde oxime	Method 41
31	α -Chloro-2-bromobenzaldehyde oxime	
32	α -Chloro-2-methoxypyrid-3-ylcarbaldehyde oxime	J.Chem. Soc. Perkin Trans 1 1990 2409-15.
33	α -Chloro-3-methoxybenzaldehyde oxime	Method 35

Method 34

α -Chloro-pyrid-3-ylcarbaldehyde oxime was prepared according to the method described in Tetrahedron 2000, 56, 1057-1064.

Method 35

5 3-Methoxybenzaldehyde oxime

A solution of hydroxylamine hydrochloride (10g, 0.144mol) in distilled water (20ml) was added to 20%(w/v) aqueous sodium hydroxide solution (28ml). 3-Methoxybenzaldehyde (14ml, 0.12mol) was added in one portion and the mixture was stirred for 2 hours at 0-5°C. The mixture was adjusted to pH7 and extracted with dichloromethane. The extracts were
10 combined, dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation to give the title compound (18.7g, 100%) as a colourless oil. NMR (CDCl₃): 3.8 (s, 3H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (br s, 1H).

Methods 36 - 42

15 The following compounds were prepared by the procedure of Method 35 using the appropriate starting materials.

Method	Compound
36	2-chlorobenzaldehyde oxime
37	2-fluorobenzaldehyde oxime
38	2-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime
39	2-ethoxybenzaldehyde oxime
40	2-trifluoromethylbenzaldehyde oxime
41	2-methylbenzaldehyde oxime
42	2-iodobenzaldehyde oxime

Method 43

5-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-phenylisoxazole

20 A solution of α -chlorobenzaldehyde oxime (Method 22; 1g, 6.4mmol) in THF (13ml) was added dropwise to a solution of *N-tert*-butoxycarbonyl-propargylamine (0.5g, 3.2mmol) and triethylamine (0.9ml, 6.4mmol) in THF (25ml) cooled with an ice bath. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2 days. The volatiles were removed by evaporation and the residue dissolved in DCM. The solution was washed with water and
25 brine, dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation. The residue was triturated with

27
22

isohexane/ether (9:1) and collected by filtration to give the title compound (473mg, 54%).
NMR (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 4.45 (d, 2H), 5.10 (bs, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.8 (m, 2H).

5 Methods 44 - 55

The following compounds were prepared by the procedure of Method 43 using the appropriate starting materials.

Meth	Compound	SM
44	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-isopropylisoxazole	Meth 23
45	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-methoxyphenyl)isoxazole	Meth 24
46	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-chlorophenyl)isoxazole	Meth 25
47	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-fluorophenyl)isoxazole	Meth 26
48	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-trifluoromethoxyphenyl)isoxazole	Meth 27
49	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-ethoxyphenyl)isoxazole	Meth 28
50	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-trifluoromethylphenyl)isoxazole	Meth 29
51	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-methylphenyl)isoxazole	Meth 30
52	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-bromophenyl)isoxazole	Meth 31
53	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(2-methoxypyrid-3-yl)isoxazole	Meth 32
54	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(3-methoxyphenyl)isoxazole	Meth 33
55	5-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(pyrid-3-yl)isoxazole	Meth 34

Method 56

10 5-Aminomethyl-3-phenylisoxazole

Trifluoroacetic acid (1.7ml, 2.6mmol) was added dropwise to a solution of 5-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-3-phenylisoxazole (Method 43; 473mg, 1.73mmol) in DCM (8ml) cooled in an ice bath. The mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 18 hours and the volatiles removed by evaporation. The residue was triturated with ether to
15 give the title compound (427mg, 86%). NMR (DMSO) 4.33 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.6 (br s, 3H).

Methods 57 - 68

The following compounds were prepared by the procedure of Method 56 using the appropriate starting materials.

Method	Compound	Method
57	5-Aminomethyl-3-isopropylisoxazole	Method 44
58	5-Aminomethyl-3-(2-methoxyphenyl)isoxazole	Method 45
59	5-Aminomethyl-3-(2-chlorophenyl)isoxazole	Method 46
60	5-Aminomethyl-3-(2-fluorophenyl)isoxazole	Method 47
61	5-Aminomethyl-3-(2-trifluoromethoxyphenyl)isoxazole	Method 48
62	5-Aminomethyl-3-(2-ethoxyphenyl)isoxazole	Method 49
63	5-Aminomethyl-3-(2-trifluoromethylphenyl)isoxazole	Method 50
64	5-Aminomethyl-3-(2-methylphenyl)isoxazole	Method 51
65	5-Aminomethyl-3-(2-bromophenyl)isoxazole	Method 52
66	5-Aminomethyl-3-(2-methoxypyrid-3-yl)isoxazole	Method 53
67	5-Aminomethyl-3-(3-methoxyphenyl)isoxazole	Method 54
68	5-Aminomethyl-3-(pyrid-3-yl)isoxazole	Method 55

Method 69

5 5-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(pyrid-2-yl)isoxazole

Sodium hypochlorite (16ml of a 14%w/v aqueous solution, 29.5mmol) was added dropwise to a solution of 2-pyridinealdoxime (2g, 16.4mmol) and *N*-tert-butoxycarbonyl-propargylamine (5.6g, 36.1mmol) in DCM (30ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred vigorously and allowed to warm to ambient temperature and stirred for 18 hours. The aqueous layer was separated and extracted with DCM. The combined organic extracts were combined, dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with diethyl ether/isohexane (1:1) to give the title compound (1.93g, 43%). NMR (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 4.5 (m, 2H), 5.03 (bs, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.67 (m, 1H).

Method 70

5-Aminomethyl-3-(pyrid-2-yl)isoxazole

5-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-(pyrid-2-yl)isoxazole (Method 69) was treated as described in Method 56 to give 5-aminomethyl-3-(2-pyridyl)isoxazole. NMR (DMSO) 4.38 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.65 (br s, 3H), 8.7 (m, 1H).

28
J**Method 71****3-Methyl-5-(1-phthalamidoethyl)isoxazole**

A solution of triethylamine (0.35ml, 2.5mmol) in toluene (15ml) was added dropwise to a solution of phenylisocyanate (5.43ml, 50mmol), nitroethane (2.15ml, 30mmol) and N-(but-1-yn-3-yl)phthalamide (5.0g, 25mmol) in toluene (65ml) at ambient temperature. The mixture was stirred for 18 hours, filtered and the volatiles removed by evaporation. The residue was triturated with ether and the product collected by filtration to give the title compound (5.35g, 89%). NMR (CDCl₃): 1.88 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 5.60 (q, H), 6.11 (s, H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.79-7.85 (m, 2H); m/z 257 (MH)⁺.

Method 72**5-(1-aminoethyl)-3-methylisoxazole**

A mixture of the 3-methyl-5-(1-phthalamidoethyl)isoxazole (Method 71; 3.55g, 13.9mmol), hydrazine monohydrate (0.75ml, 15.3mmol) and ethanol (50ml) was heated at reflux for 4 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and glacial acetic acid (8.8ml, 153mmol) added, the mixture then heated at reflux for 2 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and the mixture neutralized with 50% aqueous sodium hydroxide solution, diluted with water and extracted with DCM, and the combined extracts washed with water followed by brine. The organics were separated, dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation. The residue was dissolved in ethanol and treated with an excess of 1N ethereal hydrogen chloride, the volatiles removed by evaporation to give the title compound (1.52g, 87%). NMR (DMSO): 1.46 (dd, 3H), 2.20 (m, 3H), 4.39 (q, H), 6.38 (s, 1H), 6.60 (br s, 3H); m/z 127 (MH)⁺.

Method 73**3-Ethoxycarbonyl-5-[N-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl]isoxazole**

A solution of ethyl chlorooximidoacetate (10g, 66mmol) in THF (200ml) was added dropwise over 3 hours to a mixture of N-(tert-butyloxycarbonyl)propargylamine (20.5g, 131mmol) and triethylamine (11.2ml, 80mmol) in tetrahydrofuran (100ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours and then the volatiles were removed by evaporation. The residue was dissolved in DCM and washed with water followed by brine. The organics were separated, dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with isohexane/diethyl

ether (80:20 then 50:50) to give the title compound (10.6g, 60%). NMR (DMSO): 1.3 (t, 3H), 1.38 (s, 9H), 4.35 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H); m/z 269 (M-H)⁺.

Method 74

5 3-Ethoxycarbonyl-5-aminomethylisoxazole

Trifluoroacetic acid (2.1 ml, 29mmol) was added to a solution of 3-ethoxycarbonyl-5-[N-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl]isoxazole (Method 73; 790mg, 2.9mmol) in DCM (15ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours then the volatiles removed by evaporation. The residue was triturated with diethyl ether to give the title compound (763g, 10 93%). NMR (DMSO): 1.31 (t, 3H), 4.37 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 8.64 (s, 3H); m/z 171 (MH)⁺.

Method 75

3-Hydroxymethyl-5-[N-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl]isoxazole

Sodium borohydride (610mg, 16mmol) was added in portions to a solution of 3-ethoxycarbonyl-5-[N-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl]isoxazole (Method 73; 1.62g, 15 6mmol) in ethanol (15ml) at 0°C under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours then quenched with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The mixture was extracted with EtOAc and the organics washed with brine then dried (MgSO₄). The solvent was removed by evaporation to give the title 20 compound (1.25g, 91%). NMR (DMSO): 1.38 (s, 9H), 4.21 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H); m/z 229 (MH)⁺.

D 29

Method 76**3-Hydroxymethyl-5-aminomethylisoxazole**

Trifluoroacetic acid (4ml, 54mmol) was added to a solution of 3-hydroxymethyl-5-[N-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl]isoxazole (Method 75; 1.25g, 5.4mmol) in DCM (40ml).

- 5 The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours then the volatiles removed by evaporation. The residue was purified by chromatography on a SCX-2 column (50g) eluting with methanol then 7N ammonia in methanol to give the title compound (676mg, 96%). NMR (DMSO): 1.97 (br s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 6.26 (s, 1H).

10 Method 77**3-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-5-[N-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl]isoxazole**

3-Ethoxycarbonyl-5-[N-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl]isoxazole (Method 73; 500mg, 1.85mmol) was dissolved in pyrrolidine (4ml) and the mixture heated for 3 hours at 85°C. The volatiles were removed by evaporation and the residue was triturated with diethyl ether to give the title compound (432mg, 79%) as a white solid. NMR (DMSO): 1.38 (s, 9H), 1.85 (m, 4H), 3.50 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.29 (d, 2H), 6.47 (1H), 7.53 (s, 1H); m/z 240 (M-C₄H₈)⁺.

- 15

Method 78**20 3-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-5-aminomethylisoxazole**

3-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-5-[N-(tert-butyloxycarbonyl)aminomethyl]isoxazole (Method 77) was deprotected as described in Method 74 to give the title compound as its trifluoroacetate salt (428mg, 95%). NMR (DMSO): 1.88 (m, 4H), 3.49 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 8.58 (s, 3H); m/z 196 (MH)⁺.

25

Method 79**5-[N-(tert-Butoxycarbonyl)aminomethyl]-3-(2-iodophenyl)isoxazole**

2-Iodobenzaldehyde oxime (Method 42) was treated as described in Methods 22 and 43 to give the title compound.

30

Method 80**5-[N-(tert-Butoxycarbonyl)aminomethyl]-3-(2-cyanophenyl)isoxazole**

Copper (I) cyanide (2.49g, 27.8mmol), *tetra*-n-butylammoniumcyanide (1.87g, 6.95mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.247g, 0.28mmol) and diphenylphosphinoferrocene (0.619g, 1.12mmol) were added to a degassed solution of 5-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)aminomethyl]-3-(2-iodophenyl)isoxazole (Method 79; 2.78g, 6.95mmol) in 1,4-dioxan (35ml) under nitrogen. The mixture was heated at reflux for 3 hours, cooled to ambient temperature, diluted with EtOAc and filtered through diatomaceous earth. The filtrate was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried (MgSO₄) and the solvent was removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with EtOAc/isohexanes (15:85 increasing in polarity to 25:75) to give the title compound (1.29g, 62%). NMR (CDCl₃): 1.49 (s, 9H), 4.52 (d, 2H), 5.09 (br s, H), 6.81 (s, H), 7.55 (t, H), 7.70 (t, H), 7.79 (d, H), 7.95 (d, H); m/z 300 (MH)⁺.

Method 81

15 5-Aminomethyl-3-(2-cyanophenyl)isoxazole

5-[N-(*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl]-3-(2-cyanophenyl)isoxazole (Method 80; 1.28g, 4.28mmol) was treated as described in Method 56 to give the title compound (1.34g, 100%). NMR (DMSO): 4.45 (s, 2H), 7.17 (s, H), 7.73 (dd, H), 7.85-7.95 (m, 2H), 8.62 (br s, 3H); m/z 200 (MH)⁺.

20

Method 82

3-Methyl-5-(2-[bis-(N-*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)isoxazole

Bis-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-butyne as synthesised in *J. Am. Chem. Soc.* 1987 (109), 2765 (2.2g, 8.2mmol), was treated as described in Method 71 to give the title compound (0.59g, 22%). NMR (CDCl₃): 1.49 (s, 18H), 2.24 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 5.85 (s, H).

25

Method 83

3-Methyl-5-(2-aminoethyl)isoxazole

Trifluoroacetic acid (2.5ml, 3.8mmol) was added dropwise to a solution of 3-methyl-5-(2-[*bis*-(N-*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)isoxazole (Method 82; 0.589g, 1.8mmol) in DCM (10ml) cooled at 0°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 48 hours. The volatiles were removed by evaporation and the residue was purified

30

30

by chromatography on a SCX-2 ion exchange column eluting with methanol and then 7 N ammonia in methanol. The purified product was treated with an excess of 1.0M ethereal hydrogen chloride (3.5ml) to give the title compound as its hydrochloride salt (0.24g, 82%). NMR (DMSO) freebase: 2.18 (s, 3H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 6.10 (s, H).

5

Method 84**3-Azidomethyl-5-methylisoxazole**

3-Chloromethyl-5-methylisoxazole (500mg, 3.8mmol) and sodium azide (494mg, 7.6mmol) were heated in DMF (10ml) at 60°C for 6 hours. The reaction mixture was diluted with water then extracted with EtOAc. The organic extracts were dried (MgSO₄) and the volatiles removed by evaporation to give the title compound (387mg, 73%) as an oil. NMR (DMSO): 2.40 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.28 (s, 1H).

10

Method 85**3-Aminomethyl-5-methylisoxazole**

3-Azidomethyl-5-methylisoxazole (Method 84; 384mg, 2.8mmol) and polystyrene polymer supported triphenylphosphine (4.2g, 4.2mmol) were stirred together in a mixture of THF (17ml) and distilled water (0.58ml) for 24 hours. The reaction mixture was filtered, the resin washed with diethyl ether and then DCM. The combined filtrates were evaporated and the residue purified on a SCX-2 column eluting with methanol followed by 7N methanolic ammonia to give the title compound (211mg, 67%) as an oil. NMR (DMSO): 1.93 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 6.17 (s, 1H).

20

Method 86 **α -Methyl-pyridin-3-ylcarbaldehyde oxime**

Hydroxylamine hydrochloride (9.46g, 136.2mmol) was added to a solution of 3-acetylpyridine (11.02g, 90.7mmol) in methanol (100ml) and the reaction mixture heated at reflux for 30 minutes. The volatiles were removed by evaporation and the residue dissolved in water. The solution was cooled to 0°C and basified with 2N aqueous sodium hydroxide solution to pH 12 and the mixture then extracted with EtOAc. The extracts were combined, washed with saturated brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed by evaporation to give the title product (11.6g, 94%) as a solid. NMR (DMSO): 2.20 (s, 3H), 7.40 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.85 (s, 1H) 11.43 (s, 1H). m/z: 137 (MH)⁺.

30

Methods 87 - 89

The following compounds were prepared by the procedure of Method 86 using the appropriate starting materials.

Method	Compound
87	α -Methyl-pyridin-2-ylcarbaldehyde oxime
88	α -Ethyl-pyridin-2-ylcarbaldehyde oxime
89	α -Ethyl-pyridin-3-ylcarbaldehyde oxime

Method 90

3-(1-Aminoethyl)pyridine

A 50% suspension of rainy nickel in water (1.1g) was added to a solution of α -methyl-pyridin-3-ylcarbaldehyde oxime (Method 86; 10.6g, 77.9mmol) and 20% ethanolic ammonia (500ml) and the reaction mixture hydrogenated with gaseous hydrogen at 40 psi and 40°C until the theoretical volume of gas was consumed. The reaction mixture was filtered through a layer of diatomaceous earth and the filter pad washed with water and ethanol. The filtrate was removed by evaporation of give the title product. (8.05g, 85%) as an oil. NMR (DMSO): 1.28 (d, 3H), 4.05 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.55 (s, 1H). m/z: 123 (MH)⁺.

Methods 91 - 93

The following compounds were prepared by the procedure of Method 90 using the appropriate starting materials.

Method	Compound	SM
91	2-(1-Aminoethyl)pyridine	Method 87
92	2-(1-Aminopropyl)pyridine	Method 88
93	3-(1-Aminopropyl)pyridine	Method 89

Method 94

2-Aminomethyl-6-chloropyridine

A 1M solution of lithium aluminium hydride in THF (2.88ml, 2.88mmol) was added dropwise to a solution of 6-chloro-2-cyanopyridine (532mg, 3.84mmol) in THF (10ml) at -5°C under an atmosphere of nitrogen. The mixture was stirred at -5°C for two hours and the reaction quenched by careful, sequential addition of water (0.1ml), 15% aqueous sodium

31

hydroxide solution (0.1ml) and then water (0.3ml). The mixture was stirred for one hour at 0°C, the insolubles removed by filtration and the filter pad washed thoroughly with methanol. The resulting solution was evaporated and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM/methanol/ammonia (95:5:0 increasing in polarity to 90:10:1) to give the title compound. (215mg, 40%) as an oil. NMR (DMSO): 2.10 (br s, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.80 (t, 1H).

Methods 95 - 97

The following compounds were prepared by the procedure of Method 94 using the appropriate starting materials.

Method	Compound
95	2-Aminomethyl-6-methylpyridine
96 ¹	2-Aminomethyl-5,6-dimethylpyridine
97	2-Aminomethyl-3-methylpyridine

¹ SM Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 453-8

Method 98

2-(*N*-Oxopyridin-4-yl)pyridine

3-Chloroperbenzoic acid (57%-86% active strength) (7.5g, 43mmol) was added in portions to a solution of 2-(pyridin-4-yl)pyridine (4.78g, 30.6mmol) in DCM (50ml) at 0°C. After stirring for 2 hours sodium metabisulfite was added in portions until all excess peroxide was destroyed. The solids were removed by filtration and the filtrate was basified with solid potassium carbonate. The mixture was filtered, the filtrate evaporated and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with methanol/acetone (10:90) to give the title compound (4.2g, 80%) as a white solid. NMR (DMSO): 7.41 (t, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.30 (d, 2H), 8.70 (d, 1H); *m/z* 173 (MH)⁺.

Method 99

2-(2-Cyanopyridin-4-yl)pyridine

Trimethylsilylcyanide (1.9ml, 14.5mmol) was added dropwise to a suspension of 2-(*N*-oxopyridin-4-yl)pyridine (Method 98; 1g, 5.8mmol) and triethylamine (1.2ml, 8.7mmol) in acetonitrile (5ml). The mixture was heated at 110°C for 18 hours, cooled to ambient temperature then diluted with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution. The

mixture was extracted with DCM, the extracts dried (MgSO_4) and the volatiles removed by evaporation. The residue was pre-adsorbed onto silica and purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane:EtOAc (1:1). The purified product was triturated with diethyl ether to give the title compound (627mg, 60%) as a white solid. NMR (DMSO): 7.54 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

Method 100

2-(2-Aminomethylpyridin-4-yl)pyridine

10 2-(2-Cyanopyridin-4-yl)pyridine (Method 99; 563mg, 3.11mmol) was dissolved in anhydrous THF (10ml) under a nitrogen atmosphere and was cooled to 0°C. LiAlH_4 (2.3ml of a 1M solution in THF, 2.3mmol) was added dropwise and the reaction was stirred at 0°C for 3 hours. The reaction was quenched with water (0.1ml) followed by 15% sodium hydroxide solution (0.1ml) then water (0.3ml). The mixture was filtered and the filter pad was washed
15 with methanol. The volatiles were removed from the filtrate by evaporation to give the title compound (570mg, 99%) as a gum. m/z 186 (MH)⁺

Method 101

2-(3-Cyanopyridin-5-yl)pyridine

20 2-(3-Bromopyridin-5-yl)pyridine (2g, 10.9mmol) in THF (10ml) was added dropwise to a solution of 2-pyridylzincbromide (22ml of a 0.5M solution in THF, 11mmol) in THF (10ml) under a nitrogen atmosphere. Tetrakis (triphenylphosphine)palladium(0) (630mg, 0.54mmol) was added and the reaction stirred at ambient temperature for 18 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution then the volatiles were
25 removed by evaporation. The residue was suspended in water then extracted with DCM. The organic extracts were combined, washed with water then filtered through phase separating paper and the volatiles removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane:EtOAc (2:1). The purified product was triturated with diethyl ether to give the title compound (0.98g, 50%) as a white solid. NMR
30 (DMSO): 7.47 (t, 1H), 7.97 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); m/z 182 (MH)⁺.

Method 102

32
**2-(3-Aminomethylpyridin-5-yl)pyridine**

2-(3-Cyanopyridin-5-yl)pyridine (Method 101; 0.98g, 5.4mmol) was dissolved in a mixture of ethanol (45ml) and methanol (30ml). Concentrated hydrochloric acid (1.2ml) and 10% palladium on carbon catalyst (575mg) were added and the mixture stirred under an atmosphere of hydrogen for 4 hours. The mixture was filtered through diatomaceous earth, the filter pad washed with ethanol and the volatiles removed from the filtrate by evaporation. The crude solid was suspended in a small volume of methanol and filtered to give the title compound (794mg, 66%) as an orange solid. NMR (DMSO): 4.31 (m, 2H) 7.58 (t, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.89 (bs, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.43 (s, 1H); m/z 186 (MH)⁺.

Pharmacological Analysis**Methods For Detecting Inhibition Of Igf-1r Kinase Activity And Downstream Signalling And Selectivity Over Insulin Receptor Kinase And Egfr Signalling****Abbreviations used**

PBS (PBS/T) is Phosphate buffered saline, pH7.4 (with 0.05% Tween 20)

HEPES is N-[2-Hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]

DTT is dithiothreitol

TMB is tetramethyl benzidine

DMSO is dimethyl sulphoxide

BSA is bovine serum albumin

ATP is adenosine tri-phosphate

DMEM is Dulbecco's modified Eagle's Medium

FBS/FCS is foetal bovine/calf serum

HBSS is Hanks Balanced Salts Solution

HRP is horse-radish peroxidase

SDS is sodium dodecyl sulphate

IGF-I (IGF-1R) is insulin-like growth factor-I (IGF-1 receptor)

EGF is Epidermal growth factor

IGF-1R Kinase Assay**a) Protein cloning, expression and purification**

A DNA molecule encoding a fusion protein containing glutathione-S-transferase (GST), thrombin cleavage site and IGF-1R intracellular domain (amino-acids 930-1367) and

subsequently referred to as GST-IGFR, was constructed and cloned into pFastBac1 (Life Technologies Ltd, UK) using standard molecular biology techniques (Molecular Cloning - A Laboratory Manual, Second Edition 1989; Sambrook, Fritsch and Maniatis; Cold Spring Harbour Laboratory Press).

5 Production of recombinant virus was performed following the manufacturer's protocol. Briefly, the pFastBac-1 vector containing GST-IGFR was transformed into *E. coli* DH10Bac cells containing the baculovirus genome (bacmid DNA) and via a transposition event in the cells, a region of the pFastBac vector containing gentamycin resistance gene and the GST-IGFR expression cassette including the baculovirus polyhedrin promoter was transposed
10 directly into the bacmid DNA. By selection on gentamycin, kanamycin, tetracycline and X-gal, resultant white colonies should contain recombinant bacmid DNA encoding GST-IGFR. Bacmid DNA was extracted from a small scale culture of several BH10Bac white colonies and transfected into *Spodoptera frugiperda* Sf21 cells grown in TC100 medium (Life Technologies Ltd, UK) containing 10% serum using CellFECTIN reagent (Life Technologies
15 Ltd, UK) following the manufacturer's instructions. Virus particles were harvested by collecting cell culture medium 72 hrs post transfection. 0.5 mls of medium was used to infect 100 ml suspension culture of Sf21s containing 1×10^7 cells/ml. Cell culture medium was harvested 48 hrs post infection and virus titre determined using a standard plaque assay procedure. Virus stocks were used to infect Sf9 and "High 5" cells at a multiplicity of
20 infection (MOI) of 3 to ascertain expression of recombinant GST-IGFR .

The GST-IGFR protein was purified by affinity chromatography on Glutathione-Sepharose followed by elution with glutathione. Briefly, cells were lysed in 50mM HEPES pH 7.5 (Sigma, H3375), 200mM NaCl (Sigma, S7653), Complete Protease Inhibitor cocktail (Roche, 1 873 580) and 1mM DTT (Sigma, D9779), hereinafter referred to
25 as lysis buffer. Clarified lysate supernatant was loaded through a chromatography column packed with Glutathione Sepharose (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd.). Contaminants were washed from the matrix with lysis buffer until the UV absorbance at 280nm returned to the baseline. Elution was carried out with lysis buffer containing 20mM reduced glutathione (Sigma, D2804) and fractions containing the GST fusion protein were pooled and dialysed
30 into a glycerol-containing buffer comprising 50 mM HEPES, pH 7.5, 200 mM NaCl, 10% glycerol (v/v), 3 mM reduced glutathione and 1 mM DTT.

b) Kinase activity assay

33
X
H

The activity of the purified enzyme was measured by phosphorylation of a synthetic poly GluAlaTyr (EAY) 6:3:1 peptide (Sigma-Aldrich Company Ltd, UK, P3899) using an ELISA detection system in a 96-well format

b.i) Reagents used**5 Stock solutions**

200mM	HEPES, pH 7.4	stored at 4°C	(Sigma, H3375)
1M	DTT	stored at -20°C	(Sigma, D9779)
100mM	Na ₃ VO ₄	stored at 4°C	(Sigma, S6508)
1M	MnCl ₂	stored at 4°C	(Sigma, M3634)
10 1mM	ATP	stored at -20°C	(Sigma, A3377)
	Neat	Triton X-100	stored at room temperature (Sigma, T9284)
	10mg/ml	BSA	stored at 4°C (Sigma, A7888)

Enzyme solution

GST-IGF-1R fusion protein at 75ng/ml in 100mM HEPES, pH 7.4, 5mM DTT,

15 0.25mM Na₃VO₄, 0.25% Triton X-100, 0.25mg/ml BSA, freshly prepared.

Co-factor solution

100mM HEPES, pH 7.4, 60mM MnCl₂, 5mM ATP

Poly EAY substrate

Sigma substrate poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (P3899)

20 Made up to 1 mg/ml in PBS and stored at -20°C

Assay plates

Nunc Maxisorp 96 well immunoplates (Life Technologies Ltd, UK)

Antibodies

Anti-phosphotyrosine antibody, monoclonal from Upstate Biotechnology Inc., NY,

25 USA (UBI 05-321). Dilute 3µl in 11ml PBS/T + 0.5% BSA per assay plate.

Sheep- anti-mouse IgG HRP-conjugated secondary antibody from Amersham

Pharmacia Biotech UK Ltd. (NXA931). Dilute 20µl of stock into 11ml PBS/T + 0.5% BSA per assay plate.

TMB solution

30 Dissolve 1mg TMB tablet (Sigma T5525) into 1ml DMSO (Sigma, D8779) in the dark for 1 hour at room temperature. Add this solution to 9ml of freshly prepared 50mM phosphate-citrate buffer pH 5.0 + 0.03% sodium perborate [1 buffer capsule (Sigma P4922) per 100ml distilled water].

Stop solution is 1M H₂SO₄ (Fisher Scientific UK. Cat. No. S/9200/PB08).

Test compound

Dissolve in DMSO to 10mM then dilutions in distilled water to give a range from 200 to 0.0026µM in 1-2% DMSO final concentration in assay well.

5 **b.ii) Assay protocol**

The poly EAY substrate was diluted to 1µg/ml in PBS and then dispensed in an amount of 100µl per well into a 96-well plate. The plate was sealed and incubated overnight at 4°C. Excess poly EAY solution was discarded and the plate was washed (2x PBS/T; 250µl PBS per well), blotting dry between washes. The plate was then washed again (1x 50mM
10 HEPES, pH 7.4; 250µl per well) and blotted dry (this is important in order to remove background phosphate levels). 10µl test compound solution was added with 40µl of kinase solution to each well. Then 50µl of co-factor solution were added to each well and the plate was incubated for 60 minutes at room temperature.

The plate was emptied (i.e. the contents were discarded) and was washed twice with
15 PBS/T (250µl per well), blotting dry between each wash. 100µl of diluted anti-phosphotyrosine antibody were added per well and the plate was incubated for 60 minutes at room temperature.

The plate was again emptied and washed twice with PBS/T (250µl per well), blotting dry between each wash. 100µl of diluted sheep- anti-mouse IgG antibody were added per well
20 and the plate was left for 60 minutes at room temperature. The contents were discarded and the plate washed twice with PBS/T (250µl per well), blotting dry between each wash. 100µl of TMB solution were added per well and the plate was incubated for 5-10 minutes at room temperature (solution turns blue in the presence horse radish peroxidase).

Reaction was stopped with 50µl of H₂SO₄ per well (turns the blue solution yellow)
25 and the plate was read at 450nm in Versamax plate reader (Molecular Devices Corporation, CA, USA) or similar.

The compounds of the Examples were found to have an IC₅₀ in the above test of less than 100µM.

Inhibition of IGF-stimulated cell proliferation

30 The construction of murine fibroblasts (NIH3T3) over-expressing human IGF-I receptor has been described by Lammers *et al* (EMBO J, 8, 1369-1375, 1989). These cells show a proliferative response to IGF-I which can be measured by BrdU incorporation into

34

newly synthesised DNA. Compound potency was determined as causing inhibition of the IGF-stimulated proliferation in the following assay:

a.i) Reagents used:

Cell Proliferation ELISA, BrdU (colorimetric) [Boehringer Mannheim (Diagnostics and Biochemicals) Ltd, UK. Cat no. 1 647 229].

DMEM, FCS, Glutamine, HBSS (all from Life Technologies Ltd., UK).

Charcoal/Dextran Stripped FBS (HyClone SH30068.02, Perbio Science UK Ltd).

BSA (Sigma, A7888).

Human recombinant IGF-1 Animal/media grade (GroPep Limited ABN 78 008 176 298, Australia. Cat No. IU 100).

Preparation And Storage Of IGF

100µg of lyophilised IGF was reconstituted in 100ul of 10mM HCl.

Add 400µl of 1mg/ml BSA in PBS

25µl aliquots @ 200µg/ml IGF-1

15 Stored at -20°C

For Assay:

10µl of stock IGF + 12.5ml growth medium to give 8X stock of 160ng/ml.

Complete growth medium

DMEM, 10% FCS, 2mM glutamine

20 **Starvation medium**

DMEM, 1% charcoal/dextran stripped FCS, 2mM glutamine

Test Compound

Compounds are initially dissolved in DMSO to 10mM, followed by dilutions in

DMEM + 1% FCS + glutamine to give a range from 100 to 0.045µM in 1- 0.00045% DMSO

25 final concentration in assay well

a.ii) Assay protocol

Day 1

Exponentially growing NIH3T3/IGFR cells were harvested and seeded in complete growth medium into a flat-bottomed 96 well tissue culture grade plate (Costar 3525) at

30 1.2×10^4 cells per well in a volume of 100µl.

Day 2

Growth medium was carefully removed from each well using a multi-channel pipette. Wells were carefully rinsed three times with 200µl with HBSS. 100µl of starvation medium was added to each well and the plate was re-incubated for 24 hours.

Day 3

- 5 50µl of a 4X concentrate of test compound was added to appropriate wells. Cells were incubated for 30 minutes with compound alone before the addition of IGF. For cells treated with IGF, an appropriate volume (ie. 25µl) of starvation medium was added to make a final volume per well up to 200µl followed by 25µl of IGF-1 at 160ng/ml (to give a final concentration of 20ng/ml). Control cells unstimulated with IGF also had an appropriate
- 10 volume (ie. 50µl) of starvation medium added to make final volume per well up to 200µl. The plate was re-incubated for 20 hours.

Day 4

The incorporation of BrdU in the cells (after a 4h incorporation period) was assessed using the BrdU Cell Proliferation Elisa according to the manufacturer's protocol.

- 15 The compounds of the Examples were found to have an IC₅₀ in the above test of less than 50µM.

Mechanism of Action Assay

- Inhibition of IGF-IR mediated signal transduction was determined by measuring changes in phosphorylation of IGF-IR, Akt and MAPK (ERK1 and 2) in response to IGF-I
- 20 stimulation of MCF-7 cells (ATCC No. HTB-22). A measure of selectivity was provided by the effect on MAPK phosphorylation in response to EGF in the same cell line.

a.) Reagents used:

- RPMI 1640 medium, RPMI 1640 medium without Phenol Red, FCS, Glutamine (all from Life Technologies Ltd., UK)
- 25 Charcoal/Dextran Stripped FBS (HyClone SH30068.02, Perbio Science UK Ltd)
- SDS (Sigma, L4390)
- 2-mercaptoethanol (Sigma, M6250)
- Bromophenol blue (Sigma, B5525)
- Ponceau S (Sigma, P3504)
- 30 Tris base (TRIZMA™ base, Sigma, T1503)
- Glycine (Sigma, G7403)
- Methanol (Fisher Scientific UK. Cat. No. M/3950/21)
- Dried milk powder (Marvel™, Premier Brands UK Ltd.)

35
X
H

Human recombinant IGF-1 Animal/media grade (GroPep Limited ABN 78 008 176 298, Australia. Cat No. IU 100).

Human recombinant EGF (Promega Corporation, WI, USA. Cat. No. G5021)

Complete growth medium

- 5 RPMI 1640, 10% FCS, 2mM glutamine

Starvation medium

RPMI1640 medium without Phenol Red, 1% charcoal/dextran stripped FCS, 2mM glutamine

Test Compound

- 10 Compounds were initially dissolved in DMSO to 10mM, followed by dilutions in RPMI 1640 medium without Phenol Red + 1% FCS + 2mM glutamine to give a range from 100 to 0.045µM in 1- 0.00045% DMSO final concentration in assay well.

Western transfer buffer

50mM Tris base, 40mM glycine, 0.04% SDS, 20% methanol

- 15 Laemmli buffer x2:

100mM Tris-HCl pH6.8, 20% glycerol, 4% SDS

Sample buffer x4:

200mM 2-mercaptoethanol, 0.2% bromophenol blue in distilled water.

Primary Antibodies

- 20 Rabbit anti-human IGF-1Rβ (Santa Cruz Biotechnology Inc., USA, Cat. No sc-713)
Rabbit anti-insulin/IGF-1R [pYpY^{1162/1163}] Dual Phosphospecific (BioSource International Inc, CA, USA. Cat No. 44-8041)

Mouse anti-PKBα/Akt (Transduction Laboratories, KY, USA. Cat. No. P67220)

Rabbit anti-Phospho-Akt (Ser473) (Cell Signalling Technology Inc, MA, USA. Cat.

- 25 No.#9271)

Rabbit anti-p44/p42 MAP kinase (Cell Signalling Technology Inc, MA, USA. Cat. No.#9102)

Rabbit anti-Phospho p44/p42 MAP kinase (Cell Signalling Technology Inc, MA, USA. Cat. No.#9101)

- 30 Mouse anti-actin clone AC-40 (Sigma-Aldrich Company Ltd, UK, A4700)

Antibody dilutions

Antibody	Dilution in PBST	Secondary antibody in PBST
IGFR	1:200 with 5% milk	Anti-rabbit with 5% milk
Phospho-IGFR	1:1000 with 5% milk	Anti-rabbit with 5% milk
Akt	1:1000 with 5% milk	Anti-mouse with 5% milk
PhosphoAkt	1:1000 with 5% milk	Anti-rabbit with 5% milk
MAPK	1:1000 with 5% milk	Anti-rabbit with 5% milk
Phospho-MAPK	1:1000 with 5% milk	Anti-rabbit with 5% milk
Actin	1:1000 with 5% milk	Anti-mouse with 5% milk

Secondary antibodies

Goat anti-rabbit, HRP linked (Cell Signalling Technology Inc, MA, USA. Cat.

No.#7074)

Sheep- anti-mouse IgG HRP-conjugated (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd. Cat.

5 No. NXA931)

Dilute anti-rabbit to 1:2000 in PBST + 5% milk

Dilute anti-mouse to 1:5000 in PBST + 5% milk

a.ii) Assay Protocol

Cell treatment

10 MCF-7 cells were plated out in a 24 well plate at 1×10^5 cells/well in 1ml complete growth medium. The plate was incubated for 24 hours to allow the cells to settle. The medium was removed and the plate was washed gently 3 times with PBS 2ml/well. 1ml of starvation medium was added to each well and the plate was incubated for 24 hours to serum starve the cells.

15 Then 25µl of each compound dilution was added and the cells and compound were incubated for 30 minutes at 37°C. After 30 minutes incubation of the compound, 25µl of IGF (for 20ng/ml final concentration) or EGF (for 0.1ng/ml final concentration) was added to each well as appropriate and the cells incubated with the IGF or EGF for 5 minutes at 37°C. The medium was removed (by pipetting) and then 100µl of 2x Laemmli buffer was added. The
20 plates were stored at 4°C until the cells were harvested. (Harvesting should occur within 2 hours following addition of Laemmli buffer to the cells.)

To harvest the cells, a pipette was used to repeatedly draw up and expel the Laemmli buffer/cell mix and transfer into a 1.5ml Eppendorf tube. The harvested cell lysates were kept at -20°C until required. The protein concentration of each lysate could be determined using

36

the DC protein assay kit (Bio-Rad Laboratories, USA, according to manufacturer's instructions).

Western blot technique

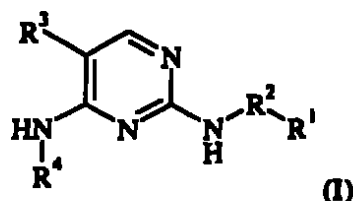
Cell samples were made up with 4x sample buffer, syringed with a 21 gauge needle and boiled for 5 minutes. Samples were loaded at equal volumes and a molecular weight ladder on 4-12% Bis-Tris gels (Invitrogen BV, The Netherlands) and the gels were run in an Xcell SureLock™ Mini-Cell apparatus (Invitrogen) with the solutions provided and according to the manufacturer's instructions. The gels were blotted onto Hybond C Extra™ membrane (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd.) for 1 hour at 30 volts in the Xcell SureLock™ Mini-Cell apparatus, using Western transfer buffer. The blotted membranes were stained with 0.1% Ponceau S to visualise transferred proteins and then cut into strips horizontally for multiple antibody incubations according to the molecular weight standards. Separate strips were used for detection of IGF-1R, Akt, MAPK and actin control.

The membranes were blocked for 1 hour at room temperature in PBST + 5% milk solution. The membranes were then placed into 3ml primary antibody solution in 4 well plates and the plates were incubated overnight at 4°C. The membranes were washed in 5ml PBST, 3 times for 5 minutes each wash. The HRP-conjugated secondary antibody solution was prepared and 5ml was added per membrane. The membranes were incubated for 1 hour at room temperature with agitation. The membranes were washed in 5ml PBST, 3 times for 5 minutes each wash. The ECL solution (SuperSignal ECL, Pierce, Perbio Science UK Ltd) was prepared and incubated with the membranes for 1 minute (according to manufacturer's instructions), followed by exposure to light sensitive film and development.

The compounds of the Examples were found to have an IC₅₀ in the above test of less than 20µM.

Claims

1. A compound of formula (I):



5 wherein

R^1 represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, $-NR^7R^6$, carboxyl, hydroxyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, $-S(O)_mC_1$ - C_6 alkyl, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^7R^{8a}$, and an unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, $-NR^9R^{10}$, carboxyl, hydroxyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, $-S(O)_nC_1$ - C_6 alkyl, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ and $-SO_2NR^{11a}R^{12a}$;

20 m is 0, 1 or 2;

n is 0, 1 or 2;

R^2 represents a C_1 - C_4 alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl and C_1 - C_3 alkoxy;

R^3 represents hydrogen, halogen or trifluoromethyl;

25 R^4 represents a 5-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, $-NR^{13}R^{14}$, carboxyl, hydroxyl, C_2 - C_6 alkenyl,

37

C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₄alkoxycarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_pC₁-C₄alkyl, -C(O)NR¹⁵R¹⁶ and -SO₂NR^{15a}R^{16a};

p is 0, 1 or 2;

R⁵ and R⁶ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

- 5 R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R⁷ and R⁸ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

- 10 R^{7a} and R^{8a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R^{7a} and R^{8a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R⁹ and R¹⁰ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to

- 15 6-membered saturated heterocycle;

R¹¹ and R¹² each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

R¹¹ and R¹² together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R^{11a} and R^{12a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl,

- 20 or R^{11a} and R^{12a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R¹³ and R¹⁴ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

- 25 R¹⁵ and R¹⁶ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle; and

R^{15a} and R^{16a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl,

or R^{15a} and R^{16a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to

- 30 6-membered saturated heterocycle;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein, R^1 represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from hydroxyl), halogen, $-C(O)NR^7R^8$, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, and an unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen and oxygen, the ring itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen), halogen and cyano; wherein R^7 and R^8 are both hydrogen or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
3. A compound according to claim 1 or claim 2, R^1 represents pyridyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl or thienyl; said pyridyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl and thienyl being optionally substituted by at least one substituent selected from methyl, isopropyl, hydroxymethyl, methoxy, chloro, bromo, carbamoyl, methoxycarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, phenyl and pyridyl; said phenyl or pyridyl being optionally substituted by at least one substituent selected from methyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, fluoro, chloro, bromo and cyano; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R^2 represents a C_1 - C_6 alkyl group; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R^3 represents hydrogen or halogen; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein, R^4 represents a 5-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl and C_3 - C_6 cycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

38

7. A compound according to claim 6, wherein, in R⁴, the 5-membered heteroaromatic ring is pyrazolyl, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from methyl, ethyl, isopropyl, propyl, *t*-butyl and cyclopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
8. A compound according to claim 1, wherein
R¹ represents pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 2-methoxypyrid-5-yl, 2-cyanopyrid-5-yl, 3-bromopyrid-5-yl, 3-(pyrid-2-yl)pyrid-5-yl, 4-(pyrid-2-yl)pyrid-2-yl, 3-chloropyrid-2-yl, 3-methylpyrid-2-yl, 6-methylpyrid-2-yl, 5,6-dimethylpyrid-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 3-methylisoxazol-5-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 3-isopropylisoxazol-5-yl, 3-methoxycarbonylisoxazol-5-yl, 3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl, 3-carbamoylisoxazol-5-yl, 3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)isoxazol-5-yl, 3-phenylisoxazol-5-yl, 3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-yl, 3-(2-methoxypyrid-3-yl)isoxazol-5-yl, 3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(3-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-ethoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-trifluoromethylphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-trifluoromethoxyphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-bromophenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-methylphenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-yl, 3-(2-cyanophenyl)isoxazol-5-yl, 5-methylpyrazol-4-yl, fur-2-yl, fur-3-yl, 5-methylfur-2-yl, pyrazin-2-yl, 2-methylpyrazin-5-yl, pyridazin-3-yl, pyrimidin-4-yl, 1-methylpyrrol-2-yl and thien-3-yl;
R² represents methyl, ethyl and propyl;
R³ represents hydrogen, chloro or bromo; and
R⁴ represents 5-methylpyrazol-3-yl, 5-ethylpyrazol-3-yl, 5-isopropylpyrazol-3-yl, 5-propylpyrazol-3-yl, 5-*t*-butylpyrazol-3-yl and 5-cyclopropylpyrazol-3-yl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
9. A compound selected from:
5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,
5-Chloro-2-(3-phenylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Chloro-2-(3-pyrid-2-ylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(3-pyrid-2-ylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5 5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-*tert*-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-ethyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

10 5-Chloro-2-[3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-[3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Chloro-2-[3-(2-fluorophenyl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-*tert*-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

15 5-Bromo-4-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-(pyrid-2-ylmethylamino) pyrimidine,

5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-propyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

5-Bromo-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethylamino)-4-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

20 5-Chloro-2-[3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-*tert*-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

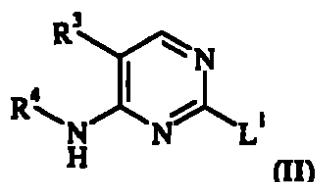
5-Bromo-2-[3-(pyrid-2-yl)isoxazol-5-ylmethylamino]-4-(5-*tert*-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine, and

25 5-Bromo-2-(3-bromopyrid-5-ylmethylamino)-4-(5-*tert*-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidine,

and pharmaceutically acceptable salts and solvates of any one thereof.

10. A process for the preparation of a compound according to claim 1, which comprises:

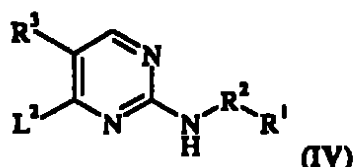
(i) reacting a compound of formula



wherein L^1 represents a leaving group and R^3 and R^4 are as defined in formula (I), with a

compound of formula (III), $H_2N-R^2-R^1$, wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I); or

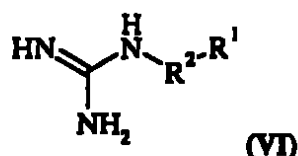
(ii) reacting a compound of formula



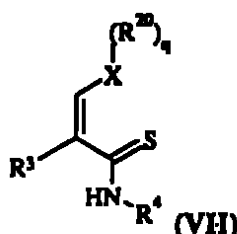
wherein L^2 represents a leaving group and R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), with a

5 compound of formula (V), H_2N-R^4 , wherein R^4 is as defined in formula (I); or

(iii) reacting a compound of formula

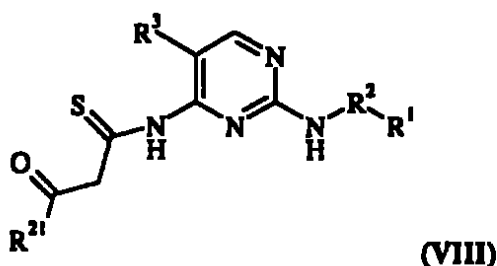


wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I), with a compound of formula



10 wherein X represents an oxygen atom and q is 1 or X represents a nitrogen atom and q is 2, each R^{20} independently represents a C_1 - C_6 alkyl group and R^3 and R^4 are as defined in formula (I); or

(iv) when R^4 represents a substituted pyrazolyl, reacting a compound of formula



15 wherein R^{21} represents a C_1 - C_6 alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl group and R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) with hydrazine;

and optionally after (i), (ii), (iii) or (iv) carrying out one or more of the following:

- converting the compound obtained to a further compound according to claim 1
- forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9 in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 5 12. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 11 which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 9 with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 10 13. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9 for use in therapy.
14. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for use in
15 the treatment of cancer.
15. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for use in modulating insulin-like growth factor-1 receptor activity.
20
16. A method of treating cancer which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9.
- 25 17. A method of modulating insulin-like growth factor-1 receptor activity which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 9.
- 30 18. A compound according to claim 1, wherein, in R¹, the 5- or 6-membered heteroaromatic ring is selected from thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and pyridyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

19. A compound according to claim 1, wherein, in R^1 , the 5- or 6-membered heteroaromatic ring is selected from thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl and pyridyl; or a
5 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

20. A compound according to claim 1, wherein, in R^1 , the unsaturated 5- to 6-membered ring is selected from phenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl,
10 pyridazinyl, pyrimidinyl and pyridyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

21. A compound according to claim 1, wherein, in R^1 , the unsaturated 5- to 6-membered ring is selected from phenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl,
15 thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl and pyridyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

22. A compound according to claim 1, wherein R^3 represents a halogen atom; or a
20 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

23. A compound according to claim 1, wherein, in R^4 , the 5-membered heteroaromatic ring is selected from thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl and imidazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt or
25 solvate thereof.

24. A compound according to claim 1, wherein, in R^4 , the 5-membered heteroaromatic ring is pyrazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/02221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 239/48, C07D 403/12, A61K 31/505, A61P 35/00
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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0164656 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 7 Sept 2001 (07.09.01), claim 1 --	1-24
X	WO 0039101 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 6 July 2000 (06.07.00), claims 1,11 --	1-24
Y	WO 0063182 A2 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 26 October 2000 (26.10.00), claims 1,8 --	1-24
Y	WO 0185699 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 15 November 2001 (15.11.01), claims 1,13 --	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2003

Date of mailing of the international search report

10-03-2003

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

FERNANDO FARIETA/BS

Telephone No. +46 8 782 25 00

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

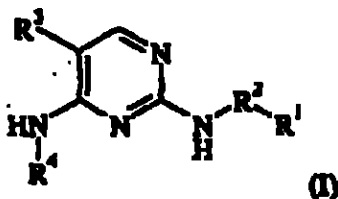
(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de junio de 2003 (12.06.2003)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 03/048133 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente⁷: C07D 239/48, 403/12, A61K 31/505, A61P 35/00 (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/02221 (22) Fecha de Presentación Internacional: 3 de diciembre de 2002 (03.12.2002) (25) Idioma de la Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Fecha Prioridad: 0104140-9 Diciembre 7 2001 (07.12.2001) SE (71) Solicitante: (Para todos los estados designados a excepción de US) ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje, (SE) (72) Inventores; y (75) Inventores / Solicitantes (Únicamente para EU): BARLAAM, Bernard [FR/FR]; AstraZeneca Research Center Reims, Box 1050 Chemin de Vrilly, Parc Industrielle Pompelle, F-51689 Reims (FR); PAPE Andrew, [GB/GB]; AstraZeneca R &D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). THOMAS Andrew, [GB/GB]; AstraZeneca R &D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB)	(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY, AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, (SE) (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. (84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada: — con informe de búsqueda internacional Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT.
---	--

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE FACTOR-1 DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA (IGF-1)

WO 03/048133 A1



Extracto: La invención presenta unos compuestos de fórmula [Se debe insertar la fórmula química aquí. Favor consultar la copia en papel] en los cuales R₁?, R₂?, R₃? y R₄? tienen los significados que se definen en las especificaciones; los procesos para su preparación; las composiciones farmacéuticas que los contienen; un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas y su empleo en los tratamientos.

DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE FACTOR-1 DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA (IGF-I)

La presente invención se relaciona con los derivados de la pirimidina, un proceso para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas, y su empleo en los tratamientos.

El eje del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) está conformado por ligandos, receptores, proteínas y proteasas de enlace. Los dos ligandos, IGF-I e IGF-II, son peptidas mitógenas que indican un receptor en una superficie de célula hetero-tetramérica por medio de la interacción con el receptor de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 receptor (IGF-1R). El enlace de cualquiera de los ligando estimula la activación de un dominio de cinasa tirosina en la región intracelular de la cadena β y produce la fosforilación de varios residuos de tirosina generando así el reclutamiento y la activación de varias moléculas de señal. Se ha visto que el dominio intracelular transmite señales para la mitogenia, la supervivencia, la transformación y la diferenciación de las células. Adams y colaboradores (Cellular and Molecular Life Sciences, 57, 1050-1093, 2000) revisaron la estructura y la función del IGF-1R. El IGF-IIR (también conocido como receptor manosa 6-fosfato) no tiene el citado dominio de cinasa y no indica la mitogenia, pero puede actuar para regular la disponibilidad del ligando en la superficie de la célula, contrarrestando el efecto del IGF-1R. Las proteínas de enlace del IGF (IGFBP) controlan la disponibilidad del IGF en circulación, y la liberación del IGF de las mismas se puede mediar a través de una segmentación proteolítica. Collett-Solberg y Cohen (Endocrine, 12, 121 -136, 2000) han revisado estos otros componentes del eje IGF.

Existe una considerable evidencia que relaciona la señalización del IGF con la transformación celular y la manifestación y el progreso de los tumores. El IGF se ha identificado como el mayor factor de supervivencia que protege contra la muerte celular inducida por el oncogén (Harrington y

43

colaboradores, EMBO J, 13. 3286-3295, 1994). Se ha visto que las células que carecen de IGF-1R son resistentes a la transformación por medio de diferentes oncogenes (incluyendo el antígeno SV40T y ras) que transforman eficientemente las células de tipo natural (Sell y *colaboradores*, Mol. Cell Biol., 14, 3604-12, 1994). El aumento de los componentes del eje IGF se ha descrito en varias líneas y tejidos en las células en los tumores, en particular en los tumores de seno (Surmacz, Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia, 5, 95-105, 2000), de próstata (Djavan y *colaboradores* World J. Urol., 19, 225-233, 2001, y O'Brien y *colaboradores* Urology, 58. 1-7, 2001) y de colon (Guo y *colaboradores* Gastroenterology, 102. 1101-1108, 1992). A la inversa, el IGF-1R se ha visto implicado como un supresor de tumor y se ha borrado en algunos carcinomas (DaCosta y *colaboradores*, Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia, 5, 85-94, 2000). Existe un creciente número de estudios epidemiológicos que relacionan el aumento de la circulación del IGF (o una proporción mayor de IGF-1 frente a IGFBP3) con el riesgo de cáncer (Yu y Rohan, J. Natl Cancer Inst. 92. 1472-1489, 2000). Los modelos de ratones transgénicos también implican la señalización del IGF en la manifestación de una proliferación de células en un tumor (Lamm y Christofori, Cancer Res. 58, 801-807, 1998, Foster y *colaboradores* Cancer Metas. Rev., 17. 317-324, 1998, y DiGiovanni y *colaboradores*, Proc. Natl. Acad. Sci., 97. 3455-3460 2000).

Diversas estrategias *in vitro* e *in vivo* han aportado las pruebas del principio que la inhibición de la señal de IGF-1R reversa el fenotipo transformado e inhibe el crecimiento de las células en el tumor. Estas incluyen la neutralización de los anticuerpos (Kalebic y *colaboradores* Cancer Res., 54.5531-5534, 1994), los oligonucleótidos de la hebra complementaria (Resnicoff y *colaboradores* Cancer Res., 54.2218-2222, 1994), la triple-hélice formando oligonucleótidos (Rinninsland y *colaboradores*, Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 5854-5859, 1997), mRNA de la hebra complementaria (Nakamura y *colaboradores*, Cancer Res., 60, 760-765, 2000) y los receptores negativos dominantes (D'Ambrosio y *colaboradores*, Cancer Res., 56, 4013-4020, 1996). Los oligonucleótidos de

44
X

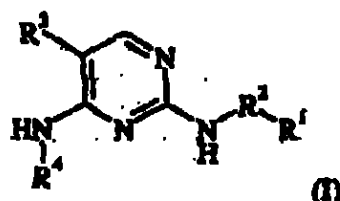
la hebra complementaria han demostrado que la inhibición de la expresión IGF-1R resulta en la inducción de la apoptosis *in vivo* (Resnicoff y colaboradores, Cancer Res., 55, 2463-2469. 1995) y han sido llevados al hombre (Resnicoff y colaboradores Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 40 Abs 4816, 1999). Sin embargo ninguno de estos enfoques es particularmente atractivo para el tratamiento de males relacionados con grandes tumores sólidos.

Puesto que el aumento de la señal del IGF está implicado en el crecimiento y la supervivencia de las células de los tumores y el bloqueo de la función IGF-1R lo puede reversar, la inhibición del dominio de la cinasa tirosina IGF-1R es una terapia apropiada para el tratamiento del cáncer. Estudios *in vitro* e *in vivo* respaldan lo anterior con la utilización de variantes dominantes-negativo de IGF-1R. En particular, un punto de mutación en el sitio de enlace ATP que bloquea la actividad del receptor de tirosina cinasa ha mostrado su eficacia en la prevención del crecimiento de las células de los tumores (Kulik y colaboradores Mol. Cell. Biol., 17, 1595-1606, 1997). Varias piezas de evidencia implican que las células normales son menos susceptibles a la apoptosis causada por la inhibición de la señal IGF indicando que un margen terapéutico es posible con este tratamiento (Baserga, Trends Biotechnol., 14, 150-2.1996).

Existen pocos informes sobre los inhibidores selectivos de IGF-1R tirosina cinasa. Parrizas y colaboradores describieron tirfostinas que tenían alguna eficacia *in vitro* e *in vivo* (Parrizas y colaboradores, Endocrinology. 138:1427-33 (1997)). Estos compuestos eran de modesta potencia y selectividad sobre el receptor de insulina. Telik Inc. describió unas ureas heteroaril-arilo que son selectivas sobre los receptores de insulina, pero su potencia contra las células cuando se encuentran *in vitro* continúa siendo modesta (Solicitud de Patente Publicada PCT No. WO 00/35455).

De conformidad con la presente invención, se dispone un compuesto de fórmula (I):

45



donde

R^1 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro; el anillo opcionalmente se sustituye por lo menos con un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos con un radical seleccionado entre halógeno, amino ($-NH_2$), hidroxilo y trifluorometil), halógeno, nitro, ciano, $-NR^5R^6$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarboniloamino, fenilcarbonilo, $-S(O)_m$ C_1 - C_6 alquilo, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^{7a}R^{8a}$, y un anillo insaturado de 5- a 6-miembros que podría comprender por lo menos un anillo con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro. El anillo mismo se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre halógeno, amino ($-NH_2$), hidroxilo y trifluorometil), halógeno, nitro, ciano, $-NR^9R^{10}$, carboxilo, hidroxilo, C_1 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarboniloamino, fenilcarbonilo, $-S(O)_n$ C_1 - C_6 alquilo, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ y $SO_2NR^{11a}R^{12a}$.

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

R^2 representa un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre halógeno, hidroxilo y C_1 - C_3 alcoxilo;

R^3 representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

7/96

R^4 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro; el anillo opcionalmente se sustituye por lo menos con un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos con un radical seleccionado entre halógeno, amino ($-NH_2$), hidroxilo y trifluorometil), halógeno, nitro, ciano, $-NR^5R^6$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarboniloamino, fenilcarbonilo, $-S(O)_pC_1$ - C_6 alquilo, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15a}R^{16a}$,

p es 0, 1 o 2;

R^5 y R^6 cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{7a} y R^{8a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{7a} y R^{8a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^9 y R^{10} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{11} y R^{12} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{11a} y R^{12a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{11a} y R^{12a} junto con el átomo de

A 47

nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{13} y R^{14} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{15} y R^{16} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;
y

R^{15a} y R^{16a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{15a} y R^{16a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En el contexto de la presente especificación, salvo si se indica en contrario, un grupo radical alquilo o una porción alquilo en un grupo radical puede ser lineal o ramificado. Cuando R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{7a} y R^{8a} , o R^9 y R^{10} , o R^{11} y R^{12} , o R^{11a} y R^{12a} , o R^{13} y R^{14} , o R^{15} y R^{16} , o R^{15a} y R^{16a} representan un heterociclo saturado, se debe comprender que el único heteroátomo presente es el átomo de nitrógeno al cual se le adhieren R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{7a} y R^{8a} , o R^9 y R^{10} , o R^{11} y R^{12} , o R^{11a} y R^{12a} , o R^{13} y R^{14} , o R^{15} y R^{16} , o R^{15a} y R^{16a} . En la definición de R^1 , se debe notar que el anillo insaturado de 5- a 6- miembros puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas.

Los ejemplos de " C_1 - C_6 alquilo" y " C_1 - C_4 alquilo" incluyen metilo, etilo, isopropilo y *t*-butilo. Los ejemplos de " C_1 - C_6 alcoxilarbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*- y *t*-butoxicarbonilo. Los ejemplos de " C_1 - C_6 alcoxilo" y " C_1 - C_3 alcoxilo" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de " C_1 - C_6 alquilarboniloamino" incluyen formamida, acetamida y propionilamina. Los ejemplos de " $S(O)_mC_1$ -

X/48

C₆alquilo" donde m es de 0 a 2 incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de "C₁-C₆alquilocarbonilo" incluyen propionilo y acetilo. Los ejemplos de "C₂-C₆alquenilo" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Los ejemplos de "C₃-C₆cicloalquilo" son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un "anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro" es un anillo aromático monocíclico totalmente insaturado conteniendo 5 o 6 átomos de los cuales por lo menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro, que puede ser, salvo si se especifica en contrario, un enlace de carbono o de nitrógeno. Idealmente, un "anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro" es piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo o tienilo; el citado piridilo, imidazolilo, isoxazolilon, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo o tienilo.

Un "anillo heteroaromático insaturado de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro" es un anillo monocíclico total o parcialmente insaturado, conteniendo 5 o 6 átomos entre los cuales por lo menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro, y que puede ser, salvo si se especifica en contrario, un enlace de carbono o hidrógeno. Idealmente un "anillo heteroaromático insaturado de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro" es fenilo o piridilo.

Un "anillo heteroaromático de 5- miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro" es un anillo aromático monocíclico totalmente insaturado conteniendo 5 átomos entre los cuales por lo menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro, y que puede ser, salvo si se especifica en contrario, un enlace de carbono o hidrógeno. Idealmente un "anillo heteroaromático insaturado de 5-miembros comprendiendo por lo

P 49

menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro" es pirazolilo.

R representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituidos comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro anillos de heteroátomos independientemente) seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro. Los ejemplos de anillos heteroaromáticos incluyen tienilo (por ejemplo 3-tienilo), pirazolilo (por ejemplo 4-pirazolilo), isoxazolilo (por ejemplo 5-isoxazolilo), tiadiazolilo, pirrolilo (por ejemplo 2-pirrolilo), furanilo (2- o 3-furanilo), tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo (por ejemplo 4-imidazolilo), pirazinilo (por ejemplo 2-pirazinilo), piridazinilo (por ejemplo 3-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo 4- o 5-pirimidinilo) y piridilo (2-, 3- o 4-piridilo).

En R^1 , el anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros se sustituye opcionalmente por lo menos por un radical (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro radicales independientemente) seleccionados entre C_1-C_6 , particularmente C_1-C_4 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo o n-hexilo), C_1-C_6 , particularmente C_1-C_4 alcoxilo (como metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, *tert*-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi) (cada uno de los grupos radicales C_1-C_6 alquilo y C_1-C_6 alcoxilo siendo opcionalmente sustituido por lo menos por un grupo radical, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro radicales independientemente, seleccionados entre halógeno (como flúor, cloruro bromo o yodo), amino, hidroxilo y trifluorometil), halógeno (como flúor, cloro, bromo o yodo), nitro, ciano, - NR^5R^6 , carboxilo, hidroxilo, C_2-C_6 , particularmente C_2-C_4 alquenilo (como etenilo), C_3-C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), C_1-C_6 , particularmente C_1-C_4 alcoxilcarbonilo (como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), C_1-C_6 , particularmente C_1-C_4 alquilcarbonilo (como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo), C_1-C_6 , particularmente C_1-C_4 alquilcarboniloamino (como metilcarboniloamino o etilcarboniloamino), fenilcarbonilo, $-S(O)_mC_1-C_6$,

✓ 50

particularmente C_1 - C_4 alquilo, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^{7a}R^{8a}$, y un anillo opcionalmente insaturado de 5- a 6- miembros que puede comprender por lo menos un anillos de heteroátomos (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro anillos de heteroátomos independientemente) seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro.

Los ejemplos del anillo insaturado de 5- a 6- incluyen fenilo, cilopentenilo, ciclohexenilo, tienilo (por ejemplo 3-tienilo), pirazolilo (por ejemplo 4-pirazolilo), isoxazolilo (por ejemplo 5- isoxazolilo), tiadiazolilo, pirrolilo (por ejemplo 2-pirrolilo), furanilo (2- o 3-furanilo), tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo (por ejemplo 4-imidazolilo), pirazinilo (por ejemplo 2-pirazinilo), piridazinilo (por ejemplo 3-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo 4- o 5-pirimidinilo) y piridilo (2-, 3- o 4-piridilo). El anillo mismo se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro radicales independientemente) seleccionados entre C_1 - C_6 , particularmente C_1 - C_4 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo o n-hexilo), C_1 - C_6 , particularmente C_1 - C_4 alcoxilo (como metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, *tert*-butoxi, n-pentoxi o n-hetoxi) (cada uno de los grupos radicales C_1 - C_6 alquilo y C_1 - C_6 alcoxilo siendo opcionalmente sustituido por lo menos por un grupo radical, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro grupos radicales independientemente, seleccionados entre halógeno (como flúor, cloruro de bromo o yodo), amino hidroxilo y trifluorometil), halógeno (como flúor, cloro, bromo o yodo), nitro, ciano, $-NR^9R^{10}$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 , particularmente C_2 - C_4 alquenilo (como etenilo), C_3 - C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), C_1 - C_6 , particularmente C_1 - C_4 alcoxilarbonilo (como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), C_1 - C_6 , particularmente C_1 - C_4 alquilarbonilo (como metilarbonilo, etilarbonilo, n-propilarbonilo, isopropilarbonilo, n-butilarbonilo, n-pentilarbonilo o n-hexilarbonilo), C_1 - C_6 , particularmente C_1 - C_4 alquilarboniloamino (como metilarboniloamino o etilarboniloamino), fenilarbonilo, $-S(O)_n C_1$ - C_6 , particularmente, $-C_1$ - C_4 alquilo, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ y $-SO_2NR^{11a}R^{12a}$.

251

Los valores particulares para los grupos variables son como siguen. Se pueden emplear estos valores cuando sea lo indicado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más atrás o más adelante.

En una incorporación de la invención, R^1 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros comprendiendo uno o dos anillos de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, el anillo siendo opcionalmente sustituido por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo, halógeno, nitro, ciano, $-NR^5R^6$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxilarbonilo, C_1 - C_6 alquilarbonilo, C_1 - C_6 alquilarboniloamino, fenilarbonilo, $-S(O)_mC_1$ - C_6 alquilo, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^{7a}R^{8a}$ y un anillo insaturado de 6- miembros que puede comprender un anillo de átomos de nitrógeno, el anillo mismo siendo opcionalmente sustituido por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo, halógeno, nitro, ciano, $-NR^9R^{10}$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxilarbonilo, C_1 - C_6 alquilarbonilo, C_1 - C_6 alquilarboniloamino, fenilarbonilo, $-S(O)_mC_1$ - C_6 alquilo, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ y $-SO_2NR^{11a}R^{12a}$.

En otra incorporación de la invención, R^1 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros comprendiendo uno o dos anillos de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, el anillo siendo opcionalmente sustituido por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo, halógeno, fenilo y piridilo, cada uno de los grupos de radicales fenilo y piridilo siendo opcionalmente sustituidos por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo y halógeno.

En un aspecto adicional, R^1 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro, el anillo siendo opcionalmente sustituido por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por un radical seleccionado entre hidroxilo), halógeno, -

52

$C(O)NR^7R^8$, C_1-C_6 alcoxilocarbonilo, y un anillo insaturado de 5- a 6- miembros que puede comprender por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, el anillo mismo siendo opcionalmente sustituido por lo menos por un radical seleccionado entre C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado de halógeno), halógeno y ciano; donde R^7 y R^8 son ambos hidrógeno o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos formando un heterociclo saturado de 5- a 6- miembros.

En otro aspecto adicional, R^1 representa piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo o tienilo; los citados piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo y tienilo siendo sustituidos opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre metilo, isopropilo, hidroximetilo, metoxi, cloro, bromo, carbamoilo, metoxycarbonilo, pirrolidina-1-ilocarbonilo, fenilo y piridilo; el citado fenilo o piridilo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, flúor, cloro, bromo y ciano.

En otro aspecto adicional, R^1 representa pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 2-metoxipirid-5-ilo, 2-cianopirid-5-ilo, 3-bromopirid-5-ilo, 3-(pirid-2-ilo)pirid-5-ilo, 4-(pirid-2-ilo)pirid-2-ilo, 3-cloropirid-2-ilo, 3-metilpirid-2-ilo, 6-metilpirid-2-ilo, 5,6-dimetilpirid-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 3-isopropiloisoxazol-5-ilo, 3-metoxycarboniloisoxazol-5-ilo, 3-(hidroximetil) isoxazol-5-ilo, 3-carbamoiloisoxazol-5-ilo, 3-(pirrolidina-1-ilocarbonilo)isoxazol-5-ilo, 3-fenilisoxazol-5-ilo, 3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilo, 3-(2-metoxipirid-3-ilo)isoxazol-5-ilo, 3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-etoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-clorofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-bromofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-

X 53
7

metilofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-cianofenil)isoxazol-5-ilo, 5-metilpirazol-4-ilo, fur-2-ilo, fur-3-ilo, 5-metilofur-2-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metilpirazin-5-ilo, piridazin-3-ilo, pirimidina-4-ilo, 1-metilpirol-2-ilo y tien-3-ilo.

R^2 representa un grupo C_1 - C_4 alquilo (como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo o (*tert*-butilo) sustituido opcionalmente por lo menos por un radical (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro radicales independientemente) seleccionados entre halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo y C_1 - C_3 alcoxilo (por ejemplo metoxi, etoxi y *n*-propoxi).

En una incorporación de la invención, R^2 representa CH_2 o $(CH_2)_2$.

En otra incorporación R^2 representa un grupo C_1 - C_4 alquilo.

En una incorporación adicional, R^2 representa metilo, etilo y propilo.

R^3 representa hidrógeno, halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo) o trifluorometilo.

En una incorporación de la invención, R^3 representa cloro o bromo.

En otra incorporación R^3 representa hidrógeno o halógeno.

En una incorporación adicional, R^3 representa hidrógeno, cloro o bromo.

R^4 representa un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido de 5- miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro anillos de heteroátomos independientemente) seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro. Los ejemplos de anillos incluyen tienilo (por ejemplo 3-tienilo), pirazolilo (por ejemplo 4-pirazolilo), isoxazolilo (por ejemplo 5-isoxazolilo), tiadiazolilo, pirrolilo (por ejemplo 2-pirrolilo), furanilo (2- o 3-furanilo), tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo (por ejemplo 4-imidazolilo).

El anillo heteroaromático de 5 miembros en R^4 se sustituye opcionalmente por lo menos por un radical (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro radicales independientemente) seleccionado entre C_1 - C_6

54

particularmente C_1 - C_4 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo o n-hexilo), C_1 - C_6 , particularmente C_1 - C_4 alcoxilo (como metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, *tert*-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi) (cada uno del grupo de radicales C_1 - C_6 alquilo y C_1 - C_6 alcoxilo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical. Por ejemplo uno, dos, tres o cuatro grupos radicales independientemente, seleccionados entre halógeno (como flúor, cloruro de bromo o yodo), amino, hidroxilo y trifluorometil), halógeno (como flúor, cloro, bromo o yodo), nitro, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 , particularmente C_2 - C_4 alquenilo (como etenilo), C_3 - C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), C_1 - C_4 , particularmente C_1 - C_3 alcóxilocarbonilo (como metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), C_1 - C_4 , particularmente C_1 - C_3 alquilcarbonilo (como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo o n-butilcarbonilo), C_1 - C_4 , particularmente, C_1 - C_3 alquilcarboniloamino (como metilcarboniloamino o etilcarboniloamino), fenilcarbonilo, $-S(O)_pC_1$ - C_4 , particularmente C_1 - C_2 alquilo, $-C(O)NR^{15}R^{16}$ y $-SO_2NR^{15a}R^{16a}$.

En una incorporación de la invención, R^4 representa un anillo heteroaromático de 5- miembros comprendiendo uno o dos anillos de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, el anillo siendo opcionalmente sustituido por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo, halógeno, nitro, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_4 alcoxilcarbonilo, C_1 - C_4 alquilcarbonilo, C_1 - C_4 alquilcarboniloamino, fenilcarbonilo, $-S(O)_pC_1$ - C_4 alquilo, $-C(O)NR^{15}R^{16}$ y $-SO_2NR^{15a}R^{16a}$.

En otra incorporación de la invención, R^4 representa un anillo heteroaromático de 5- miembros con dos anillos de átomos de nitrógeno, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo, halógeno y C_3 - C_6 cicloalquilo.

55

f6

En una incorporación adicional, R^4 representa un anillo heteroaromático de 5- miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo y C_3 - C_6 cicloalquilo.

En otra incorporación adicional, R^4 representa pirazolilo, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, propilo, *t*-butilo y ciclopropilo.

En otra incorporación adicional, R^4 representa 5-metilpirazol-3-ilo, 5-etilpirazol-3-ilo, 5-isopropilpirazol-3-ilo, 5-propilpirazol-3-ilo, 5-*t*-butilpirazol-3-ilo y 5-ciclopropilpirazol-3-ilo.

R^5 y R^6 cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 , particularmente C_1 - C_2 alquilo (como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3 - C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^5 y R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros (como pirrolidinilo o piperidinilo).

R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 , particularmente C_1 - C_2 alquilo (como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3 - C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^7 y R^8 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros (como pirrolidinilo o piperidinilo).

R^{7a} y R^{8a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 , particularmente C_1 - C_2 alquilo (como metilo, etilo, *n*-propilo isopropilo, *n*-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3 - C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^{7a} y R^{8a} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros (como pirrolidinilo o piperidinilo).

56

R^9 y R^{10} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1-C_4 , particularmente C_1-C_2 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3-C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^9 y R^{10} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6-miembros (como pirrolidinilo o piperidinilo).

R^{11} y R^{12} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1-C_4 , particularmente C_1-C_2 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3-C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6-miembros (como pirrolidinilo o piperidinilo).

R^{11a} y R^{12a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1-C_4 , particularmente C_1-C_2 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3-C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^{11a} y R^{12a} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros (como pirrolidinilo o piperidinilo).

R^{13} y R^{14} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1-C_4 , particularmente C_1-C_2 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3-C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^{13} y R^{14} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6-miembros (como pirrolidinilo o piperidinilo).

R^{15} y R^{16} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1-C_4 , particularmente C_1-C_2 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3-C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^{15} y R^{16} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6- (como pirrolidinilo o piperidinilo).

57
H

R^{15a} y R^{16a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 , particularmente C_1 - C_2 alquilo (como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *tert*-butilo) o C_3 - C_6 cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o R^{15a} y R^{16a} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros (como pirrolidinilo o piperidinilo).

En una incorporación de la invención, se suministra un subgrupo de compuestos de fórmula (I), y unas sales y unos solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los cuales:

R^1 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros comprendiendo uno o dos anillos de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_3 alquilo, piridilo, y fenilo opcionalmente sustituido por metoxi;

R^2 representa un grupo C_1 - C_2 alquilo;

R^3 representa cloro o bromo; y

R^4 representa pirazolilo sustituido por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_4 alquilo y ciclopropilo.

En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de fórmula (I) (como se representa arriba) donde:

R^1 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre hidroxilo), halógeno, $-C(O)NR^7R^8$, C_1 - C_6 alcoxilocarbonilo, y un anillo insaturado de 5- a 6- miembros que puede comprender por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, el anillo mismo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un

58
A

radical seleccionado de halógeno), halógeno y ciano; donde R^7 y R^8 son ambos hidrógeno o R^7 y R^8 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^2 representa un grupo C_1-C_4 alquilo;

R^3 representa hidrógeno o halógeno; y

R^4 representa un anillo heteroaromático de 5-miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1-C_6 alquilo y C_3-C_6 cicloalquilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional de la invención, se dispone un compuesto de fórmula (I) (como se representa arriba) donde:

R^1 representa pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 2-metoxipirid-5-ilo, 2-cianopirid-5-ilo, 3-bromopirid-5-ilo, 3-(pirid-2-ilo)pirid-5-ilo, 4-(pirid-2-ilo)pirid-2-ilo, 3-cloropirid-2-ilo, 3-metilpirid-2-ilo, 6-metilpirid-2-ilo, 5,6-dimetilpirid-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 3-isopropiloisoxazol-5-ilo, 3-metoxycarboniloisoxazol-5-ilo, 3-(hidroximetil)isoxazol-5-ilo, 3-carbamoiloisoxazol-5-ilo, 3-(pirrolidina-1-ilocarbonilo)isoxazol-5-ilo, 3-fenilisoxazol-5-ilo, 3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilo, 3-(2-metoxipirid-3-ilo)isoxazol-5-ilo, 3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-etoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-clorofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-bromofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-metilofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-cianofenil)isoxazol-5-ilo, 5-metilpirazol-4-ilo, fur-2-ilo, fur-3-ilo, 5-metilofur-2-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metilpirazin-5-ilo, piridazin-3-ilo, pirimidina-4-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo y tien-3-ilo;

R^2 representa metilo, etilo y propilo;

R^3 representa hidrógeno, cloro o bromo; y

59

R⁴ representa 5-metilpirazol-3-ilo, 5-etilpirazol-3-ilo, 5-isopropilpirazol-3-ilo, 5-propilpirazol-3-ilo, 5-*t*-butilpirazol-3-ilo y 5-ciclopropilpirazol-3-ilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen:

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(3-isopropiloisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(3-fenilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(3-pirid-2-iloisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(3-pirid-2-iloisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(2-fur-2-iloetilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

✓ 60

5-Bromo-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(pirid-2-ilometilamino)-4-(5-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-[2-(imidazol-4-iloetil)amino]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(pirid-2-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-[2-(pirid-2-ilo)etilamino]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-[2-(pirid-3-ilo)etilamino]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(5-metilpirazin-2-ilometilamino)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-iloamino)pirimidina, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

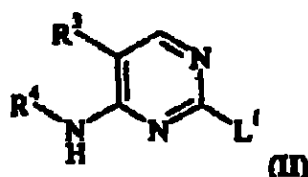
En otro aspecto de la invención, los compuestos en particular de la invención son cualquiera de los ejemplos 3, 5, 8, 9, 11, 12, 34, 39, 40, 41, 47, 48, 68, 70 y 79 o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención en particular son cualquiera de los ejemplos o de las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

La presente invención además dispone un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende:

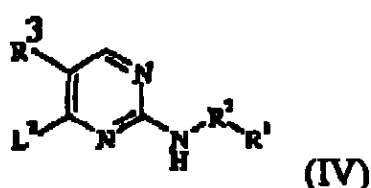
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

61



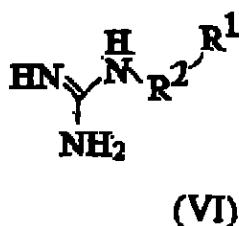
donde L¹ representa un grupo saliente (por ejemplo halógeno o sulfoniloxi como metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi) y R³ y R⁴ son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), H₂N-R²-R¹, donde R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I); o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

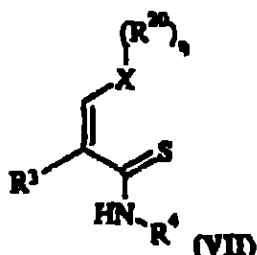


donde L² representa un grupo saliente (por ejemplo halógeno o sulfoniloxi como metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi) y R¹, R² y R³ son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V), H₂N-R⁴, donde R⁴ es como se define en la fórmula (I); o

(iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



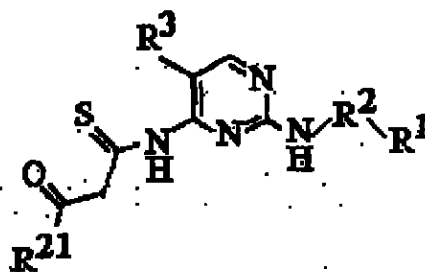
donde R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



donde X representa un átomo de oxígeno y q es 1, o X representa un átomo de nitrógeno y q es 2, cada R²⁰ representa independientemente un grupo C₁-C₆ alquilo y R³ y R⁴ son como se definen en la fórmula (I); o

62
✓

(iv) cuando R^4 representa un pirazolilo sustituido, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



(VIII)

donde R^{21} representa un C_1 - C_6 alquilo o un grupo C_3 - C_6 cicloalquilo y R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la fórmula (I) con hidracina; y opcionalmente después de (i), (ii), (iii) o (iv) efectuando una o varias de las siguientes actividades:

- convertir el compuesto obtenido a otro compuesto de la invención
- formar una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Los procesos (i) y (ii) se pueden efectuar por conveniencia como sigue:

- En presencia de un solvente apropiado, por ejemplo una cetona como la acetona, o de un alcohol como el etanol o el butanol, o de un hidrocarburo aromático como el tolueno o el *N*-metilo pirrolidi-2-uno, opcionalmente en presencia de un ácido apropiado como por ejemplo un ácido inorgánico como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, o de un ácido orgánico como el ácido acético o el ácido fórmico (o un ácido Lewis apropiado) y a una temperatura entre el rango de 0°C hasta el reflujo, particularmente el reflujo, o
- bajo condiciones estándar de Buchwald (por ejemplo, consultar J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 y 6066) por ejemplo en presencia de acetato de paladio, en un solvente adecuado por ejemplo un solvente aromático como tolueno, benceno o xileno, con una base apropiada por ejemplo una base inorgánica como carbonato de cesio o una base orgánica como *t*-butoxida potásica, en presencia de un ligando apropiado como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y a una temperatura en el rango desde 25 hasta 80°C.

63
K
6

El proceso (iii) se puede desarrollar en forma adecuada en un solvente apropiado como *N*-metilpirrolidinona o butanol a una temperatura en el rango de 100-200°C, en particular en el rango de 150-170°C. Preferiblemente la reacción se efectúa en presencia de una base apropiada como por ejemplo, metoxida sódica o carbonato de potasio.

El proceso (iv) se puede desarrollar en forma adecuada en un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol como etanol o butanol a una temperatura en el rango de 50-120°C, en particular en el rango de 70-100°C.

Los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII) se encuentran disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura o se pueden preparar empleando técnicas conocidas.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) por medio de unos procedimientos estándar. Los ejemplos de los tipos de las reacciones de conversión que se pueden emplear incluyen la introducción de un radical por medio de una reacción de sustitución aromática, una reducción de radicales, la alquilación de radicales y la oxidación de radicales. Los reactivos y las condiciones para estos procedimientos son bien conocidos en el arte químico. Los ejemplos particulares de las reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro empleando ácido nítrico concentrado; la introducción de un grupo acilo empleando por ejemplo, un acilo halido y un ácido Lewis (como el tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un alquilo halido y un ácido Lewis (como el tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de las reacciones de reducción incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino por medio de la hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o por medio del tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; y los ejemplos particulares de las reacciones de oxidación incluyen la oxidación de alquiltio a alquilosulfinilo o alquilosulfonilo.

Aquellos con destrezas en el arte apreciarán que en los procesos de la presente invención, ciertos grupos funcionales como los grupos hidroxilo o

64
X

amino en los reactivos iniciales o en los compuestos intermedios pueden requerir de protección por parte de unos grupos de protección. Por lo tanto la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede requerir, en diversas etapas, la adición y la eliminación de uno o varios grupos de protección.

La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", publicado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", segunda edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991). Los compuestos de fórmula (I) arriba se pueden convertir en una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato, o una sal de metal alcalino como una sal sódica o potásica.

Ciertos compuestos de fórmula (I) tienen la capacidad de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención incluye el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. La utilización de tautómeros y mezclas de los mismos también forman parte de un aspecto de la presente invención. Por ejemplo donde R^4 es pirazolilo; pirazolil-5-ilo y pirazolil-3-ilo son tautómeros del mismo compuesto.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad farmacéutica, en particular como moduladores o inhibidores de la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina-1 receptor (IGF-1R), y se pueden emplear en el tratamiento de enfermedades / afecciones prolíferas e hiperprolíferas, y sus ejemplos incluyen los siguientes tipos de cáncer:

- (1) carcinoma, incluyendo el de vesícula, cerebro, seno, colon, riñón, hígado, ovario, páncreas, próstata, estómago, cervix, tiroides y piel;
- (2) tumores hematopoyéticos del linaje linfático, incluyendo la leucemia linfática aguda, el linfoma de células B y el linfoma de Burkett;
- (3) tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemias promielocíticas;

65
4
10

(4) tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; y

(5) otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.

Los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento de tumores de seno y de próstata.

Por lo tanto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba para su utilización como tratamiento.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba para la manufactura de un medicamento que se puede emplear como tratamiento.

En el contexto de la presente especificación, el término "tratamiento" también incluye "profilaxis" excepto si hay una afirmación específica en contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben entender de manera acorde.

La invención igualmente provee un método para tratar el cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente que lo necesita, de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba.

La invención además provee un método para modular la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina-1 receptor (IGF-1R) que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente que lo necesita, de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear solos pero por lo general se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual la fórmula (I) compuesto / sal / solvato (ingrediente activo) está asociado con un potenciador, diluyente o medio de transporte farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la



composición farmacéutica preferiblemente comprenderá desde 0.05 hasta 99 %w (por ciento por peso), más preferiblemente desde 0.05 hasta 80 %w, aún más preferiblemente desde 0.10 hasta 70 %w, y todavía más preferiblemente desde 0.10 hasta 50 %w, de ingrediente activo, todos los porcentajes por peso se basan en la composición total.

La presente invención también provee una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, en asocio con un potenciador, un diluyente o un medio de transporte farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente la invención provee un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, con un potenciador, un diluyente o un medio de transporte farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos farmacéuticos se pueden administrar en forma tópica (por ejemplo en la piel, o al pulmón y / o las vías aéreas) en forma por ejemplo de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y polvos secos; o en forma sistémica, por ejemplo por medio de la administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios, o de forma transdérmica.

Las composiciones de la invención se pueden obtener por medio de procedimientos convencionales empleando excipientes farmacéuticos convencionales, muy conocidos en el arte. Así, las composiciones de uso oral pueden contener, por ejemplo uno o varios agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y / o conservantes.

Unos excipientes apropiados y farmacéuticamente aceptables para una formulación en tabletas incluyen por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato sódico, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulado y de desintegración como almidón de maíz o ácido algínico,

67
X

agentes aglutinantes como almidón; agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes como etilo o propilo g-hidroxibenzoato y antioxidantes como ácido ascórbico. Las formulaciones en tabletas pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar la desintegración y posterior absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y / o apariencia, en cualquier caso, empleando agentes y procedimientos convencionales de recubrimiento muy conocidos en el arte.

Las composiciones para el uso oral pueden ser en forma de cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un aceite como el aceite de maní, la parafina líquida o el aceite de oliva.

Por lo general las suspensiones acuosas contienen el ingrediente activo en forma de polvos muy finos junto con uno varios agentes de suspensión, como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma del tragacanto y goma de la acacia; agentes dispersantes o hidratantes como la lecitina o productos de condensación de un óxido alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con largas cadenas de alcoholes alifáticos, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como polioxietileno sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con largas cadenas de alcoholes alifáticos por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como polioxietileno sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno sorbitan monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o varios conservantes (como etilo o

4/68

propilo p-hidroxibenzoato, antioxidantes (como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y /o agentes edulcorantes (como la sacarosa, la sacarina o el aspartame).

Se pueden formular suspensiones aceitosas, suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, o aceite de coco) en un aceite mineral (como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas también pueden contener un agente espesante como la cera de abejas, parafina dura o alcohol de cetilo. Se pueden agregar agentes edulcorantes como aquellos descritos arriba, y agentes saborizantes para obtener una preparación oral de sabor agradable. Se pueden preservar estas composiciones si se agrega un antioxidante como el ácido ascórbico.

Los polvos en forma dispersa y los gránulos apropiados para la preparación de una suspensión acuosa por medio de la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente de dispersión o hidratante, un agente de suspensión y uno o varios conservantes. Agentes de dispersión o de hidratación apropiados se ejemplifican por aquellos ya citados arriba. También pueden estar presentes excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Los compuestos farmacéuticos de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal como el aceite de oliva o el aceite de arachis o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsificantes apropiados pueden ser por ejemplo las gomas de origen natural como la goma de la acacia o la goma del tragacanto, fosfatidos naturales como soya, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidros de hexitol (por ejemplo sorbitan monooleato) y productos de condensación de los citados éteres parciales con óxido de etileno como polioxietileno sorbitan monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

69
R

Los jarabes y elixires pueden contener agentes edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, saborizante y / o colorante.

Los compuestos farmacéuticos también pueden estar en la forma de una suspensión inyectable estéril acuosa o aceitosa, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos empleando uno o varios de los agentes de dispersión o de hidratación apropiados y poniendo los agentes mencionados anteriormente en suspensión. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteral no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanediol.

Se pueden preparar formulaciones en forma de supositorio mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante y apropiado de forma sólida a temperaturas normales, pero de forma líquida a temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes apropiados incluyen por ejemplo, manteca de cacao y polietilen glicoles.

Las formulaciones tópicas como cremas, ungüentos, geles y soluciones acuosas o aceitosas por lo general se pueden obtener formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional y tópicamente aceptable empleando un procedimiento convencional bien conocido en el arte.

Las composiciones que se administran por insuflación pueden ser en forma de polvo dividido y en partículas muy finas conteniendo partículas cuyo diámetro promedio es por ejemplo de 30μ o mucho menor, el polvo en sí comprendiendo el ingrediente activo solo o diluido con uno o varios medios de transporte fisiológicamente aceptables como la lactosa. Luego el polvo para la insuflación se retiene de manera adecuada en una cápsula conteniendo por ejemplo de 1 a 50 mg de ingrediente activo para ser empleado en un dispositivo turbo-inhalador como se emplea para la insuflación del conocido agente cromoglicato sódico.

Las composiciones para su administración por inhalación pueden ser en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el



ingrediente activo bien sea como un aerosol conteniendo gotas sólidas o líquidas finamente divididas. Se pueden emplear propulsores convencionales de aerosoles como hidrocarburos volátiles fluorados o hidrocarburos y el dispositivo del aerosol se dispone adecuadamente para dispensar una cantidad medida del ingrediente activo.

Para mayor información sobre la formulación, se remite el lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Corwin Hansch; Presidente de la Junta Editorial), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para los propósitos terapéuticos de un compuesto de la invención naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y la severidad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o del paciente y la vía de administración, de acuerdo con unos principios de la medicina muy conocidos.

En general, se administrará un compuesto de la invención de manera que se reciba una dosis diaria entre el rango por ejemplo desde 0.5 mg hasta 75 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal administrada si se requiere en dosis divididas. En general se administrarán unas dosis menores cuando se emplea una ruta parenteral. Así, por ejemplo para la administración intravenosa, por lo general se empleará una dosis en el rango por ejemplo desde 0.5 mg hasta 30 mg de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal. De igual manera, para la administración por medio de inhalación, se empleará una dosis en el rango por ejemplo, desde 0.5 mg hasta 25 mg de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral. Por ejemplo, una formulación para ser administrada por vía oral a humanos por lo general contiene por ejemplo, desde 0.5 mg hasta 2 g de ingrediente activo.

Para mayor información sobre las Rutas de Administración y los Regímenes de Dosis, se remite el lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Corwin Hansch; Presidente de la Junta Editorial), Pergamon Press 1990.

Ejemplos

71

Ahora la invención se describirá en detalle con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos en los cuales, salvo si se afirma lo contrario:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); las operaciones se efectuaron a temperatura ambiente, es decir a un rango de temperatura de $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se efectuó por medio de un evaporador rotatorio bajo presión reducida ($600\text{-}4000$ Pascals; $4.5\text{-}30\text{mmHg}$) con una temperatura de baño de hasta 60°C ;
- (iii) cromatografía significa una cromatografía instantánea en gel de sílice; la cromatografía en capa delgada (TLC) se realizó en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió con la TLC y los tiempos de reacción únicamente se dan con fines ilustrativos;
- (v) los productos finales mostraron una resonancia magnética nuclear de protones (NMR) satisfactoria del espectro y / o de la masa del espectro;
- (vi) los rendimientos únicamente se presentan con fines ilustrativos y no son necesariamente los que se pueden obtener por medio de unos procesos de desarrollo diligentes; se repitieron las preparaciones si se requería más material;
- (vii) cuando se presentan, los datos de la NMR son en forma de valores delta para los protones mayores de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativos al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz , en $\text{DMSO-}d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$ salvo si se indica en contrario;
- (viii) los símbolos químicos tienen su significado acostumbrado; se emplean unidades SI y símbolos;
- (ix) las proporciones de solventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y
- (x) se efectuaron unos espectros de masa con una energía de electrón de 70 voltios de electrón en el modo de ionización química (CI) empleando una prueba de exposición directa; donde la ionización indicada se efectuó por el impacto de electrones (EI), bombardeo rápido de átomos (FAB) o electrorociado (ESP); se dan valores para m/z ; generalmente

72

solo se reportan los iones que indican la masa original; y salvo si se afirma en contrario, el ión citado de la masa es (MH)⁺;

(xii) se emplearon las siguientes abreviaturas:

THF	tetrahidrofurano;
DMF	MN-dimetilformamida;
EtOAc	etil acetato;
DCM	diclorometano; y
DMSO	dimetilsulfoxida

Ejemplo 1

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina

Se calentó una mezcla de 5-aminometil-3-metilisoxazol clorhidrato (890mg, 6.0mmol), 5-bromo-2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (Método 1; 578mg, 2.0mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.4ml, 8.0mmol) en 1-butanol (10ml) a 120°C durante 18 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y los volátiles se retiraron por medio de evaporación. El residuo se trituró con éter y se recolectó el producto por filtración para obtener el compuesto del título (225mg, 31%). ¹HNMR (DMSO): δ 2.15 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 6.1 (br s, 2H), 7.6 (br s, 1H), 8.0 (br s, 2H), 12.05 (br s, 1H); MS: m/z 366.

Ejemplos 2-12

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 1, los siguientes compuestos se sintetizaron después de reemplazarlos con una pirimidina apropiada (SM1) y una amina (SM2) (la NMR se registró en DMSO-d₆). Cuando no se indica un material de inicio, este compuesto está disponible en el mercado.

Ej	Compuesto	NMR	m/z	SM1	SM2
2 ¹	5-Cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.15 (s,3H), 2.20 (s, 3H), 4.45 (d, 2H). 6.2-6.0 (m, 2H), 7.6 (brs.1H). 7.95 (s.1H), 8.5(brs,1H). 12.04 (brs, 1H)	320	Método 10	
3 1,2	5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	0.6 (br s, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.8(m,1H), 2.15(s,3H), 4.5(m, 2H), 6.0-6.2 (br s, 2H), 8.05 (s, 1H)	390	Método 11	
4 ¹	5-Cloro-2-(3-isopropiloisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.2(d.6H), 2.2(s.3H), 2.9(m, 1H), 4.5(m,2H), 6.2(br s, 2H). 7.6 (brs.1H). 7.98 (s, 1H), 12.04 (brs.1H)	348	Método 10	Método 57
5 1,2	5-Cloro-2-(3-fenilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.2 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.4(m,3H), 7.6(brs, 1H), 7.8(m.2H), 8.0(s.1H), 8.45 (s, 1H), 12.0 (brs, 1H)	382	Método 10	Método 56
6	5-Bromo-2-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.2 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.6(m, 2H), 6.0-6.2 (m, 1H), 6.6(s.1H), 7.0(t,1H),	456	Método 1	Método 58

7 1,2	5-Cloro-2-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	7.1(d, 1 H), 7.45 (m, 1H), 7.7 (s, 2H), 8.1(s, 2H), 12.1(brs. 1H) 2.2(s, 3H), 3.8(s, 3H), 4.5-4.7 (m, 2H), 6.0-6.4 (br s, 1H), 6.6(s, 1H), 7.0(t, 1H), 7.15(d, 1H), 7.45(m, 1H), 7.55-7.7 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (brs, 1H), 12.05 (s, 1H)	412	Método 10	Método 58
8	5-Cloro-2-(3-pirid-2-iloisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.2 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.7(s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.63(brs, 1H), 7.9-8.0 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 12.02(brs, 1H)	383	Método 10	Método 70
9 ¹	5-Bromo-2-(3-pirid-2-iloisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.2 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.0-6.6 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.5(m, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.9-8.2 (m, 4H), 8.7 (d, 1H), 12.1(brs, 1H)	427	Método 1	Método 70
10 1,2	5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.25(s, 9H), 2.05(s, 3H), 4.50 (d, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 12.07 (s, 1H)	406	Método 12	
11	5-Cloro-2-(3-	1.23(s, 9H),	362	Método	

75

XO

12	metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-tert- butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.13(s.3H), 4.50 (d, 2H), 6.03 (br s, 1H), 6.32 (brs. 1H). 7.55 (brs, 1H), 7.95 (s.1H), 12.05 (brs. 1H)		13	
12 ²	5-Bromo-2-(3-mctilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-etil- 1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.16(t.3H), 2.13(s.3H), 2.53 (q,2H), 4.47 (d.2H), 6.05 (s, 1H),7.58(s, 1H). 8.03 (br s. 2H), 12.06(s. 1H)	378	Método 14	

¹ Preparación acuosa requerida

² Purificado por una cromatografía de columna en gel de sílice lavado con DCM/metanol (95:5).

Ejemplo 13

5-Bromo-2-(2-fur-2-iloetilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina

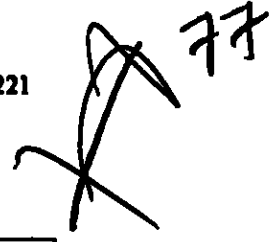
Se calentó una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina (Método 1; 290mg, 1.0mmol), 2-(2-aminoetil)furan (330mg, 3.0mmol) y 1-butanol (5ml) a 120°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y los volátiles se retiraron por medio de evaporación. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y luego con solución salina. Se separaron los orgánicos secos (MgSO₄) y el solvente se retiró por evaporación. El residuo se trituró con éter, se recogió el producto sólido y se purificó por una cromatografía de columna en gel de sílice lavado con DCM /metanol (95:5) para obtener el compuesto del título (80mg, 22%). ¹H NMR (DMSO): δ 2.1 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.4 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.0 (br s, 2H), 12.05, (br s, 1H); MS: m/z 363.

76

Ejemplos 14 -106

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 13, los siguientes compuestos se sintetizaron después de reemplazarlos con una pirimidina apropiada (SM1) y una amina (SM2) (la NMR se registró en DMSO-d6). Cuando no se indica un material de inicio, este compuesto está disponible en el mercado.

Ej	Compuesto	NMR	m/z	SM1	SM2
14 1,7	5-Bromo-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.20 (s, 9H), 4.50 (d, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 8.00 (s, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.07 (s, 1H)	402	Método 12	
15 2,7	5-Cloro-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.19(s,9H), 4.47(d,2H), 7.28(t, 1H)	358	Método 13	
16 2,7	5-Cloro-2-(pirid-2-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.14 (s, 9H), 4.56 (d, 2H), 6.17 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 12.01 (s, 1H)	358	Método 13	
17 3,7	5-Bromo-2-(pirid-3-ilo metilo amino)-4-(5 -metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.17 (s, 3H), 4.42 (d, 2H), 7.28(m, 1 H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (br s, 2H), 8.4(d, 1H), 8.5(s, 1H), 12.01 (brs, 1H)	360	Método 1	
18 3,7	5-Bromo-2-[2-(imidazol-4-iloetil)amino]-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.2 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.45 (m, 2H), 6.4 (brs, 1H), 6.85 (s, 1H),	363	Método 1	



		7.15 (brs, 1H), 7.5(s, 1H), 8.0(br s, 1H)			
19 45,7	5-Bromo-2-(pirid-2-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.1(brs, 3H), 4.5(d, 2H), 7.2(m, 2H), 7.6(brs, 1H), 7.7(m, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.0(s, 1H), 8.5(d, 1H), 11.97(brs, 1H)	360	Método 1	
20 ⁷	5-Cloro-2-(2-(pirid-2-ilo)etilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.15 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.05 (brs, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.3(brs, 1H), 8.5(m, 1H), 12.02 (brs, 1H)	330	Método 10	
21 45,7	5-Bromo-2-[2-(pirid-3-ilo)etilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.1 (brs, 3H), 2.9(t, 2H), 3.5(t, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.05(t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.0 (s, 1H)	374	Método 1	
22 45,6,7	5-Bromo-2-(5-metilpirazin-2-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.2 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.6 (d, 2H), 6.2(s, 1H), 7.15(brs, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)	375	Método	
23 ⁷	5-Bromo-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	0.4-0.9 (m, 4H), 1.8 (br s, 1H), 4.4(m, 2H), 5.8-6.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6(brs, 2H), 8.0(s, 2H), 8.4	386	Método 11	

70
31

		(m. 1H), 8.5(S,1H), 12.1-12.3(m. 1H)			
24	5-Bromo-2-[3-(2-clorofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.19 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.18(brs.1H), 6.64(s,1H), 7.41-7.55 (m.2H), 7.74 (t,1H), 8.07 (s, 1H)	460	Método 1	Método 59
25	5-Bromo-2-[3-(2-clorofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.21 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.31 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.39- 7.54(m. 2H), 7.56-7.66 (m. 2H), 8.07(s, 1H)	502	Método 12	Método 59
26	4-(5-Metil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-3-ilometilamino) pirimidina	2.12 (s, 3H), 4.46 (s, 2H). 6.05 (br s,1H), 6.21 (brs, 1H), 7.26-7.35(m, 2H), 7.70 (d, 1H).7.79(d, 1H), 8.39 (s.1H), 8.55 (s, 1H)	282	Método 15	
27	5-Bromo-2-[2-(3-metilisoxazol-5-ilo)etilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.18(s.6H), 2.96(t,2H), 3.51(t, 2H), 6.12 (s.1H), 6.36 (s, 1H), 8.02 (s.1H)	378	Método 1	Método 83
28	5-Cloro-2-[3-(2-clorofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.21 (s, 9H), 4.65 (s,2H), 6.31 (br s.1H), 6.60 (br s.1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.57-7.65 (m. 2H), 7.99(s, 1H)	458	Método 13	Método 59
29	5-Cloro-4-(5-propil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-	0.88 (t, 3H), 1.50 (br s,	344	Método 16	

	(pirid-2- ilometilamino) pirimidina	2H), 2.44(br s. 2H), 4.53 (s, 2H), 5.87 (br s, 1H), 7.16- 7.29 (m, 2H), 7.70 (t, H), 7.94 (s.1H), 8.48 (d. 1H)			
30	5-Bromo-4-(5- ciclopropil-1H-pirazol-3- iloamino)-2-(pirid-2- ilometilamino) pirimidina	0.60 (br s. 2H), 0.89 (d, 2H), 1.78(br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.87 (br s, 1H), 7.16- 7.3 l(m.2H), 7.69 (t. 1H), 8.01 (s, 1H), 8.49(d, 1H)	386	Método 11	
31	5-Cloro-4-(5-etil-1H- pirazol-3-iloamino)-2- (pirid-2-ilometilamino) pirimidina	1.10 (brs.3H), 2.44(brs,2H), 4.49 (s. 2H), 6.01 (br s, 1H), 7.17-7.29 (m. 2H), 7.70 (t. 1H), 7.93 (s. 1H), 8.49 (d, 1H)	330	Método 17	
32	5-Bromo-4-(5-etil- 1H- pirazol-3-iloamino)-2- (pirid-2-ilometilamino) pirimidina	1.10(brs,3H), 2.54(brs.2H), 4.54 (s, 2H), 6.00 (br s. 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.69 (t. 1H), 7.99 (s. 1H), 8.49(d.1H)	374	Método 14	
33 ⁷	5 -Bromo-4-(5-propilo - 1H-pirazol-3-iloamino)- 2-(pirid-2- ilometilamino) pirimidina	0.88 (br s. 3H), 1.51 (brs.2H), 2.45 (br s. 2H), 4.55 (s. 2H), 5.98(br s. 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.59(s.1H), 7.72 (t.1H), 7.95 (s.1H), 8.01 (s.1H),	388	Método 18	

80

		8.50 (d.1H), 1 1.98(s, 1H)			
34 ⁷	5-Cloro-2-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.19 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.21 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.50- 7.60 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.86(t, 1H), 7.99(s, 1H), 8.50 (br s.1H), 12.04 (s.1H)	400	Método 10	Método 60
35	5-Cloro-4-(5-isopropil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-2- ilometilamino) pirimidina	1.15(brs,6H), 2.81 (brs, 1H), 4.55 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 7.15-7.32 (m.2H), 7.71 (t.1H), 7.95 (s, 1H), 8.46(d.1H)	344	Método 19	
36 ⁷	5-Bromo-4-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-[3-(2-trifluorometoxifenil) isoxazol-5-ilometilamino] pirimidina	1.26 (s.9H), 4.65 (s.2H), 6.28 (br s.1H), 6.56 (br s.1H), 7.46-7.56(m. 2H), 7.62-7.66 (m. 1H), 7.72(br s.1H), 7.85 (d.1H), 8.05 (s, 1H), 12.06 (s.1H)	552	Método 12	Método 61
37	5-Cloro-4-(5- ciclopropil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-2- ilometilamino) pirimidina	0.60 (br s. 2H), 0.88 (d, 2H), 1.78(br s, 1H), 4.52 (s. 2H), 5.95 (br s, 1H), 7.16- 7.31 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.91 (s,1H), 8.50 (d.1H)	342	Método 20	
38 ⁸	5-Cloro-2-[3-(2-cianofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-	2.18 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.77(s, 1H),	407	Método 10	Método 81

201

	iloamino)pirimidina	7.64(dt. 1H), 7.77 (dt. 1H), 7.84 (dd. 1H), 7.90(dd.1H), 7.96(s.1H)			
39	5-Bromo-2-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.19 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.27 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.30-7.44 (m, 2H), 7.50-7.61 (m, 1H), 7.87(t, 1H), 8.09(s, 1H)	444	Método 1	Método 60
40 ⁷	5-Cloro-2-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilometiloamina]-4-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.22 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.38 (br s, 1H), 6.64 (brs.1H), 7.28-7.41(m, 2H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.69(brs, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.54(brs,1H), 12.10 (s, 1H)	442	Método 13	Método 60
41	5-Bromo-4-(5-isopropil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-2-ilometilamino)pirimidina	1.01-1.25 (m,6H), 2.84 (brs.1H), 4.56(s,2H), 6.12(brs.1H), 7.19-7.34 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.04 (s, 1H),8.49(d,1H)	388	Método 21	
42 ⁷	5-Bromo-2-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.22 (s, 9H), 4.66 (s, 2H), 6.34 (br s, 1 H), 6.62 (brs.1H), 7.28-7.43(m,2H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.72(brs.1H), 7.86 (t, 1H), 8.01-8.18(brs,2H),	486	Método 12	Método 60

B2



		12.10 (s.III)			
43 ⁸	5-Bromo-2-[3-(2-cianofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.69 (s,3H), 4.20 (s,2H), 5.78 (s, 1H), 6.27(s, 1H), 7.15(dt, 1H), 7.28 (dt, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.41(dd,1H), 7.55(s,1H)	451	Método 1	Método 81
44 ⁹	5-Bromo-2-[1-(3-metilisoxazol-5-ilo)etilamino]-4-(5- metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 5.18 (q, H), 6.10 (s, H), 6.23(br s, H), 7.68 (br s, H), 8.09 (s, H), 8.53 (br s, H)	378	Método 1	Método 72
45 ⁹	5-Cloro-2-[1-(3-metilisoxazol-5-ilo)etilamino]-4-(5- metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.50 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.18(q,H), 6.10(s,H), 6.21(brs.H), 7.73(brs.H), 8.01 (s, H), 8.99(brs.H)	334	Método 10	Método 72
46 ⁷	5-Bromo-4-(5-etil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-3-ilometilamino)pirimidina	1.10 (t, 3H), 2.54 (q, 2H), 4.42 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.50-7.68 (m, 2H), 7.92-8.05 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H)	374	Método 14	
47	5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-propil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	0.85 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 8.00(s,1H)	392	Método 18	
48	5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-	1.18 (d,6H), 2.10 (s,3H), 2.85 (m,1H),	392	Método 21	

	isopropil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	4.5 (s,2H), 6.00 (s,1H), 6.30 (brs,1H), 8.00 (s,1H)			
49	5-Bromo-2-[3-(2-etoxifenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5- <i>tert</i> -butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.25(brs,12H), 4.04(q,2H), 4.62 (s, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.65(s,1H), 7.00 (t,1H), 7.10 (d,1H), 7.40 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07 (s, 1H)	512	Método 12	Método 62
50	5-Bromo-4-(5- <i>tert</i> -butil-1H-pirazol-3-iloamina)-2-[3-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-5-ilometilamino] pirimidina	1.30 (s, 9H), 4.75 (s, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.43(brs, 1H), 7.58(d, 1H), 7.75 (m,2H), 7.87 (d,1H), 8.20 (s, 1H)	536	Método 12	Método 63
51	5-Bromo-2-[3-(2-metilofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5- <i>tert</i> -butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.23 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.36 (brs,1H), 6.54 (brs, 1H), 7.32 (m,3H), 7.44 (d,1H), 8.20 (s,1H)	482	Método 12	Método 64
52 ⁷	5-Bromo-2-[2-(piridazin-3-ilo)etilamino]-4-(5- <i>tert</i> -butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.19(brs,9H), 3.19(t,2H), 3.65(q, 2H), 6.41 (br s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.98 (s,1H), 9.06 (d,1H)	417	Método 12	J Am Chem Soc, 1950 72, 3539
53	5-Bromo-2-[3-(2-bromofenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.18 (s,3H), 4.63 (s, 2H), 6.3 (bd, 1H), 6.62 (brs,1H), 7.49 (m,3H), 7.76 (d, 1H), 8.07(s,1H)	506	Método 1	Método 65
54	5-Bromo-2-[2-(pirimidina-4-	1.19(s,9H), 2.98(t,2H),	417	Método 12	J Am Chem

84

	ilo)etilamino]-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	3.62(q, 2H), 6.36 (s.1H), 7.37 (d. 1H), 8.13 (s. 1H), 8.62 (d.1H), 9.04 (s, 1H)			Soc, 1950 72, 3539
55 ⁷	5-Bromo-2-(pirazin-2-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil- 1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.19(s,9H), 4.57(d,2H), 6.16(br s. 1H), 8.01 (s, 1H), 8.48 (s.1H), 8.52 (s. 2H)	403	Método 12	
56	5-Bromo-2-(5-metilisoxazol-3-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.24 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.07(s. 1H), 6.41 (s. 1H), 8.04 (s,1H)	406	Método 12	Método 85
57 ⁷	5-Bromo-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5-propil- 1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	0.86 (t,3H), 1.52(m,2H), 2.47(m, 2H), 4.45 (d, 2H), 6.04 (br s, 1H). 7.29 (tH). 7.60 (bt, 1H), 8.00 (s. 1H), 8.39 (d, 1H), 8.48 (s, 1H)	388	Método 18	
58	5-Bromo-4-(5-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-3- ilometilamino) pirimidina	1.14(s,6H), 2.84(m. 1H), 4.46(s.2H), 6.18(br s, 1H), 7.28(t. 1H), 7.63(bt. 1H), 8.00(s, 1H), 8.38 (d. 1H), 8.47(s. 1H)	388	Método 21	
59	5-Bromo-2-[3-(2-metoxipirid-3-ilo)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.19 (s. 3H), 3.93 (s. 3H), 4.62 (s, 2H), 6.30 (br s. 1H), 6.70 (s, 1H), 7.12 (dd.1H), 8.07 (s, 1H), 8.14(dd, 1H), 8.29(dd, 1H)	457	Método 1	Método .66

85

60 ⁷	5-Bromo-2-[3-(3-metilpirazol-4-ilo)propilamina]-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.25(s,9H), 1.71 (m,2H), 2.06(s, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 6.47 (brs.1H), 7.05 (brs, 1H), 7.30(brs, 1H), 7.97(s, 1H), 12.06 (brs. 1H)	433	Método 12	
61 ⁷	5-Bromo-2-[3-(3-metilpirazol-4-ilo)propilamina]-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.70(m,2H), 2.08(s,3H), 2.18(s, 3H), 2.36 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 6.40 (br s, 1H), 7.03 (brs. 1 H), 7.26 (s.1H), 7.97 (s.2H), 12.04(s, 1H)	391	Método 1	
62	5-Cloro-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-2- ilometilamino) pirimidina	2.12(s.3H), 4.5(d,2H), 7.07-7.36 (m.2H), 7.51 (brs. 1H), 7.67(m,1H), 7.91 (s.1H), 8.34(s, 1H), 8.48(d, 1H), 11.96(brs. 1H)	316	Método 10	
63	5-Cloro-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-3- ilometilamino) pirimidina	2.15 (s, 3H), 4.43 (m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.43-7.74 (m, 2H), 7.92(br s, 1H), 8.23-8.56 (m, 3H). 12.0 (br s, 1H)	316	Método 10	
64	5-Bromo-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-4- ilometilamino) pirimidina	2.13 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.44 (d,2H), 11.99(brs,1H)	360	Método 1	

65	5-Cloro-2-[2-(imidazol-5-ilo)etilamino]-4-(5- metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.15(s,3H), 2.74(m,2H), 3.43(m, 2H), 6.48 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.01 (brs,1H), 7.5 (s,1H), 7.9 (brs,1H), 8.31 (brs,1H), 11.6- 12.1 (m,2H)	319	Método 10	
66	5-Cloro-2-[3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.19 (s,3H), 3.81 (s,3H), 4.61 (s, 2H), 6.05-6.45 (m. 1H), 6.81 (s. 1H), 7.03 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.99(s, 1H)	412	Método 10	Método 67
67	5-Cloro-4-(5-metil-1 <i>H</i> pirazol-3-iloamino)- 2-[3-(pirid-3- ilo)isoxazol-5- ilometilamino] pirimidina	2.16(s,3H), 4.60(s,2H), 5.976.43 (m. 1H), 6.88 (br s, 1H), 7.49(m, 1 H), 7.96 (s,1H), 8.20 (m, 1H), 8.64 (m,1H). 9.0 (br s, 1H)	383	Método 10	Método 68
68	5-Cloro-2-[3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.24 (s,9H), 4.66 (s,2H), 6.34 (br s, 1H), 6.73(brs, 1H), 7.48(t, 1H), 7.89-7.99 (m. 3H), 8.65 (d, 1H)	425	Método 13	Método 70
69	5-Bromo-4-(5-propil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)- 2-[3-(pirid-2- ilo)isoxazo]-5-ilometilamino] pirimidina	0.85(brs,3H), 1.55(brs,2H), 2.5 (2H, m), 4.63 (s, 2H), 6.05-6.52 (m. 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.47(t, 1H), 7.88-7.99 (m, 2H). 8.07(s, 1H).	455	Método 18	Método 70

		8.66 (d, 1H)			
70	5-Bromo-2-[3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.23 (s, 9H), 4.66 (s, 2H), 6.34 (br s, 1H), 6.73 (brs.1H), 7.48 (m, 1H), 7.86-8.02 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.65(d, 1H)	469	Método 12	Método 70
71	5-Bromo-4-(5-etil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-[3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilometilamino] pirimidina	1.15 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 4.64(s, 2H), 6.05-6.53 (br s, 1H), 6.74(br s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.84-8.02(m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.65 (d, 1H)	441	Método 14	Método 70
72	5-Bromo-4-(5-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-[3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilometilamino] pirimidina	1.17 (m,6H), 2.80-2.95 (m, 1H), 4.64 (brs, 1H), 6.18-6.48 (brs, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.82-8.00 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.64 (d,1H)	455	Método 21	Método 70
73 10	5-Bromo-2-(5-metilofur-2-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> .-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.24 (s,9H), 2.21 (s,3H), 4.48 (s, 2H), 5.97 (s,1H), 6.06 (brs.1H), 6.40 (brs.1H), 8.32 (s,1H)	405	Método 12	
74 10	5-Bromo-2-(fur-3-ilometilamino)-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.25 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.47 (s,1H), 7.52 (s,1H), 7.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)	349	Método 1	
75 10	5-Bromo-2-(2-cianopirid-5-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -	1.15(s,9H), 4.62(s,2H), 6.05(s, 1H),	427	Método 12	WO 02/44145

	butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	7.86 (m.1H). 7.93 (d, 1H). 8.38 (s. 1H), 8.60(s. 1H)			
76 10	5-Bromo-2-(pirid-2-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.19 (s. 9H), 4.87 (s, 2H). 6.04 (s, 1H), 7.90 (m.2H), 8.46 (m.2H), 8.83 (d, 1H),	402	Método 12	
77 10	5-Bromo-2-(fur-3-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil- 1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.24 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 6.36 (br s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 7.48 (br s1H), 7.57 (brs,1H), 8.35 (s.1H)	391	Método 12	
78 10	5-Bromo-2-(2-metoxipirid-5-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butilo -1 <i>H</i> -pirazol -3 -iloamino)pirimidina	1.21(s,9H), 3.92(s.3H), 4.72(s. 2H), 6.16(s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.83 (d. 1H), 8.45(m.2H),	432	Método 12	WO 95/ 18097
79 10	5-Bromo-2-(3-bromopirid-5-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.17 (s,9H), 4.60 (s.2H), 6.13 (s. 1H), 8.10 (s. 1H), 8.38 (s,1H), 8.52 (s. 1H), 8.70 (s, 1H)	480	Método 12	WO 99/ 00385
80 10	5-Bromo-2-(fur-2-ilometilamino)-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.24 (s, 9H), 4.56 (s, 2H), 6.21 (s, 1 H), 6.39 (br s.2H), 7.59 (s. 1H), 8.34 (s. 1H),	391	Método 12	
81 10	5-Bromo-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)- 2-[2-(tien-3- ilo)etilamino] pirimidina	2.21 (s. 3H), 2.88 (m. 2H), 3.57(m, 2H). 6.34 (s, 1H), 6.97 (brs. 1H), 7.20 (br s. 1H), 7.49 (m. 1H), 8.33 (s, 1H)	379	Método 1	
82 ⁷	5-Bromo-2-[2-(1-	2.10 (m, 3H),	376	Método	Tetrah

89

83	metilpirrol-2-ilo)etilamino]-4-(5- metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina 5-Bromo-2-(3-fenilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil- 1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.75 (t. 2H), 3.3-3.4 (m.5H), 5.80 (s.1H), 5.87 (s. 1 H), 6.37 (m.1H), 6.60 (s.1H), 7.16 (m, 1H), 8.03(m,2H) 2.15(s.3H), 4.6(s.2H), 6.0-6.5(brs, 1H), 6.75(brs. 1H), 7.44(m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.05 (s. 1H)	426	1 Método 1	Edron 1999, 55, 1161 - 11640 Método 56
84	5-Bromo-2-[4-(pirid-2-ilo)pirid-2-ilometilamino]-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.11 (s,3H), 4.61 (s.2H), 6.1 (br s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.98 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.60 (d. 1H), 8.67 (d. 1H)	437	Método 1	Método 100
85	5-Bromo-2-[5-(pirid-2-ilo)pirid-3-ilometilamino]-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.12 (s. 3H), 4.54 (s, 2H), 6.20 (br s,1H), 7.39 (t,1H), 7.89 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.37 (s. 1H), 8.55 (s, 1H), 8.69 (d. 1H), 9.08 (s, 1H)	437	Método 1	Método 102
86	5-Cloro-2-[5-(pirid-2-ilo)pirid-3-ilometilamino]-4-(5-metil- 1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.12 (s, 3H), 4.54 (s. 2H), 6.20 (br s. 1H), 7.89 (m. 2H), 7.94 (s. 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s. 1H), 8.67 (d. 1H), 9.08(s, 1H)	393	Método 10	Método 102
87	5-Bromo-2-(6- cloropirid-2- ilometilamino)-4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.15 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.85 (br s. 1H), 7.25	394	Método 1	Método 94

90
H

		(d.1H), 7.35 (d.1H), 7.75 (t, 1H), 8.00(s, 1H)			
88	5-Bromo-2-(3- metilpirid- 2- ilometilamino)-4-(5- metil-1H-pirazol-3- iloamino)pirimidina	2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.03 (s, 1H). 8.35 (d, 1H)	374	Método 1	Método 97
89	5-Bromo-2-(6- metilpirid- 2- ilometilamino)-4-(5- metil-1H-pirazol-3- iloamino)pirimidina	2.12 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.48 (s, 1H). 6.00 (brs.1H), 7.08 (d.2H), 7.55 (t, 1H), 8.00(s, 1H)	374	Método 1	Método 95
90	5-Bromo-2-(5.6- dimetilpirid-2- ilometilamino)-4-(5- metil- 1H-pirazol-3- iloamino)pirimidina	2.10(s.3H), 2.18(s.3H), 2.40(s, 3H), 4.45 (s,2H), 6.10 (brs.1H), 7.03 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.98 (s, 1H)	388	Método 1	Método 96
91	5-Cloro-2-(3- metilisoxazol-5- ilometilamino)-4-(5- isopropilo -1H-pirazol-3- iloamino)pirimidina	1.20(d.6H), 2.15(s,3H), 2.88(m, 1H), 4.50 (s,2H), 6.08 (s, 1H), 6.30(s, 1H), 7.95(s, 1H)	348	Método 19	
92	5-Bromo-4-(5-metil-1H- pirazol-3-iloamino)- 2-[1- (pirid-2- ilo)etilamino] pirimidina	1.45(d.3H), 2.15(s,3H), 5.00(s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.35 (d,1H), 7.68 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.50(d, 1H)	374	Método 1	Método 91
93	5-Bromo-4-(5-metil- 1H- pirazol-3-iloamino)- 2-[1- (pirid-3- ilo)etilamino]	1.45 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.98 (s, 1H),	374	Método 1	Método 90

91
2

	pirimidina	6.00 (br s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.55 (s, 1H)			
94	5-Cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-[1-(pirid-3-ilo)etilamino] pirimidina	1.45(d, 3H), 2.18(s, 3H), 5.00(s, 1H), 6.00 (brs, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.38(m, 1H), 8.56(s, 1H)	330	Método 10	Método 90
95	5-Bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-[1-(pirid-2-ilo)propilamina] pirimidina	0.88(t, 3H), 1.85(m, 2H), 2.18(s, 3H), 4.80(s, 1H), 6.00(brs, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.69(t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (d, 1H)	388	Método 1	Método 92
96	5-Cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-[1-(pirid-2-ilo)propilamina] pirimidina	0.87 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 4.83(s, 1H), 6.00(brs, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.47 (d, 1H)	344	Método 10	Método 92
97	5-Bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-[1-(pirid-3-ilo)propilamina] pirimidina	0.85 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.93(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.50(s, 1H)	388	Método 1	Método 93
98	5-Cloro-4-(5-metil-1H-	0.89 (t, 3H),	344	Método	Método

92

2

	pirazol-3-iloamino)- 2-[1-(pirid-3- ilo)propilamina] pirimidina	1.77 (m. 2H), 2.20 (s. 3H), 4.78 (s, 1H), 6.05 (brs, 1H), 7.30 (t. 1H), 7.75 (d. 1H), 7.85(s. 1H), 8.38(d. 1H), 8.52(S,1H)		10	93
99	5-Bromo-2-(3-bromopirid-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.19 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 6.02 (br s. 1H), 7.65 (t.1H), 7.90 (s.1H), 8.04 (s. 1H), 8.46 (s, 1H), 8.55 (s. 1H), 12.10 (brs.1H)	440	Método 1	WO 99/00385
100 11	5-Bromo-2-[2-(1-metilpirrol-2-ilo)etilamino]-4-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.48 (s.9H), 3.07 (t.2H), 3.71 (s. 3H), 3.80 (m, 2H), 6.07 (s. 1H), 6.13 (t, 1H), 6.74 (m, 2H), 8.17 (s. 1H)	418	Método 12	Tetrah Edron 1999 (55) 11619 - 11640
101	5-Bromo-2-[2-(pirimidina-5-ilo)etilamino]-4-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.26 (s. 9H), 2.92 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 6.38 (s.1H), 8.35 (s.1H), 8.73 (s,2H), 9.14 (s.1H)	417	Método 12	J Am Chem Soc, 1950, 72, 3539 12
102	5-Cloro-2-(pirid-3-ilometilamino)-4-(5-propil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	0.84 (t. 3H), 1.50 (m. 2H), 2.45(m,2H), 4.46(s,2H), 6.18(brs, 1H), 7.30 (t.1H), 7.67 (d.1H), 7.91 (s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.48(s, 1H)	344	Método 16	
103	5-Cloro-4-(5-isopropil-1H pirazol-3-iloamino)-2-(pirid-3- ilometilamino) pirimidina	1.13 (d,6H), 2.84 (m. 1H), 4.47 (s,2H), 6.24 (brs, 1H),	344	Método 19	

93

		7.29 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.49 (s, 1H)			
104	5-Bromo-2-[3-(metoxycarbonilo)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.17 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.21 (brs, 1H), 6.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)	408	Método 1	Método 7413
105	5-Bromo-2-[3-(pirrolidina-1-ilocarbonilo)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	1.86 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)	447	Método 1	Método 78
106	5-Bromo-2-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	2.17 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.28 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H)	380	Método 1	Método 76

¹ Calentado durante 12 horas

² Calentado durante 24 horas

³ Reacción tratada con 2M NH₃/MeOH a pH 9. El producto precipitado se filtró y lavó con agua destilada y dietil éter

⁴ Sin preparación acuosa, el producto se precipita a partir de DCM

⁵ No se requiere la cromatografía

⁶ 500MHz (393K)

⁷ NMR efectuada sin ácido acético d₄

⁸ NMR efectuada a 373K/400MHz

⁹ NMR efectuada sin ácido acético d₄ a 343K

¹⁰ NMR: Se empleó ácido acético trifluorodeuterado-d₁ en vez de ácido acético-d₄

94
K

¹¹ NMR efectuada en CD30D

¹² Se podría preparar el compuesto por medio del procedimiento descrito en este documento

¹³ Ocurrió un intercambio de éster con el metanol utilizado en la cromatografía

Ejemplo 107

5-Bromo-2-(3-carbamoylisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina

Se suspendió 5-Bromo-2-[3-(metoxicarbonilo)isoxazol-5-ilometilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina (Ejemplo 104; 50mg, 0.11mmol) en 7N amoníaco metanólico(5ml) y se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas. Los volátiles se retiraron por medio de evaporación y el residuo se trituró con DCM / dietil éter (50:50) y el producto se recogió por medio de filtración para obtener el compuesto del título (35mg, 76%). NMR (DMSO): 2.18 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 6.28 (br s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 12.06 (s, 1H); m/z393(MH)⁺.

Preparación de los Materiales de Inicio :

Los materiales de inicio para los Ejemplos anteriores están disponibles en el comercio o se pueden preparar fácilmente empleando métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son una ilustración, pero no una limitación, de algunos materiales de inicio empleados en las reacciones anteriores.

Método 1

5-Bromo-2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina

Se calentó una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (10.0g, 44mmol), 3-amino-5-metil-1H-pirazol (6.0g, 62mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9.20ml, 53mmol) en 1-butanol (80ml) a 85°C durante

95

12 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recolectó por filtración. Se lavó el producto sólido con etanol y se secó para obtener el compuesto del sub-título (10.8g, 85%). ^1H NMR (DMSO): δ 2.23 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.27 (s, 1H); MS: m/z 290 (MH) $^+$.

Método 2

2-Oxobutilnitrilo

Se agregó acetonitrilo (13.7ml, 260mmol) a una suspensión de hidruro sódico (10.4g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 260mmol) en etil propionato (22.3g, 220mmol) y 1,4-dioxane anhidro (200ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 100°C durante 12 horas y luego se dejó enfriar. Se agregó agua, se ajustó la mezcla a un pH 2.0 con ácido clorhídrico y se extrajo con DCM. Los extractos se combinaron secos (MgSO_4) y los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se purificó por medio de una cromatografía de columna en gel de sílice lavando con DCM para obtener el compuesto del título (20g, 94%) como un aceite. NMR (CDCl_3): 1.10 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.50 (s, 2H).

Métodos 3-5

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 2 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Método
3	2-Ciclopropil-2-oxoetilnitrilo
4	2-Oxopentilnitrilo
5	2-Oxo-3-metilobutilnitrilo

Método 6

3-Amino-5-etil-1H-pirazol

Se agregó monohidrato de hidracina (11.3g, 230mmol) a una solución de 3-oxobutironitrilo (Método 2; 20.0g, 210mmol) en etanol (50ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se purificó por una cromatografía de columna en

96
H
H

gel de sílice y se lavó con DCM / metanol (90:10) para obtener el compuesto del título como un aceite. (10.2g. 44%). NMR (DMSO): 1.10 (t, 3H), 2.40 (q, 2H), 5.15 (s, 1H); m/z 112 (MR)⁺.

Métodos 7-9

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 6 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto	SM
7	3-Amino-5-ciclopropil-1H-pirazol	Método 3
8	3-Amino-5-propil-1H-pirazol	Método 4
9	3-Amino-5-isopropil-1H-pirazol	Método 5

Método 10

2,5-Dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina

Se calentó una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (6.0g, 32.6mmol), 3-amino-5-metil-1H pirazol (3.18g, 32.7mmol) y *N,N*-diisopropiloetilamina (6.30ml, 36.2mmol) en 1-butanol (50ml) a 100°C durante 2 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se trituró con DCM para obtener el compuesto del título (5.7g, 72%) como un sólido blanco. NMR (DMSO): 2.23 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.27 (s, 1H); m/z 290 (MH)⁺.

Métodos 11-21

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 10 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto	SM
11	5-Bromo-2-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	Método 7
12	5-Bromo-2-cloro-4-(5- <i>tert</i> -butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	
13	2,5-Dicloro-4-(5- <i>tert</i> -butil-1 H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	
14	5-Bromo-2-cloro-4-(5-etil-1 H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	Método 6
15	4-(5-Metil-1H-pirazol-3-iloamino)-2-cloropirimidina	
16	2,5-Dicloro-4-(5-propil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina	Método 8

17	2,5-Dicloro-4-(5-etil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	Método 6
18	5-Bromo-4-(5-propil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-cloropirimidina	Método 8
19	2,5-Dicloro-4-(5-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	Método 9
20	2,5-Dicloro-4-(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)pirimidina	Método 7
21	5-Bromo-4-(5-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-iloamino)-2-cloropirimidina	Método 9

Método 22

α -Clorobenzaldehido oxime

Se agregó *N*-clorosuccinimida (5.50g, 41.3mmol) en porciones a una solución de benzaldehido oxime (5.0g, 41.3mmol) en DMF (34ml) de manera que la temperatura no sobrepasara los 35°C. La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó agua y la mezcla acuosa se extrajo con éter. Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y solución salina, se secaron (MgSO₄) y el solvente se retiró por evaporación para obtener el compuesto del título (6.43g, 100%) como un aceite. NMR (CDCl₃): 7.4 (m, 3H), 7.8 (d, 2H), 8.9 (bs, 1H).

Métodos 23-33

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 22 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto	SM
23	1-cloro-2-metilpropilaldehido oxime	
24	α -Cloro-2-metoxibenzaldehido oxime	
25	α -Cloro-2-clorobenzaldehido oxime	Método 36
26	α -Cloro-2-fluorobenzaldehido oxime	Método 37
27	α -Cloro-2-trifluorometoxibenzaldehido oxime	Método 38
28	α -Cloro-2-etoxibenzaldehido oxime	Método 39
29	α -Cloro-2-trifluorometilobenzaldehido oxime	Método 40
30	α -Cloro-2-metilobenzaldehido oxime	Método 41
31	α -Cloro-2-bromobenzaldehido oxime	
32	α -Cloro-2-metoxipirid-3-ilocarbaldehido oxime	J.Chem. Soc. Perkin Trans 1 19902409-15.

98

[Handwritten signature]

33	α -Cloro-3-metoxibenzaldehido oxime	Método 35
----	--	-----------

Método 34

Se prepara α -Cloro-pirid-3-ilocarbaldehido oxime de conformidad con el método descrito en Tetrahedron 2000, 56, 1057-1064.

Método 35

3-Metoxibenzaldehido oxime

Una solución de clorhidrato de hidroxiloamina (10g, 0.144mol) en agua destilada (20ml) se agregó a una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (peso / volumen) (28ml). Se agregó 3-Metoxibenzaldehido (14ml, 0.12mol) en una porción y la mezcla se revolvió durante 2 horas a 0-5°C. La mezcla se ajustó a un pH7 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, secaron (MgSO_4) y el solvente se retiró por evaporación para obtener el compuesto del título (18.7g, 100%) como un aceite incoloro. NMR (CDCl_3): 3.8 (s, 3H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (br s, 1H).

Métodos 36-42

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 35 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto
36	2-clorobenzaldehido oxime
37	2-fluorobenzaldehido oxime
38	2-trifluorometoxibenzaldchido oxime
39	2-etoxibenzaldehido oxime
40	2-trifluorometilobenzaldehido oxime
41	2-metilbenzaldchido oxime
42	2-iodobenzaldehido oxime

Método 43

5-(tert-Butoxicarbonilaminometil)-3-fenilisoxazol

Se agregó una solución de α -clorobenzaldehido oxime (Método 22; 1 g, 6.4mmol) en THF (13ml) en forma de gotas a una solución de *N*-tert-butoxicarbonil-propargilamina (0.5g, 3.2mmol) y trietilamina (0.9ml, 6.4mmol) en THF (25ml) enfriada con un baño de hielo. Se dejó tibia la

201

mezcla hasta que alcanzara la temperatura ambiente y se revolvió durante 2 días. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con agua y agua destilada, se secó (MgSO₄) y el solvente se retiró por evaporación. El residuo se trituró con isohexano / éter (9:1) y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (473mg, 54%). NMR (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 4.45 (d, 2H), 5.10 (bs, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.8 (m, 2H).

Métodos 44-55

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 43 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto	SM
44	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-isopropiloisoxazol	Método 23
45	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol	Método 24
46	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(2-clorofenil)isoxazol	Método 25
47	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol	Método 26
48	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol	Método 27
49	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(2-etoxifenil)isoxazol	Método 28
50	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(2-trifluorometilfenil)isoxazol	Método 29
51	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(2-metilofenil)isoxazol	Método 30
52	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometilo)-3-(2-bromofenil)isoxazol	Método 31
53	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(2-metoxipirid-3-ilo)isoxazol	Método 32
54	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(3-metoxifenil)isoxazol	Método 33
55	5-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloaminometil)-3-(pirid-3-ilo)isoxazol	Método 34

Método 56

5-Aminometil-3-fenilisoxazol

Se agregó ácido trifluoroacético (1.7ml, 2.6mmol) en forma de gotas a una solución de 5-(*tert*-butoxicarboniloaminometil)-3-fenilisoxazol

107 100

(Método 43; 473mg, 1.73mmol) en DCM (8ml) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se tibió a temperatura ambiente y se revolvió durante 18 horas y los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se trituró con éter para obtener el compuesto del título (427mg, 86%). NMR (DMSO) 4.33 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.6 (br s, 3H).

Métodos 57- 68

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 56 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto	Método
57	5-Aminometil-3-isopropiloisoxazol	Método 44
58	5-Aminometil-3-(2-metoxifenil)isoxazol	Método 45
59	5-Aminometil-3-(2-clorofenil)isoxazol	Método 46
60	5-Aminometil-3-(2-fluorofenil)isoxazol	Método 47
61	5-Aminometil-3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol	Método 48
62	5-Aminometil-3-(2-etoxifenil)isoxazol	Método 49
63	5-Aminometil-3-(2-trifluorometilfenilo)isoxazol	Método 50
64	5-Aminometil-3-(2-metilofenil)isoxazol	Método 51
65	5-Aminometil-3-(2-bromofenil)isoxazol	Método 52
66	5-Aminometil-3-(2-metoxipirid-3-ilo)isoxazol	Método 53
67	5-Aminometil-3-(3-metoxifenilo)isoxazol	Método 54
68	5-Aminometil-3-(pirid-3-ilo)isoxazol	Método 55

Método 69

5-(*tert*-Butoxicarbonilaminometil)-3-(pirid-2-ilo)isoxazol

Se agregó hipoclorito sódico (16ml de una solución acuosa al 14% peso / volumen, 29.5mmol) en forma de gotas a una solución de 2-piridinaaldoxime (2g, 16.4mmol) y *N-tert*-butoxicarbonil-propargilamina (5.6g, 36.1mmol) en DCM (30ml) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se tibió a temperatura ambiente y se revolvió durante 18 horas. La capa acuosa se separó y extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, secaron (MgSO₄) y el solvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó por medio de una cromatografía de columna en gel de sílice lavando con dietil éter / isohexano (1:1) para

2101

obtener el compuesto del título (1.93g, 43%). NMR (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 4.5 (m, 2H), 5.03 (bs, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.67 (m, 1H).

Método 70

5-Aminometil-3-(pirid-2-ilo)isoxazol

5-(*tert*-Butoxicarboniloaminometil)-3-(pirid-2-ilo)isoxazol (Método 69) se trató como se describe en el Método 56 para obtener 5-aminometil-3-(2-piridilo)isoxazol. NMR (DMSO) 4.38 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.65 (br s, 3H), 8.7 (m, 1H).

Método 71

3-Metil-5-(1-ftalamidoetil)isoxazol

Se agregó una solución de trietilamina (0.35ml, 2.5mmol) en tolueno (15ml) en forma de gotas a una solución de fenilisocianato (5.43ml, 50mmol), nitroetano (2.15ml, 30mmol) y N-(but-1-ino-3-ilo) ftalamida (5.0g, 25mmol) en tolueno (65ml) a temperatura ambiente. La mezcla se revolvió durante 18 horas, se filtró y los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se trituró con éter y el producto se recogió por medio de filtración para obtener el compuesto del título (5.35g, 89%). NMR (CDCl₃): 1.88 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 5.60 (q, H), 6.11 (s, H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.79-7.85 (m, 2H); m/z 257 (MH)⁺.

Método 72

5-(1-aminoetil)-3 metilisoxazol

Se calentó una mezcla de 3-metil-5-(1-ftalamidoetil)isoxazol (Método 71; 3.55g, 13.9mmol), monohidrato de hidracina (0.75ml, 15.3mmol) y etanol (50ml) a reflujo durante 4 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se agregó ácido acético glacial (8.8ml, 153mmol), luego se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se neutralizó con una solución de hidróxido sódico acuosa al 50%, se diluyó con agua y se extrajo con DCM, y

102
M
P
T

los extractos combinados se lavaron con agua y luego con solución salina. Los orgánicos se separaron, secaron (MgSO_4) y el solvente se retiró por evaporación. El residuo se disolvió en etanol y se trató con un excedente de 1N cloruro de hidrógeno etéreo, los volátiles se retiraron por evaporación para obtener el compuesto del título (1.52g, 87%). NMR (DMSO): 1.46 (dd, 3H), 2.20 (m, 3H), 4.39 (q H), 6.38 (s, 1H), 6.60 (br s, 3H); m/z 127 (MH)⁺.

Método 73

3-Etoxicarbonil-5-[N-(tert-butiloxycarbonilo)aminometil]isoxazol

Se agregó una solución de etil clorooximidoacetato (10g, 66mmol) en THF (200ml) en forma de gotas durante 3 horas a una mezcla de N-(tert-butiloxycarbonilo)propargilamina (20.5g, 131mmol) y trietilamina (11.2ml, 80mmol) en tetrahidrofurano (100ml). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas y luego los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y luego con solución salina. Los orgánicos se separaron, secaron (MgSO_4) y el solvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó con una cromatografía de columna en gel de sílice lavando con isohexano / dietil éter (80:20 luego 50:50) para obtener el compuesto del título (10.6g, 60%). NMR (DMSO): 1.3 (t, 3H), 1.38 (s, 9H), 4.35 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H); m/z 269 (M-H)-.

Método 74

3-Etoxicarbonil-5-aminometilisoxazol

Se agregó ácido trifluoroacético (2.1ml, 29mmol) a una solución de 3-etoxicarbonil-5-(N-(tert-butiloxycarbonilo)aminometil]isoxazol (Método 73; 790mg, 2.9mmol) en DCM (15ml). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 4 horas y luego los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se trituró con dietil éter para obtener el compuesto del título (763g, 93%). NMR (DMSO): 1.31 (t, 3H), 4.37 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 8.64 (s, 3H); m/z 171 (MH)⁺.

Método 75

103
~~103~~

3-Hidroximetil-5-[N-(tert butilooxycarbonilo)aminometil]isoxazol

Se agregó borohidrido sódico (610mg, 16mmol) en porciones a una solución de 3-etoxycarbonil-5-[N-(tert-butilooxycarbonilo)aminometilo]isoxazol (Método 73; 1.62g, 6mmol) en etanol (15ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 4 horas luego se refrescó con una solución acuosa saturada de sodio hidrógeno carbonato. La mezcla se extrajo con EtOAc y los orgánicos se lavaron con solución salina y luego se secaron (MgSO₄). El solvente se retiró por evaporación para obtener el compuesto del título (1.25g, 91%). NMR (DMSO): 1.38 (s, 9H), 4.21 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H); m/z 229 (MH)⁺.

Método 76

3-Hidroximetil-5-aminometilisoxazol

Se agregó ácido trifluoroacético (4ml, 54mmol) a una solución de 3-hidroximetil-5-[N-(tert-butilooxycarbonilo)aminometil]isoxazol (Método 75; 1.25g, 5.4mmol) en DCM (40ml). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas luego los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en una columna SCX-2 (50g) lavando con metanol y luego con 7N amoníaco en metanol para obtener el compuesto del título (676mg, 96%). NMR (DMSO): 1.97 (br s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 6.26 (s, 1H).

Método 77

3-(Pirrolidina-1-ilocarbonilo)-5-(N-(tert-butilooxycarbonilo)aminometil]isoxazol

Se disolvió 3-Etoxycarbonil-5-[N-(tert-butilooxycarbonilo)aminometilo]isoxazol (Método 73; 500mg, 1.85mmol) en pirrolidina (4ml) y la mezcla se calentó durante 3 horas a 85°C. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se trituró con dietil éter para obtener el compuesto del título (432mg, 79%) como un sólido blanco.

104

NMR (DMSO): 1.38 (s, 9H), 1.85 (m, 4H), 3.50 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.29 (d, 2H), 6.47 (1H), 7.53 (s, 1H); m/z 240 (M-C₄H₈)⁺.

Método 78

3-(Pirrolidina-1-ilocarbonilo)-5-aminometilolisoxazol

3-(Pirrolidina-1-ilocarbonilo)-5-[N-(tert-butilooxicarbonilo)aminometil]isoxazol (Método 77) estaba desprotegido como se describe en el Método 74 para obtener el compuesto del título como su sal de trifluoroacetato (428mg, 95%). NMR (DMSO): 1.88 (m, 4H), 3.49 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 8.58 (s, 3H); m/z 196 (MH)⁺.

Método 79

5-[N-(tert-Butoxicarbonilo)aminometil]-3-(2-iodoofenil)isoxazol

2-Iodobenzaldehído oxime (Método 42) se trató como se describe en los Métodos 22 y 43 para obtener el compuesto del título.

Método 80

5-[N-(tert-Butoxicarbonilo)aminometil]-3-(2-cianofenil)isoxazol

Se agregó cobre (I) cianuro (2.49g, 27.8mmol), *tetra-n*-butilamoniacocianuro (1.87g, 6.95mmol), tris(dibenziloideneacetona)dipaladio(0) (0.247g, 0.28mmol) y difenilfosfinoferroceno (0.619g, 1.12mmol) a una solución sin gas de 5-[N-(tert-butoxicarbonilo)aminometil]-3-(2-iodoofenil)isoxazol (Método 79; 2.78g, 6.95mmol) en 1,4-dioxan (35ml) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró con tierra diatomita. El resultado del filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de sodio hidrógeno carbonato y agua destilada, se secó (MgSO₄) y el solvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice lavando con EtOAc / isohexanos (15:85 aumenta la polaridad a 25:75) para obtener el compuesto del título (1.29g, 62%). NMR (CDCl₃): 1.49 (s, 9H), 4.52 (d,

105
12621

2H), 5.09 (br s, H), 6.81 (s, H), 7.55 (t, H), 7.70 (t, H), 7.79 (d, H), 7.95 (d, H); m/z 300 (MH)⁺.

Método 81

5-Aminometil-3-(2-cianofenil)isoxazol

Se trató 5-[N-(tert-Butoxicarbonilo)aminometil]-3-(2-cianofenil)isoxazol (Método 80; 1.28g, 4.28mmol) como se describe en el Método 56 para obtener el compuesto del título (1.34g, 100%). NMR (DMSO): 4.45 (s, 2H), 7.17 (s, H), 7.73 (dd, H), 7.85-7.95 (m, 2H), 8.62 (br s, 3H); m/z 200 (MH)⁺.

Método 82

3-Metil-5-{2-(bis-(N-tert-butoxicarbonilo)amino)etil}isoxazol

Bis-N-tert-butoxicarbonil-3-butino como se sintetiza en *J. Am. Chem. Soc.* 1987 (109), 2765 (2.2g, 8.2mmol), se trató como se describe en el Método 71 para obtener el compuesto del título (0.59g, 22%). NMR (CDCl₃): 1.49 (s, 18H), 2.24 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 5.85 (s, H).

Método 83

3-Metil-5-(2-aminoetil)isoxazol

Se agregó ácido trifluoroacético (2.5ml, 3.8mmol) en forma de gotas a una solución de 3-metil-5-(2-[bis-(N-tert-butoxicarbonilo)amino)etil]isoxazol (Método 82; 0.589g, 1.8mmol) en DCM (10ml) enfriado a 0°C. Se dejó tibia la mezcla hasta la temperatura ambiente y se revolvió durante 48 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de intercambio de iones SCX-2 lavando con metanol y luego con 7 N amoníaco en metanol. El producto purificado se trató con un excedente de 1.0M cloruro de hidrógeno etéreo (3.5ml) para obtener el compuesto del título como su sal clorhidrato (0.24g, 82%). NMR (DMSO) sin base: 2.18 (s, 3H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 6.10 (s, H).

106
107**Método 84****3-Azidometil-5-metilisoxazol**

Se calentó 3-Clorometil-5-metilisoxazol (500mg, 3.8mmol) y acida sódica (494mg, 7.6mmol) en DMF (10ml) a 60°C durante 6 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y los volátiles se retiraron por evaporación para obtener el compuesto del título (387mg, 73%) como un aceite. NMR (DMSO): 2.40 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.28 (s, 1H).

Método 85**3-Aminometil-5-metilisoxazol**

Se revolvió 3-Azidometil-5-metilisoxazol (Método 84; 384mg, 2.8mmol) con trifenilfosfina soportada con un polímero de poliestireno (4.2g, 4.2mmol) en una mezcla de THF (17ml) y agua destilada (0.58ml) durante 24 horas. La mezcla de la reacción se filtró, la resina se lavó con dietil éter y luego DCM. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se purificó en una columna SCX-2 lavando con metanol y luego con 7N amoníaco metabólico para obtener el compuesto del título (211 mg, 67%) como un aceite. NMR (DMSO): 1.93 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 6.17 (s, 1H).

Método 86 **α -Metil-piridin-3-ilocarbaldehidooxime**

Se agregó hidroxiloamina clorhidrato (9.46g, 136.2mmol) a una solución de 3-acetilpiridina (11.02g, 90.7mmol) en metanol (100ml) y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se disolvió en agua. La solución se enfrió a 0°C y se alcalinizó con 2N solución acuosa de hidróxido sódico a un pH 12 y luego la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se retiró por evaporación para obtener el producto del título

107
\$

(11.6g, 94%) como un sólido. NMR (DMSO): 2.20 (s, 3H), 7.40 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), m/z: 137 (MH)⁺.

Métodos 87 - 89

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 86 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto
87	α -Metil-piridin-2-ilocarbaldehidooxime
88	α -Etil-piridin-2-ilocarbaldehidooxime
89	α -Etil-piridin-3-ilocarbaldehidooxime

Método 90

3-(1-Aminoetil)piridina

Se agregó una suspensión de níquel Rainey al 50% en agua (1.lg) a una solución de α -metil-piridin-3-ilocarbaldehido oxime (Método 86; 10.6g, 77.9mmol) y 20% amoníaco etanólico (500ml) y la mezcla de la reacción se hidrogenó con hidrógeno gaseoso a 40 psi y 40°C hasta que el volumen teórico del gas se consumió. La mezcla de la reacción se filtró por medio de una capa de tierra diatomita y la almohadilla de filtrado se lavó con agua y etanol. El resultado del filtrado se retiró por evaporación para obtener el producto del título (8.05g, 85%) como un aceite. NMR (DMSO): 1.28 (d, 3H), 4.05 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.55 (s, 1H). m/z: 123 (MH)⁺.

Métodos 91 - 93

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 90 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto	SM
91	2-(1 -Aminoetil)piridin	Método 87
92	2-(1 -Aminopropil)piridin	Método 88
93	3-(1-Aminopropil)piridin	Método 89

Método 94

2-Aminometil-6-cloropiridina

Se agregó 1M de solución de hidrido de litio de aluminio en THF (2.88ml, 2.88mmol) en forma de gotas a una solución de 6-cloro-2-

cianopiridina (532mg, 3.84mmol) en THF (10ml) a - 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se revolvió a -5°C durante dos horas y la reacción se refrescó por medio de una adición cuidadosa y secuencial de agua (0.1 ml), de una solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (0.1 ml) y luego agua (0.3 ml). La mezcla se revolvió durante una hora a 0°C, los insolubles se retiraron por medio de filtración y la almohadilla de filtración se lavó cuidadosamente con metanol. La solución resultante se evaporó y el residuo se purificó por medio de una cromatografía de columna en gel de sílice lavando con DCM / metanol / amoníaco (95:5:0 aumentando la polaridad a 90:10:1) para obtener el compuesto del título (215mg, 40%) como un aceite. NMR (DMSO): 2.10 (br s, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.80 (t, 1H).

Métodos 95 - 97

Los siguientes compuestos se prepararon con el procedimiento del Método 94 utilizando los materiales de inicio adecuados.

Método	Compuesto
95	2-Aminometil-6-metilpiridina
96 ¹	2-Aminometil-5,6-dimetilpiridina
97	2-Aminometil-3-metilpiridina

¹SM Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998,453-8

Método 98

2-(N-Oxopiridin-4-ilo)piridina

Se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (concentración activa 57% - 86%) (7.5g, 43mmol) en porciones a una solución de 2-(piridin-4-ilo)piridina (4.78g, 30.6mmol) en DCM (50ml) a 0°C. Después de revolver durante 2 horas, se agregó metabisulfito sódico en porciones hasta que todo el excedente de peróxido se destruyó. Los sólidos se retiraron por medio de filtración y el producto filtrado se alcalinizó con carbonato de potasio sólido. La mezcla se filtró y el producto filtrado se evaporó y el residuo se purificó por una cromatografía de columna en gel de sílice lavando con

109 

metanol / acetona (10:90) para obtener el compuesto del título (4.2g, 80%) como un sólido blanco. NMR (DMSO): 7.41 (t, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.30 (d, 2H), 8.70 (d, 1H); m/z 173 (MH)⁺.

Método 99

2-(2-Cianopiridin-4-ilo)piridina

Se agregó trimetilosililocianida (1.9ml, 14.5mmol) en forma de gotas a una suspensión de 2-(*N* oxopiridin-4-ilo)piridina (Método 98; 1g, 5.8mmol) y trietilamina (1.2ml, 8.7mmol) en acetonitrilo (5ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con una solución acuosa saturada de sodio hidrógeno carbonato. La mezcla se extrajo con DCM, los extractos se secaron (MgSO₄) y los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se absorbió previamente sobre el sílice y se purificó por medio de una cromatografía de columna en gel de sílice lavando con hexano: EtOAc (1:1). El producto purificado se trituró con dietil éter para obtener el compuesto del título (627mg, 60%) como un sólido blanco. NMR (DMSO): 7.54 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

Método 100

2-(2-Aminometilpiridin-4-ilo)piridina

Se disolvió 2-(2-Cianopiridin-4-ilo)piridina (Método 99; 563mg, 3.11mmol) en anhidro THF (10ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se agregó LiAlH₄ (2.3ml de una solución 1M en THF, 2.3mmol) en forma de gotas y la reacción se revolvió a 0°C durante 3 horas. La reacción se refrescó con agua (0.1 ml) seguida de una solución de hidróxido sódico al 15% (0.1ml) y luego con agua (0.3ml). La mezcla se filtró y la almohadilla de filtrado se lavó con metanol. Los volátiles se retiraron del producto filtrado por evaporación para obtener el compuesto del título (570mg, 99%) como una goma. m/z 186 (MH)⁺.

Método 101

X
X
X**2-(3-Cianopiridin-5-ilo)piridina**

Se agregó 2-(3-Bromopiridin-5-ilo)piridina (2g, 10.9mmol) en THF (10ml) en forma de gotas a una solución de 2-piridilozincbromida (22ml de una solución 0.5M en THF, 11mmol) en THF (10ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (630mg, 0.54mmol) y la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se refrescó con una solución saturada acuosa de amoníaco, luego los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se suspendió en agua y luego se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, luego se filtraron mediante papeles para la separación de fases y los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice lavando con hexano: EtOAc (2:1). El producto purificado se trituró con dietil éter para obtener el compuesto del título (0.98g, 50%) como un sólido blanco. NMR (DMSO): 7.47 (t, 1H), 7.97 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); m/z 182(MH)⁺.

Método 102**2-(3-Aminometilpiridin-5-ilo)piridina**

Se disolvió 2-(3-Cianopiridin-5-ilo)piridina (Método 101; 0.98g, 5.4mmol) en una mezcla de etanol (45ml) y metanol (30ml). Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.2ml) y 10% de paladio en un catalizador de carbono (575mg) y la mezcla se revolvió bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla se filtró con tierra diatomita, la almohadilla de filtración se lavó con etanol y los volátiles se retiraron del producto filtrado por evaporación. El sólido crudo se suspendió en un volumen pequeño de metanol y se filtró para obtener el compuesto del título (794mg, 66%) como un sólido de color naranja. NMR (DMSO): 4.31 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.89 (bs, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.43 (s, 1H); m/z 186(MH)⁺.

Análisis Farmacológico

111
222

Métodos para Detectar la Inhibición de la Actividad Cinasa IGF-1R y Señalización y Selectividad Corriente Abajo Sobre Cinasa del Receptor de Insulina y Señalización Egfr

Abreviaturas empleadas

PBS (PBS/T) es fosfato salino amortiguado, pH 7.4 (con 0.05% Tween 20)

HEPES es *N*-[2-Hidroxiethyl]piperazina-*N'*-[2-ácido etansulfónico]

DTT es ditioneitol

TMB es tetrametilo benzidina

DMSO es dimetilo sulfoxida

BSA es sero-albúmina bovina

ATP es adenosina tri-fosfato

DMEM es Medio de Eagle modificado por Dulbecco

FBS/FCS es suero fetal bovino / de ternero

HBSS es Solución Balanceada de Sales de Hanks

HRP es peroxidasa de rábano picante

SDS es sulfato sódico dodecilo

IGF-I (IGF-1R) es un factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-1 receptor)

EGF es el factor de crecimiento epidérmico

Prueba de IGF-1R Cinasa

a) Clonación, expresión y purificación de proteína

Se construyó una molécula de ADN codificando una proteína de fusión conteniendo glutatión-S-transferasa (GST), el sitio de segmentación de la trombina y el dominio intracelular IGF-1R (amino-ácidos 930-1367) y posteriormente se hace referencia al mismo como un GST-IGFR, y se clonó en un pFastBac1 (Life Technologies Ltd, UK) empleando unas técnicas estándar de biología molecular (Molecular Cloning A Laboratory Manual, Second Edition 1989; Sambrook, Fritsch y Maniatis; Cold Spring Harbour Laboratory Press).

Se efectuó la producción de un virus recombinante siguiendo el protocolo del fabricante. Brevemente, el vector pFastBac-1 conteniendo GST-IGFR se transformó en células *E. coli* DH10Bac conteniendo el genoma baculovirus (ADN del bacmid) y por medio de la situación de transposición en las células, una región del vector pFastBac conteniendo el gen de resistencia a la gentamicina y el cassette de expresión GST-IGFR incluyendo el promotor polihedrina del baculovirus se transportó directamente al ADN del bacmid. Por medio de la selección en gentamicina, kanamicina, tetraciclina y X-gal, las colonias blancas resultantes deben contener el ADN bacmid recombinante codificando el GST-IGFR. El ADN bacmid se extrajo de un cultivo a escala pequeña de varias colonias blancas DH10Bac y se transfectó en células *Spodoptera frugiperda* Sf21 que crecieron en un medio TC 100 (Life Technologies Ltd, UK) conteniendo suero al 10% empleando el reactivo CellFECTIN (Life Technologies Ltd, UK) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las partículas del virus se recolectaron a través de un medio de cultivo de células 72 horas después de la transfección. Se emplearon 0.5 ml del medio para infectar 100 ml del cultivo en suspensión de Sf21 conteniendo 1×10^7 células/ml. El medio del cultivo de las células se recolectó 48 horas después de la infección y la titulación del virus se determinó empleando un procedimiento estándar de placa de prueba. Se emplearon soluciones matriz del virus para infectar células Sf9 y "High 5" a una multiplicidad de infección (MOI) de 3 para asegurar la expresión del recombinante GST-IGFR.

La proteína GST-IGFR se purificó por medio de una cromatografía de afinidad en Glutathion-Sepharose seguido por un lavado con glutathion. Brevemente, las células se disolvieron por acción de las lisinas en 50mM HEPES pH 7.5 (Sigma, H3375), 200mM NaCl (Sigma, S7653), Complete Protease Inhibitor Cocktail (Roche, 1 873 580) y 1mM DTT (Sigma, D9779), en adelante una solución amortiguadora de lisis. Un lisado clarificado flotante se cargó por medio de una cromatografía de columna empacada con Glutathion Sepharose (Amersham Pharmacia Biotech UK

113
X
X
X

Ltd.). Los contaminantes se retiraron de la matriz por lavado con un amortiguador de lisis hasta que la absorción de UV a 280nm retornó a la línea de referencia. El lavado se efectuó con un amortiguador de lisis conteniendo 20mM de glutatión reducido (Sigma, D2804) y las fracciones conteniendo la proteína de fusión GST se agruparon y se les practicó una diálisis en un amortiguador conteniendo glicerol comprendiendo 50 mM de HEPES, pH 7.5, 200 mM NaCl, 10% glicerol (v/v), 3 mM glutatión reducido y 1 mM DTT.

b) Prueba de la Actividad Cinasa

La actividad de la enzima purificada se midió por medio de la fosforilación de una peptida sintética poli GluAlaTyr (EAY) 6:3:1 (Sigma-Aldrich Company Ltd, UK. P3899) empleando un sistema de detección ELISA en un formato de 96-pozos

b.i) Reactivos empleados

Soluciones Matriz

200mM	HEPES, pH 7.4	almacenado a 4°C	(Sigma, H3375)
1M	DTT	almacenado a -20°C	(Sigma, D9779)
100mM	Na ₃ VO ₄	almacenado a 4°C	(Sigma, S6508)
1M	MnCl ₂	almacenado a 4°C	(Sigma, M3634)
1mM	ATP	almacenado a -20°C	(Sigma, A3377)
Neat	Triton X-100	almacenado a temperatura ambiente	(Sigma, T9284)
10mg/ml	BSA	almacenado a 4°C	(Sigma, A7888)

Solución de Enzima

Proteína de fusión GST-IGF-1R a 75ng/ml en 100mM HEPES, pH 7.4, 5mM DTT, 0.25mM Na₃VO₄, 0.25% Triton X-100, 0.25mg/ml BSA, recientemente preparada.

Solución de Co-Factor

100mM HEPES, pH 7.4, 60mM MnCl₂, 5mM ATP

Substrato Poli EAY

Poli substrato Sigma (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (P3899)

Constituido a 1 mg/ml en PBS y almacenado a -20°C

Placas de Prueba

Inmunoplasmas Nunc Maxisorp de 96 pozos (Life Technologies Ltd, UK)

Anticuerpos

Anticuerpo-fosfotirosina, monoclonal de Upstate Biotechnology Inc. NY, USA (UBI 05-321). Dilución 3µl en 11ml PBS/T + 0.5% BSA por placa de prueba.

Cordero anti-ratón IgG HRP-conjugado anticuerpo secundario de Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd. (NXA931). Dilución 20µ de solución matriz en 11ml PBS/T + 0.5% BSA por placa de prueba.

Solución TMB

Disolver una tableta de 1 mg de TMB (Sigma T5525) en 1 ml DMSO (Sigma. D8779) en la oscuridad durante 1 hora a temperatura ambiente. Agregar esta solución a 9ml de amortiguador 50mM fosfato-citrato pH 5.0 recién preparado + 0.03% perborato sódico [1 cápsula amortiguadora (Sigma P4922) por 100ml de agua destilada].

La solución inhibidora es 1M H₂SO₄ (Fisher Scientific UK. Cat. No. S/9200/PB08).

Compuesto del Ensayo

Luego disolver en DMSO a 10mM las diluciones en agua destilada para obtener un rango desde 200 hasta 0.0026 µM en 1-2% DMSO concentración final en pozos de prueba.

b.ii) Protocolo de la Prueba

El sustrato poli EAY se diluyó a 1µ/ml en PBS y luego se dispencó en una cantidad de 100 µl por pozo en una placa de 96-pozos. La placa se selló y se incubó durante la noche a 4°C. El excedente de la solución poli EAY se descartó y la placa se lavó (2x PBS/T; 250µl PBS por pozo), y se secó por transferencia entre cada lavada. Luego se volvió a lavar la placa (1 x 50mM HEPES, pH 7.4; 250 µl por pozo) y se secó por transferencia (esto es importante para retirar niveles de fosfato en el trasfondo). Se agregó 10 µl de la solución del compuesto de ensayo con 40µl de solución a cada pozo.

115
~~110~~

Luego se agregó 50 µl de solución de co-factor a cada pozo y la placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente.

La placa se desocupó (es decir que se desechó el contenido) y se lavó dos veces con PBS/T (250 µl por pozo), y se secó por transferencia entre cada lavada. Se agregó 100 µl de anticuerpo diluido de anti-fosfotirosina a cada pozo y la placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente.

La placa se volvió a desocupar y se lavó dos veces con PBS/T (250 µl por pozo), y se secó por transferencia después de cada lavada. Se agregó 100 µl de cordero anti-ratón IgG diluido en cada pozo y la placa se dejó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se descartó el contenido y la placa se lavó dos veces con PBS/T (250 µl por pozo), y se secó por transferencia después de cada lavada. Se agregó 100 µl de solución TMB en cada pozo y la placa se incubó durante 5 a 10 minutos a temperatura ambiente (la solución se torna azul en presencia de peroxidasa de rábano picante).

La reacción se detuvo con 50 µl de H₂SO₄ por pozo (la solución azul se torna amarilla) y la placa se leyó a 450nm en un lector de placas Versamax (Molecular Devices Corporation, CA, USA) o similar.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos tenían un IC₅₀ en la prueba arriba de menos de 100 µM.

Inhibición de Proliferación de Células IGF-Estimuladas

La construcción de fibroblastos de murino (NIH3T3) sobre-expresando el receptor humano IGF-1 se describió por Lammers y *colaboradores* (EMBO J, 8, 1369-1375, 1989). Estas células muestran una respuesta prolífera a IGF-I que se puede medir por la incorporación de BrdU a un ADN recientemente sintetizado. Se determinó la potencia del compuesto como la causa de la inhibición de la proliferación IGF-estimulada en la siguiente prueba:

a.i) Reactivos Empleados

Proliferación de Células ELISA, BrdU (colorimétrica) [Boehringer Mannheim (Diagnostics and Biochemicals) Ltd. UK. Cat no. 1 647 229].

DMEM, PCS, Glutamina, HBSS (todos de Life Technologies Ltd., UK).

FBS desprovisto de Carbón de Palo / Dextrano (HyClone SH30068.02, Perbio Science UK Ltd).

BSA (Sigma, A7888).

Recombinante humano IGF-1 grado Animal / medio (GroPep Limited ABN 78 008 176 298. Australia. Cat No. IU 100).

Preparación y Almacenamiento de IGF

Se reconstituyó 100µg de IGF liofilizado en 100ul de 10mM HCl

Agregar 400µl de 1mg/ml BSA en PBS

25µl alícuotas @ 200µg/ml IGF-1

Almacenado a -20°C

Para prueba:

10µl de solución matriz IGF + 12.5ml medio de crecimiento para obtener una solución matriz de 8X de 160ng/ml.

Medio de Crecimiento Completo

DMEM, 10% PCS, 2mM glutamina

Medio de Inanición

DMEM, PCS desprovisto de carbón de palo / dextrano al 1%, 2mM glutamina

Compuesto del Ensayo

Inicialmente los compuestos se disuelven en DMSO a 10mM, seguidos por diluciones en DMEM + 1% PCS + glutamina para obtener un rango desde 100 hasta 0.045µM en DMSO de concentración final 1-0.00045% en los pozos de la prueba.

a.ii) Protocolo de la Prueba

Día 1

Se recolectaron y retiraron las semillas de células NIH3T3/IGFR de crecimiento exponencial en un medio de crecimiento completo en una placa de fondo plano con 96 pozos para cultivos de tejidos (Costar 3525) a 1.2×10^4 células por pozo en un volumen de 100µl.

Día 2

Se retiró el medio de crecimiento con cuidado de cada pozo empleando una pipeta de múltiples canales. Los pozos se enjuagaron cuidadosamente tres veces con 200µl con HBSS. Se agregó 100µl de medio de inanición a cada pozo y la placa se volvió a incubar durante 24 horas.

Día 3

Se agregó 50µl de un concentrado 4X del compuesto del ensayo a los respectivos pozos. Los pozos se incubaron durante 30 minutos con el compuesto solo antes de añadir el IGF. Para los pozos tratados con IGF, se agregó un volumen apropiado (es decir 25µl) del medio de inanición para obtener un volumen final por pozo hasta de 200µl seguido por 25µl de IGF-1 a 160ng/ml (para alcanzar una concentración final de 20ng/ml). Los pozos de control que no fueron estimulados con IGF también recibieron la adición de un volumen apropiado (es decir 50µl) de un medio de inanición para constituir un volumen final por pozo hasta de 200µl. La placa se volvió a incubar por 20 horas.

Día 4

La incorporación de BrdU en los pozos (después de un periodo de incorporación de 4 horas) se evaluó mediante la utilización de la Proliferación de Células Elisa BrdU de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos tenían un IC₅₀ en el ensayo anterior inferior a 50µM.

Prueba del Mecanismo de Acción

Se determina la inhibición de la transducción de la señal mediada IGF-IR midiendo los cambios en la fosforilación de IGF-IR, Akt y MAPK (ERK1 y 2) en respuesta a la estimulación IGF-de células MCF-7 (ATCC No. HTB-22). Se suministró una medida de selectividad por el efecto en la fosforilación MAPK en respuesta al EGF en la misma línea de células.

a.i) Reactivos Empleados

Medio RPMI 1640, medio RPMI 1640 sin Phenol Red, PCS, Glutamina (todos de Life Technologies Ltd. UK).

113
H
V

FBS desprovisto de Carbón de Palo / Dextrano (HyClone SH30068.02. Perbio Science UK Ltd.)

SDS (Sigma, L4390)

2-mercaptoetanol (Sigma, M6250)

Bromofenol azul (Sigma, B5525)

Ponceau S (Sigma, P3504)

Tris base (TRIZMA™ base, Sigma, T1503)

Glicina (Sigma, G7403)

Metanol (Fisher Scientific UK. Cat. No. M/3950/21)

Leche en polvo deshidratada (Marvel™, Premier Brands UK Ltd.)

Recombinante humano IGF-1 Grado Animal / medio (GroPep Limited ABN 78 008 176 298, Australia. Cat No. ID 100).

Recombinante humano EOF (Promega Corporation, WI, USA. Cat. No. G5021)

Medio de Crecimiento Completo

RPMI 1640, 10% PCS, 2mM glutamina

Medio de Inanición

RPMI1640 medio sin Phenol Red, PCS desprovisto de carbón de palo / dextrano 1%, 2mM glutamina

Compuesto del Ensayo

Inicialmente se disolvieron los compuestos en DMSO a 10mM, seguidos por diluciones en el medio RPMI 1640 sin Phenol Red + 1 % PCS + 2mM glutamina para obtener un rango desde 100 hasta 0.045µM en DMSO a una concentración final de 1- 0.00045% en pozos de ensayo.

Amortiguador de Transferencia Western

50mM Tris base, 40mM glicina, SDS al 0.04%, metanol al 20%

Amortiguador Laemmli x2:

100mM Tris-HCl pH6.8, 20% glicol. SDS al 4%

Amortiguador de Muestra x4:

200mM 2-mercaptoetanol, 0.2% bromofenol azul en agua destilada

Anticuerpos Primarios

119
28

Conejo anti-humano IGF-1 R β (Santa Cruz Biotechnology Inc., USA. Cat. No 5C-713)

Conejo anti-insulina /IGF-1R [pYpY^{1162/1163}] Dual Fosfospecific (BioSource International Inc. CA, USA. Cat No. 44-8041)

Conejo anti-PKB α /Akt (Transduction Laboratories, KY, USA. Cat. No. P67220)

Conejo anti-Fosfo-Akt (Ser473) (Cell Signalling Technology Inc. MA, USA. Cat. No.#9271)

Conejo anti-p44/p42 MAP cinasa (Cell Signalling Technology Inc. MA, USA. Cat. No. #9102)

Conejo anti-Fosfo p44/p42 MAP cinasa (Cell Signalling Technology Inc. MA, USA.Cat.No.#9101)

Ratón anti-clon actin AC-40 (Sigma-Aldrich Company Ltd. UK, A4700) diluciones de anticuerpo

Anticuerpo	Dilución en PBST	Anticuerpo secundario en PBST
IGFR	1:200 con 5% leche	Anti-conejo con 5% leche
Fosfo-IGFR	1:1000 con 5% leche	Anti-conejo con 5% leche
Akt	1:1000 con 5% leche	Anti-ratón con 5% leche
FosfoAkt	1: 1000 con 5% leche	Anti-conejo con 5% leche
MAPK	1: 1000 con 5% leche	Anti-conejo con 5% leche
Fosfo-MAPK	1: 1000 con 5% leche	Anti-conejo con 5% leche
Actin	1: 1000 con 5% leche	Anti-ratón con 5% leche

Anticuerpos Secundarios

Cabra anti-conejo, enlace HRP (Cell Signalling Technology Inc. MA, USA. Cat. No.#7074)

Cordero anti-conejo IgG conjugado HRP- (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd. Cat. No.NXA931)

Diluir anti-conejo a 1:2000 en PBST + 5% leche

Diluir anti-ratón a 1:5000 en PBST + 5% leche

a.ii) Protocolo de la Prueba

Tratamiento de Células

120
2X

Las células MCF-7 se distribuyeron en una placa de 24 pozos a 1×10^5 células / pozo en 1ml de medio de crecimiento completo. La placa se incubó durante 24 horas para permitir el asentamiento de las células. El medio se retiró y la placa se lavó suavemente 3 veces con PBS 2ml / pozo. Se agregó 1ml de medio de inanición a cada pozo y la placa se incubó durante 24 horas para que las células no tengan nada de suero para alimentarse.

Luego se agregó 25µl de dilución de cada compuesto y las células y el compuesto se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Después de 30 minutos de incubación del compuesto, se agregó 25µl de IGF (para una concentración final de 20ng/ml) o EGF (para una concentración final de 0.1 ng/ml) a cada pozo según lo apropiado y los pozos se incubaron con el IGF o el EGF por 5 minutos a 37°C. El medio se retiró (por medio de una pipeta) y luego se agregó 100µl de 2x amortiguador Laemmli. Las placas se almacenaron a 4°C hasta que se recolectaron las células. (La recolección debe ocurrir en las 2 horas siguientes a la adición del amortiguador Laemmli a las células).

Se empleó una pipeta para recolectar las células repetidamente haciendo ascender y luego expulsando la mezcla amortiguador Laemmli / célula y transferirla a un tubo 1.5ml de Eppendorf. Los lisados de las células recolectadas se guardaron a -20°C hasta que se necesitaban. Se podía determinar la concentración de proteína de cada lisado empleando el estuche de ensayo de proteína (Bio-Rad Laboratories, USA, de conformidad con las instrucciones del fabricante).

Técnica Western blot (Método de Identificación de Proteínas)

Se prepararon muestras de células con amortiguador de muestra 4x, inyectadas con una jeringa con una aguja calibre 21 y se hirvieron durante 5 minutos. Las muestras se cargaron a volúmenes iguales y a una escala de peso molecular en 4-12% Bis-Tris geles (Invitrogen BV, The Netherlands) y los geles se llevaron a un aparato X-cell SureLock™ de Mini-Pozos (Invitrogen) con las soluciones suministradas, y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los geles se secaron por transferencia en una membrana Hybond C Extra™ (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd.) durante 1 hora a 30 voltios en el aparato Xcell SureLock™ de Mini-Pozos,

221

usando un amortiguador de transferencia Western. Las membranas de transferencia se mancharon con 0.1 % Ponceau S para visualizar las proteínas transferidas y luego se cortaron en tiras horizontales para obtener múltiples incubaciones de anticuerpos de acuerdo con los estándares de peso molecular. Se emplearon tiras separadas para la detección de IGF-1R, Akt, MAPK y control actin.

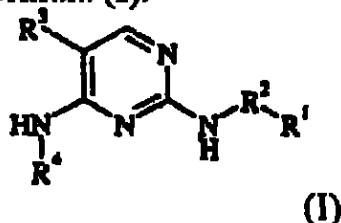
Las membranas se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente en PBST + 5% solución de leche. Luego las membranas se colocaron en una solución primaria de anticuerpos en 3ml en placas de 4 pozos y las placas se incubaron durante la noche a 4°C. Las membranas se lavaron en 5ml de PBST, 3 veces y por 5 minutos durante cada lavada. Se preparó la solución HRP-conjugado de anticuerpo secundario y se agregaron 5ml por membrana. Las membranas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las membranas se lavaron en 5ml PBST, 3 veces durante 5 minutos en cada lavada. Se preparó la solución ECL (SuperSignal ECL, Pierce, Perbio Science UK Ltd) y se incubó con las membranas durante 1 minuto (de acuerdo con las instrucciones del fabricante), y luego se expuso a una película sensible a la luz y se reveló.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos tenían un IC₅₀ en el ensayo inferior a 20µM.

122

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde

R^1 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro; el anillo opcionalmente se sustituye por lo menos con un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos con un radical seleccionado entre halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometil), halógeno, nitro, ciano, $-NR^5R^6$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarboniloamino, fenilcarbonilo, $-S(O)_mC_1$ - C_6 alquilo, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^{7a}R^{8a}$, y un anillo insaturado de 5- a 6-miembros que podría comprender por lo menos un anillo con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro. El anillo mismo se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometil), halógeno, nitro, ciano, $-NR^9R^{10}$, carboxilo, hidroxilo, C_1 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarboniloamino, fenilcarbonilo, $-S(O)_nC_1$ - C_6 alquilo, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ y $SO_2NR^{11a}R^{12a}$.

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

R^2 representa un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre halógeno, hidroxilo y C_1 - C_3 alcoxilo;

R^3 representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R^4 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro; el anillo opcionalmente se sustituye por lo menos con un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos con un radical seleccionado entre halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometil), halógeno, nitro, ciano, $-NR^5R^6$, carboxilo, hidroxilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarbonilo, C_1 - C_6 alquilocarboniloamino, fenilcarbonilo, $-S(O)_p$, C_1 - C_6 alquilo, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15a}R^{16a}$,

p es 0, 1 o 2;

R^5 y R^6 cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{7a} y R^{8a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{7a} y R^{8a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^9 y R^{10} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{11} y R^{12} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{11a} y R^{12a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{11a} y R^{12a} junto con el átomo de

124
B

nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{13} y R^{14} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

R^{15} y R^{16} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;
y

R^{15a} y R^{16a} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo o C_3 - C_6 cicloalquilo, o R^{15a} y R^{16a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un heterociclo saturado de 4- a 6- miembros;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde, R^1 representa un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre hidroxilo), halógeno, $-C(O)NR^7R^8$, C_1 - C_6 alcoxilocarbonilo, y un anillo insaturado de 5- a 6-miembros que pueden comprender por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, el anillo mismo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxilo (cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado de halógeno), halógeno y ciano; donde R^7 y R^8 son ambos hidrógeno o R^7 y R^8 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al

20125

cual están adheridos forman un heterociclo saturado de 4- a 6-miembros; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, R^1 representa piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo o tienilo; el citado piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo y tienilo siendo sustituidos opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre metilo, isopropilo, hidroximetilo, metoxi, cloro, bromo, carbamoilo, metoxycarbonilo, pirrolidina-1-ilocarbonilo, fenil y piridilo; el citado fenil o piridilo siendo sustituidos opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo y ciano; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^2 representa un grupo C_1 - C_4 alquilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^3 representa hidrógeno o halógeno; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde, R^4 representa un anillo heteroaromático de 5- miembros comprendiendo por lo menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre C_1 - C_6 alquilo y C_3 - C_6 cicloalquilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

126



7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6 donde, en R⁴, el anillo heteroaromático de 5-miembros es pirazolilo, el anillo siendo sustituido opcionalmente por lo menos por un radical seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, propilo, t-butilo y ciclopropilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde

R¹ representa pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 2-metoxipirid-5-ilo, 2-cianopirid-5-ilo, 3-bromopirid-5-ilo, 3-(pirid-2-ilo)pirid-5-ilo, 4-(pirid-2-ilo)pirid-2-ilo, 3-cloropirid-2-ilo, 3-metilpirid-2-ilo, 6-metilpirid-2-ilo, 5,6-dimetilpirid-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 3-isopropiloisoxazol-5-ilo, 3-metoxycarboniloisoxazol-5-ilo, 3-(hidroximetil)isoxazol-5-ilo, 3-carbamiloisoxazol-5-ilo, 3-(pirrolidina-1-ilocarbonilo)isoxazol-5-ilo, 3-fenilisoxazol-5-ilo, 3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilo, 3-(2-metoxipirid-3-ilo)isoxazol-5-ilo, 3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-ctoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-trifluorometoxifenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-clorofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-bromofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-metilofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-cianofenil)isoxazol-5-ilo, 5-metilpirazol-4-ilo, fur-2-ilo, fur-3-ilo, 5-metilofur-2-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metilpirazin-5-ilo, piridazin-3-ilo, pirimidina-4-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo y tien-3-ilo;

R² representa metilo, etilo y propilo;

R³ representa hidrógeno, cloro o bromo; y

R⁴ representa 5-metilpirazol-3-ilo, 5-etilpirazol-3-ilo, 5-isopropilpirazol-3-ilo, 5-propilpirazol-3-ilo, 5-r-butilpirazol-3-ilo y 5-ciclopropilpirazol-3-ilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto seleccionado entre:

127

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(3-fenilisoxazol-5-ilometilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(3-pirid-2-iloisoxazol-5-ilomctiloamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(3-pirid-2-iloisoxazol-5-ilomctilamino)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilomctilamino)-4-(5-*tert*-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilomctiloamino)-4-(5-ctil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilomctilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina.

5-Bromo-2-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilomctilamino]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Cloro-2-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-ilomctilamino]-4-(5-*tert*-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-4-(5-isopropil-1H-pirazol-iloamino)-2-(pirid-2-ilometilamino) pirimidina,

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilomctilamino)-4-(5-propil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-(3-metilisoxazol-5-ilomctilamino)-4-(5-isopropil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

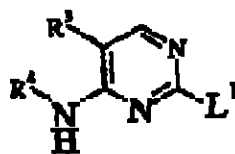
5-Cloro-2-[3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilomctilamino]-4-(5-*tert*-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina,

5-Bromo-2-[3-(pirid-2-ilo)isoxazol-5-ilomctilamino]-4-(5-*tert*-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina, y

5-Bromo-2-(3-bromopirid-5-ilomctilamino)-4-(5-*tert*-butil-1H-pirazol-3-iloamino)pirimidina, y unas sales y unos solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que comprende:

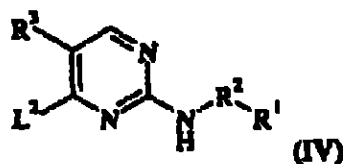
(i) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



(II)

donde L¹ representa un grupo saliente y R³ y R⁴ son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), H₂N-R²-R¹, donde R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I); o

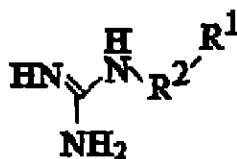
(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



(IV)

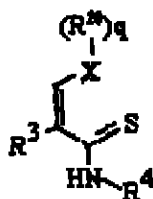
donde L² representa un grupo saliente y R¹, R² y R³ son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V), H₂N-R⁴, donde R⁴ es como se define en la fórmula (I); o

(iii) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



(VI)

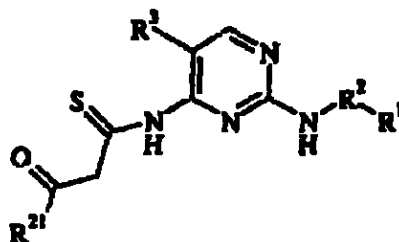
donde R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



(VII)

donde X representa un átomo de oxígeno y q es 1, o X representa un átomo de nitrógeno y q es 2, cada R^{20} independientemente representa un grupo C_1-C_6 alquilo y R^3 y R^4 son como se definen en la fórmula (I); o

(iv) cuando R^4 representa un pirazolilo sustituido, hacer reaccionar un compuesto de fórmula



(VIIII)

donde R^{21} representa un C_1-C_6 alquilo o un grupo C_3-C_6 cicloalquilo y R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la fórmula (I) con hidracina; y opcionalmente después de (i), (ii), (iii) o (iv) efectuando una o varias de las siguientes actividades:

- convertir el compuesto obtenido a otro compuesto de la invención
- formar una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

11. A composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 a 9 en asocio con un potenciador, diluyente o medio de transporte farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica reivindicada en la reivindicación 11 que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con un potenciador, diluyente o medio de transporte farmacéuticamente aceptable.

130

13. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para ser empleado en un tratamiento.

14. La utilización de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la manufactura de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la manufactura de un medicamento para ser utilizado en la modulación de la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina-1 receptor.

16. Un método para tratar el cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente que lo necesita, de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

17. Un método para la modulación de la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina-1 receptor que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente que lo necesita, de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde en R¹, el anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros se selecciona entre tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo,

2
131

tetrazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y piridilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

19. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde en R¹, el anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros se selecciona entre tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazinilo y piridilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde en R¹, el anillo insaturado de 5- a 6-miembros se selecciona entre fenil, cilopentenilo, ciclohexenilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y piridilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde en R¹, el anillo insaturado de 5- a 6-miembros se selecciona entre fenil, cilopentenilo, ciclohexenilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazinilo y piridilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde R³ representa un átomo halógeno; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde en R⁴, el anillo heteroaromático de 5-miembros se selecciona entre tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo e imidazolilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

132
M
R
K

24. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde en R^4 , el anillo heteroaromático de 5- miembros es pirazolilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENT COOPERATION TREATY

AS: 9/135
RPH
133

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY 25 NOV 2003

PCT

To: Telt, Brian Steele ASTRAZENECA P.O. Box 272, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2TA GRANDE BRETAGNE	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 33%;">CODE</th> <th style="width: 33%;">DATE</th> <th style="width: 33%;">NTD</th> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">21 NOV 2003</td> <td>GIPS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">DATA ENTERED</td> </tr> <tr> <td colspan="3">FINAL CHECK</td> </tr> </table>	CODE	DATE	NTD				21 NOV 2003		GIPS	DATA ENTERED			FINAL CHECK		
CODE	DATE	NTD														
21 NOV 2003		GIPS														
DATA ENTERED																
FINAL CHECK																

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**
(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 100548-1 WO	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/SE02/02221	International filing date (day/month/year) 03.12.2002	Priority date (day/month/year) 07.12.2001
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Ambrose, J.R. Tel. +49 89 2369-8012
---	--



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100548-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/SE02/02221	International filing date (day/month/year) 03.12.2002	Priority date (day/month/year) 07.12.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D239A48			
Applicant ASTRAZENECA AB et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 17.06.2003		Date of completion of this report 18.11.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Stix-Malaun, E Telephone No. +49 89 2399-8057 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE02/02221**

134
[Signature]

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-64 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE02/02221**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 16,17

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16,17 (Industrial Applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15,18-24
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

135
130
135

III NON-ESTABLISHMENT

Claims 16,17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: WO-A1-0164656
D2: WO-A1-0039101
D3: WO-A2-0063182
D4: WO-A2-0185699
D5: DE-A1-2426180
D6: WO-A1-0122938

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The claimed subject-matter is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1 - D4 resides in the presence of the variable R2 which represents a linker between the cyclic moiety and the amino substituent in position 2 of the pyrimidine unit. At least on account of the said essential feature the present structures represents a novel selection from the structures of D6.

The structures of D5 differ in the nature of the variable F.

3. INVENTIVE STEP

The presently claimed subject matter appears to fulfil the requirements of Article

33(3) PCT for the following reasons:

The problem of the present application may be seen in the provision of further pyrimidine derivatives which are useful as anti-cancer agents.

The closest state of the art for the present application is represented by D1 and D2.

The compounds of D1 and D2 show the same pharmaceutical activity. As already stated under item 3 the compounds of D1 and D2 lack the linking moiety R2. Neither D1 alone or D1 in combination with D2 teach the modification which leads to the presently claimed structures. Therefore the presently claimed solution does not seem to be obvious.

It is assumed that the claimed compounds show the alleged activity due to the fact that tests have been carried out.

Therefore inventive step can in principle be acknowledged.

In the regional phase it might become important to indicate at least one exemplified compound which has been tested.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present Claims 13-17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL NOV 25, 2003

136
7
3

A:

Tait, Brian Steele
ASTRAZENECA
P.O. Box 272, Mereside,
Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK 10
GRAN BRETAÑA

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío (Día/Mes/Año) 18.11.2003	
No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100548-1 WO	COMUNICACIÓN IMPORTANTE
No. de Solicitud Internacional PCT/SE02/02221	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 03.12.2002
Fecha de Prioridad (día/mes/año) 07.12.2001	
Solicitante ASTRAZENECA y colaboradores	

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una de las Oficinas Seleccionadas, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

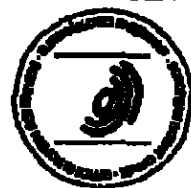
Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio remitido por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una Oficina Seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a cada Oficina Seleccionada respectiva.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las Oficinas Seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que describe los criterios sobre novedad, actividad inventiva y aplicación industrial descritos en los Artículos 33(2) a (4) meramente con los fines del examen preliminar internacional y sobre que "cualquier Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para decidir si, en el citado Estado, las invenciones que se estén reivindicando son patentables o no" (Consultar también el Artículo 27(5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional (IPEA)  Oficina Europea de Patentes D-80289 Munich Tel.: +49 89 2369 - 0 Tx.: 523658 opmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Empleado Autorizado Ambros, J.R. Tel.: +49 89 2369 - 8012
--	---



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

137
PCT

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100548-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE02/02221	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 03.12.2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 07.12.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D239/48		
Solicitante ASTRAZENECA AB y colaboradores		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 5 hojas, inclusive esta portada.

☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas bajo el PCT).

Estos anexos comprenden un total de hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Falta de unidad de la invención
- V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 17.06.2003	Fecha de la conclusión de este informe 18.11.2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional (IPEA)  Oficina Europea de Patentes D-80299 Munich Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx.: 523858 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Empleado Autorizado Stix-Maleun, E Teléfono No. +49 89 2399 8057 

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/02221

138

I. Bases del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (*hojas intercambiables que se han suministrado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se mencionan en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

Descripción, páginas:

1-64 como presentadas originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-24 como presentadas originalmente

2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de esta Administración o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.

Estos elementos estuvieron a disposición de esta Administración o le fueron enviados en el idioma siguiente: , que es:

- ☐ el idioma de una traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción enviada para efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
☐ presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
☐ remitido posteriormente a la administración, por escrito.
☐ remitido posteriormente a la administración, en formato de lectura por computador.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal como se radicó.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador son idénticas a las de los listados de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas:
☐ de las reivindicaciones, Nos.:
☐ de los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, que se consideraron que van más allá de la exposición de la invención (regla 70.2 (c))

(Toda hoja intercambiable que incluye modificaciones de esta índole debe indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.)

6. **Observaciones adicionales, si son necesarias:**

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/02221

139
0
X
F

III. Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

1. El asunto de si la invención reivindicada parece ser novedosa, incluir una actividad inventiva (no ser obvio) o tener una aplicación industrial no ha sido el tema del examen preliminar internacional, con respecto a:

☐ la totalidad de la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones No. 16, 17

porque

☒ la citada solicitud internacional, o las citadas reivindicaciones Nos. 16 y 17 (aplicación industrial) se refieren al siguiente tema que no requiere un examen internacional preliminar (especificar):

consultar hoja separada

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indicar los elementos particulares abajo*) o las citadas reivindicaciones son tan poco claras que no se pudo formar una opinión significativa (especificar):

☐ las reivindicaciones o las citadas reivindicaciones Nos. carecen de un soporte en la descripción de manera que no se pudo formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para las citadas reivindicaciones Nos.

2. No se puede efectuar una búsqueda preliminar internacional debido a que falta la secuencia de nucleótidos y/o de amino ácidos para cumplir con el estándar dispuesto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ no se ha suministrado el formato escrito o no cumple con el Estándar

☐ no se ha suministrado la forma legible por computador o no cumple con el Estándar

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-24
No: Reivindicaciones

Actividad inventiva (IS)

Si: Reivindicaciones 1-24
No: Reivindicaciones

Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-15, 18-24
No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Véase hoja separada

140
A

III. NO DETERMINACIÓN

Esta Autoridad considera que las reivindicaciones 16, 17 se relacionan con asuntos incluidos en las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia no se dará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del contenido de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

V: DECLARACIONES MOTIVADAS

1. ARTE PREVIO

Se consideraron los documentos citados en el Informe de Búsqueda Internacional

D1: WO-A1-0164656

D2: WO-A1-0039101

D3: WO-A2-0063182

D4: WO-A2-0185699

D5: DE-A1-2426180

D6: WO-A1-0122938

Para el procedimiento de examen.

2. NOVEDAD

Se considera que los temas reivindicados son novedosos (Artículo 33(2) PCT). La diferencia estructural esencial entre los compuestos reivindicados y aquellos de D1 – D4 reside en la presencia de la variable R2 que representa un enlazante entre la mitad cíclica y la amina radical en la posición 2 de la unidad de pirimidina. Por lo menos, por cuenta de la citada característica esencial, las estructuras actuales representan una selección novedosa de las estructuras del D6.

Las estructuras del D5 difieren en la naturaleza de la variable F.

3. ACTIVIDAD INVENTIVA

Parece que el tema reivindicado en el presente cumple con los requisitos del Artículo 33(3) PCT por los siguientes motivos:

El problema de la presente solicitud puede verse en la disposición de otros derivados de las pirimidina que son unos agentes anticancerosos útiles.

El estado del arte más próximo a la presente solicitud se representa en el D1 y el D2.

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL – HOJA SEPARADA**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/02221

141
X

Los compuestos del D1 y del D2 muestran la misma actividad farmacéutica. Como ya se señaló en el párrafo 3, los compuestos del D1 y del D2 carecen de la mitad enlazante R2. Ni el D1 solo ni el D1 conjuntamente con el D2 enseñan la modificación que conduce a las estructuras aquí reivindicadas.

Por lo tanto la solución aquí reivindicada no parece ser obvia.

Se asume que los compuestos reivindicados presentan la actividad expuesta debido al hecho que se han efectuado pruebas.

Por lo tanto, en principio se puede reconocer la actividad inventiva.

En la fase regional podría ser importante indicar por lo menos un ejemplo de compuesto que haya sido probado.

4. APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Para evaluar las presentes reivindicaciones 13-17 en cuanto a su aplicabilidad industrial, no existe ningún criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. Igualmente la patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo el EPO no reconoce como aplicable industrialmente el tema de las reivindicaciones sobre el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero sin embargo puede permitir Reivindicaciones para un compuesto conocido para ser utilizado en tratamientos médicos en primera instancia y la utilización del citado compuesto para la manufactura de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

PCT REQUEST

1/5

100548-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.12.2002 11:20:39 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100548-1 WO
I	Title of invention	NOVEL COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	S-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BARLAAM, Bernard
III-1-5	Address:	AstraZeneca Research Centre Reims Box 1050 Chemin de Vrilly Parc Industriel Pompelle F-51689 Reims France
III-1-6	State of nationality	FR
III-1-7	State of residence	FR

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	PAPE, Andrew
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	THOMAS, Andrew
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address:	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20

PCT REQUEST

100548-1 WO

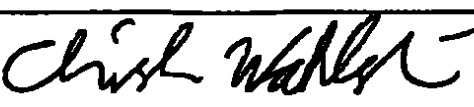
Original (for SUBMISSION) - printed on 02.12.2002 11:20:39 AM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	07 December 2001 (07.12.2001)
VI-1-2	Number	0104140-9
VI-1-3	Country	SE
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)

PCT REQUEST

100548-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.12.2002 11:20:39 AM

VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	07 December 2001 (07.12.2001)	
VII-2-2	Number	SE 01/01521	
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	64	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	78	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GP 4398/2002	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	ITS Report SE 01/01521	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	Christer Wahlström	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
------	---	--

144

PCT REQUEST

5/5

100548-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.12.2002 11:20:39 AM

10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

145
CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 100548-1 WO	
International application No. PCT/SE02/02221	International filing date (day/month/year) 03 December 2002 (03.12.2002)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 07 December 2001 (07.12.2001)	
Title of invention PYRIMIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-1 RECEPTOR (IGF-I)			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB S-151 85 Södertälje Sweden		Telephone No. +44 1625 5130148	
		Facsimile No. +48 8 553 28820	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BARLAAM, Bernard AstraZeneca Research Centre Reims Box 1050 Chemin de Vrilly Parc Industriel Pompelle F-51689 Reims France			
State (that is, country) of nationality: FR		State (that is, country) of residence: FR	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PAPE, Andrew AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

THOMAS, Andrew
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State *(that is, country)* of nationality:
GBState *(that is, country)* of residence:
GBName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

140

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)TAIT, Brian Steele
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mereseide, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.

+44 1625 514151

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

TAIT, Brian Steele et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/02221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 239/48, C07D 403/12, A61K 31/505, A61P 35/00
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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WD 0164656 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 7 Sept 2001 (07.09.01), claim 1 --	1-24
X	WD 0039101 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 6 July 2000 (06.07.00), claims 1,11 --	1-24
Y	WD 0063182 A2 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 26 October 2000 (26.10.00), claims 1,8 --	1-24
Y	WD 0185699 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 15 November 2001 (15.11.01), claims 1,13 --	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.	☒ See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 6 March 2003	Date of mailing of the international search report 10-03-2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer FERNANDO FARIETA/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BE02/02221

143
64
1

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. ☒ Claims Nos.: 16-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers 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.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/02221

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 2426180 A1 (BAYER AG), 18 December 1975 (18.12.75), claims 1-24 ---	1-24
A	WO 0122938 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 5 April 2001 (05.04.01), claims 1-24 -- -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No.
PCT/SE02/02221

Claims 16-17 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

149
051

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/02221

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	0164656	A1	07/09/01	AU 2203701 A	09/07/01
				AU 3397901 A	12/09/01
				EP 1244910 A	02/10/02
				EP 1278735 A	29/01/03
				GB 0004887 D	00/00/00
				NO 20024126 A	29/08/02
WO	0039101	A1	06/07/00	AU 1874300 A	31/07/00
				BR 9916590 A	23/10/01
				CN 1335838 T	13/02/02
				EP 1140860 A	10/10/01
				GB 9828511 D	00/00/00
				IL 143806 D	00/00/00
				JP 2002533446 T	08/10/02
				NO 20013038 A	22/08/01
WO	0063182	A2	26/10/00	AU 3819200 A	02/11/00
				DE 19917785 A	26/10/00
WO	0185699	A2	15/11/01	AU 6027701 A	20/11/01
DE	2426180	A1	18/12/75	BE 829579 A	28/11/75
				CH 626103 A	30/10/81
				ES 438012 A	16/06/77
				FR 2275507 A,B	16/01/76
				GB 1450674 A	22/09/76
				JP 51005395 A	17/01/76
				NL 7506374 A	02/12/75
				US 4038240 A	26/07/77
WO	0122938	A1	05/04/01	AP 200202482 D	00/00/00
				AU 1046200 A	29/05/00
				AU 7512700 A	30/04/01
				BG 105419 A	30/11/01
				BR 0014271 A	21/05/02
				BR 9915176 A	14/08/01
				CN 1325387 T	05/12/01
				CN 1376057 T	23/10/02
				CZ 20011532 A	17/10/01
				CZ 20020907 A	15/05/02
				EE 200100253 A	16/12/02
				EP 1129079 A	05/09/01
				EP 1225874 A	31/07/02
				HR 20010310 A	30/06/02
				HU 0104395 A	29/04/02
				IL 143024 D	00/00/00
				JP 2002529457 T	10/09/02
				NO 20011934 A	19/04/01
				NO 20021443 A	22/03/02
				PL 348145 A	06/05/02
				SK 3762002 A	10/09/02
				SK 6022001 A	07/01/02
				TR 200101319 T	00/00/00
				WO 0027828 A	18/05/00

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151-30dortalje, Sweden

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 16-58 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

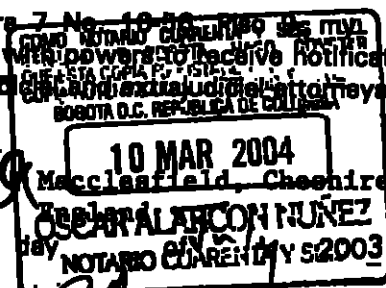
Granted and signed at Macclesfield, Cheshire,

this

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, TB Services



110816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy _____ de _____ de _____
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

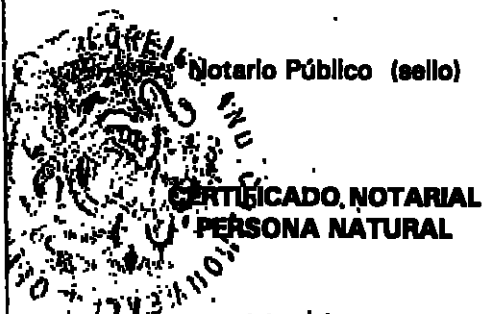
de _____

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de _____
con fecha _____

que quien confiere el presente poder es su representante.



oy _____ de _____ de _____, compareció(eron)
nte mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of _____
personally appeared before me

KEVIN BILL
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY

of

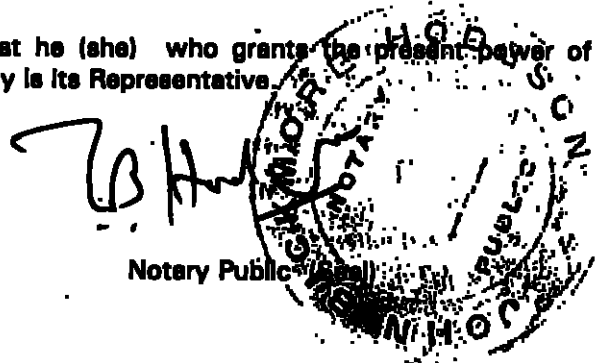
ATRAZENECA AS

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

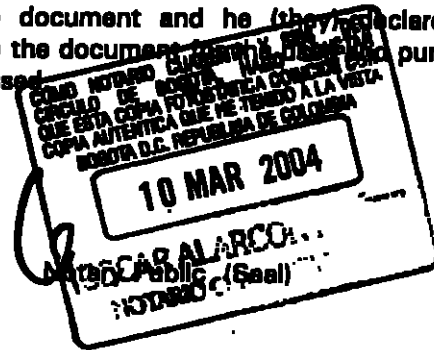
State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the purposes therein expressed.



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

15

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 J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/limbre de

Certified/Attesté

5. at London/Londres

6. the/le 17 February 2004

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.

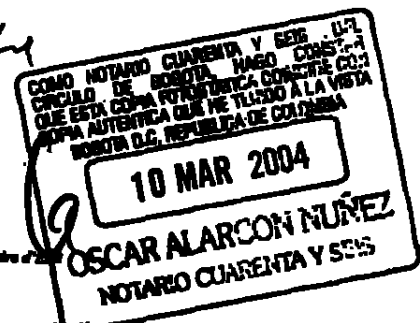
8. Number/sous No G348987

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



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.

153
152

50

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 04032141 00000000
Fecha (MM): 2004-05-03 17:29:32
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

Folios: 152

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(✓)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()

Firma Responsable: *Carla M Nova*

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
ASTRAZENECA A.B.

Oficio N° 00884

ASUNTO:	Radicación N°	04-52141
	Solicitud internacional	PCT/SE2002/02221
	Fecha inicio fase nacional	07/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ 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. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 JUL. 2020.