

PETITORIO

AS: 104.859



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-092923-00000-0000

Fecha: 2007-09-10 18:50:44 Dep: 2020 NUECREACION
 Trs: 11 PATENTE/II Lvs: 375 FASE NACIONAL
 Act: 411 FASE NACIONAL Folios: 216

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

16/09/2007

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B - Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Michelle LAMB, Peter MOHR, Bin WANG, Tao WANG, Dingwei YU. Dirección: AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US; Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US; Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente).		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/000513 Fecha 15-02-2006 Publicación Internacional No. WO 2006/087530 A1 Fecha 24-08-2006			
6 Título (54): DERIVADOS DE PIRAZOL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE NEOPLASIAS MALIGNAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN			
7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/415 A61P 31/00			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	16-02-2005	60/653,575
	US	01-12-2005	60/742,138
9 Comprobante de pago No. 07-54,101 Fecha 10-09-2007			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
		Hz, 3H), 1.34-1.23 (m, 6H). MS: Calculado: 401; Hallado: [M+H] ⁺ 402.	

Método 8

(S)-N⁴-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2,4,5-triamina

A una suspensión de (S)-N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-nitropirimidin-2,4-diamina (Método 9; 0.8 g, 2.0 mmol) y polvo de zinc (0.7 g, 10.0 mmol) en MeOH:THF (1:1, 50 ml) se agregó lentamente una solución de NH₄Cl saturado (10 ml) a 25 °C. Luego de 3 horas, la mezcla de reacción se trató con solución de NH₄OAc acuoso saturado (40 ml) y se dejó agitar durante 30 minutos. La reacción se filtró entonces a través de un tapón de celita con EtOAc (100 ml), y la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título (0.04 g, 5%). MS: Calculado: 353; Hallado: [M+H]⁺ 354.

Método 9

(S)-N⁴-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-nitropirimidin-2,4-diamina

Una mezcla de 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (Método 76; 1.0 g, 3.6 mmol), (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0.5 g, 3.6 mmol), y DIEA (0.6 g, 4.6 mmol) en n-BuOH (15 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora y luego se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para producir el compuesto del título (0.8 g, 60%). MS: Calculado: 383; Hallado: [M+H]⁺ 384.

157
161**Método 10**

(S)-Etil 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato

Una solución de etil 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropirimidin-4-carboxilato (Método 11; 1.0 g, 2.8 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0.43 g, 3.1 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se concentró, se trató con agua (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para producir el compuesto del título (0.7 g, 53%). MS: Calculado: 455; Hallado:

Método 11

Etil 2-Cloro-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropirimidin-4-carboxilato

A una solución THF (20 ml) de etil 2,6-dicloro-5-nitropirimidin-4-carboxilato (1.0 g, 3.80 mmol) se agregó lentamente la 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0.48g, 3.85 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se trató con agua (50 ml), y luego se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título (1.2 g). MS: Calculado: 352; Hallado: [M+H]⁺ 353.

Método 12

(S)-N²-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N⁶-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina

Una mezcla de 6-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Método 77; 0.30 g, 1.07 mmol), (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (0.23 g, 1.61 mmol), y DIEA (0.23 ml, 1.34 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo sellado a 165 °C durante 18 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.41 g, 99%). NMR (400

MHz) 12.22 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). MS: Calculado: 382; Hallado: $[M+H]^+$ 383.

Métodos 13-15

Siguiendo un procedimiento similar al Método 12, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de 6-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Método 77) y la amina apropiada.

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
13	N ⁶ -(4-Fluorobencil)-N ² -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina	(400 MHz) 12.24 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.79 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.45 (m, 2H). MS: Calculado: 368; Hallado: $[M+H]^+$ 369	(4-fluorobencil) amina
14	(R)-2-[6-(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12.21 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.66 (m, 2H). MS: Calculado: 398; Hallado: $[M+H]^+$ 399.	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil) etanol
15	2-[6-(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil) propan-1,3-diol	(400 MHz) 12.02 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.51 (m, 2H). MS:	2-amino-2-(4-fluorofenil) propan-1,3-diol

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
		Calculado: 428; Hallado: $[M+H]^+$ 429.	

Método 16**(S)-3-Cloro-N⁶-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(4-fluorofenil) etil]-5-nitropiridin-2,6-diamina**

Una mezcla de 5,6-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Método 79; 0.26 g, 0.83 mmol), (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (0.17 g, 1.25 mmol), y DIEA (0.22 ml, 1.25 mmol) en H-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo sellado a 165 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1:1) para producir (S)-3-Cloro-N⁶-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-nitropiridin-2,6-diamina como un sólido amarillo (0.34 g, 99%). NMR (400 MHz) 12.29 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.61 (m, 2H). MS: Calculado: 416; Hallado: $[M+H]^+$ 417.

Métodos 17-25

Siguiendo un procedimiento similar al Método 16, se sintetizaron los siguientes compuestos del material de partida apropiado y la amina.

Mét.	Producto	NMR/MS	SM (Material de Partida)	Amina 2
17	N ² -(4-Fluorobencil)-3-cloro-N ⁶ -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina	(400 MHz) 12.29 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.12 (b, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.77 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.41 (m, 2H). MS: Calculado:	Método 79	(4-fluorofenil) metanamina

Mét.	Producto	NMR/MS	SM (Material de Partida)	Amina 2
		402; Hallado: $[M+H]^+$ 403.		
18	(R)-2-[3-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil) etanol	(400 MHz) 12.27 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.13 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.32-3.86 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.68 (m, 2H). MS: Calculado: 432; Hallado: $[M+H]^+$ 433.	Método 80	5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina
19	(2R)-2-({3-Cloro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-nitropiridin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil) etanol	(400 MHz) 12.23 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.12-5.26 (m, 1H), 5.13 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). MS: Calculado: 406; Hallado: $[M+H]^+$ 407	Método 80	5-metil-1H-pirazol-3-amina
20	(S)-N ² -(5-Isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitro-N ⁶ -(1-(piridin-2-il)etil)piridin-2,6-diamina	(400 MHz) 12.10, 12.05 y 11.84 (s, 1H), 10.96, 10.94 y 10.74 (s, 1H), 9.09, 8.88 y 8.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.56 y 8.53 (m, 1H), 8.15 y 8.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.28 y 6.07 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.99 y 5.83 (s, 1H), 5.78 y 5.77 (s, 1H), 5.35, 5.26 y 4.92 (m, 1H), 4.69, 4.68 y 4.50 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36 y 1.28 (m, 6H). MS: Calculado: 383;	Método 95	(S)-1-(piridin-2-il)-etilamina

Mét.	Producto	NMR/MS	SM (Material de Partida)	Amina 2
		Hallado: $[M+H]^+$ 384.		
21	(S)-N ⁶ -(1-(4-Fluorofenil)etil)-N ² -(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina	(400 MHz) 12.09, 12.05 y 11.64 (s, 1H), 10.94, 10.87 y 10.72 (s, 1H), 8.98, 8.76 y 8.70 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.16 y 8.11 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.45, 7.39 y 7.34 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.24 y 6.04 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.03, 5.88 y 5.76 (s, 1H), 5.32, 5.21 y 4.89 (m, 1H), 4.71, 4.59 y 4.27 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.26 (m, 6H). MS: Calculado: 400; Hallado: $[M+H]^+$ 401.	Método 95	(S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina
22	(R)-2-(4-Fluorofenil)-2-(6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino)etanol	(400 MHz) 12.12, 12.10 y 11.61 (s, 1H), 10.94, 10.87 y 10.74 (s, 1H), 9.05, 8.82 y 8.73 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.15 y 8.11 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.45, 7.38 y 7.32 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.32 y 6.07 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.90, 5.83 y 5.79 (s, 1H), 5.32, 5.21 y 4.89 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.78, 4.64 y 4.37 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 1.30 (m, 6H). MS: Calculado: 416; Hallado: $[M+H]^+$ 417.	Método 95	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol
23	(S)-3-Cloro-N ² -(1-(4-fluorofenil)etil)-N ⁶ -(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-	(400 MHz) 12.16 y 11.72 (s, 1H), 10.64 y 10.58 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.33 y 7.31 (m, 2H), 7.16 y 7.08 (m, 2H), 5.81 y 5.71 (s, 1H), 5.48 y 5.33 (m, 1H), 4.60 y 4.21 (m, 1H), 1.61 y 1.57 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.26	Método 81	(S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina

Mét.	Producto	NMR/MS	SM (Material de Partida)	Amina 2
	diamina	(m, 6H). MS: Calculado: 434; Hallado: $[M+H]^+$ 435.		
24	(S)-N ² -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitro-N ⁶ -(1-(piridin-2-il)etil)piridin-2,6-diamina	(400 MHz) 12.24 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.10 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.54 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.84 (m, 2H). MS: Calculado: 365; Hallado: $[M+H]^+$ 366.	Método 77	(S)-(piridin-2-il)-etilamina
25	(R)-2-(4-Fluorofenil)-2-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino)etanol	(400 MHz) 12.18 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.05, 8.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.33 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.11 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). MS: Calculado: 372; Hallado: $[M+H]^+$ 373.	Método 78	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol

Método 26

(S)-N³-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N¹-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-nitrobencen-1,3-diamina

Una mezcla de 5-ciclopropil-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-1H-pirazol-3-amina (Método 82; 0.27 g, 1.03 mmol), (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0.72 g, 5.15 mmol), y DIEA (0.27 ml, 1.54 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo sellado a 230 °C durante 23 horas. El disolvente se retiró

bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1:2) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.38 g, 97%). NMR (400 MHz) 12.25 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.60 (br, 1H), 4.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). MS: Calculado: 381; Hallado: $[M+H]^+$ 382.

Métodos 27-31

Siguiendo un procedimiento similar al Método 26, se sintetizaron los siguientes compuestos de los materiales de partida apropiados.

Mét.	Producto	NMR/MS	SM (Material de Partida)	Amina
27	(R)-2-[3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-nitrofenilamino]-2-(4-fluorofenil) etanol	(400 MHz) 12.25 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.74 (br, 1H), 6.27 (br, 1H), 5.62 (br, 1H), 5.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.89 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calculado: 397; Hallado: $[M+H]^+$ 398.	Método 82	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil) etanol
28	N ¹ -(4-Fluorobencil)-N ³ -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-nitrobencen-1,3-diamina	(400 MHz) 12.26 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.69 (m, 2H). MS: Calculado: 367; Hallado: $[M+H]^+$ 368.	Método 82	(4-fluorofenil) metanamina

Mét.	Producto	NMR/MS	SM (Material de Partida)	Amina
29	(S)-N ¹ -[1-(4-Fluorofenil)etil]-N ³ -(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-4-nitrobenzen-1,3-diamina	MS: Calculado: 399; Hallado: [M+H] ⁺ 400.	Método 83	(S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina
30	(S)-N ¹ -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-nitro-N ¹ -(1-(piridin-2-il)etil)benzen-1,3-diamina	(400 MHz) 12.28 (s, 1H), 10.18 (b, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.34 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.49 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.73 (m 2H). MS: Calculado: 363; Hallado: [M+H] ⁺ 365.	Método 82	(S)-1-(piridin-2-il)-etilamina
31	(R)-2-(4-Fluorofenil)-2-(3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-nitrofenilamino)etanol	(400 MHz) 12.22 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.87 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.67 (b, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.06 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.62 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). MS: Calculado: 371; Hallado: [M+H] ⁺ 372.	Método 84	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol

Método 32

(S)-4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-5-nitrobenzonitrilo

Una mezcla de 4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (Método 33; 3.0 g, 10.4 mmol), (S)-1-(4-fluoro-

fenil)etilamina (1.60 g, 11.5 mmol), y DIEA (2.3 ml, 13.1 mmol) en *n*-BuOH (20 ml) se calentó en un tubo sellado a 230 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1:2) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (4.1 g, 97%). NMR (400 MHz) 12.41 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calculado: 406; Hallado: $[M+H]^+$ 407.

Método 33

4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo

A una solución de 2,4-difluoro-5-nitrobenzonitrilo (Método 34, 5.0 g, 27 mmol) y DIEA (5.4 ml, 31 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (3.2 g, 26 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 3:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (5.5 g, 74%). NMR (400 MHz) 12.54 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calculado: 287; Hallado: $[M+H]^+$ 288.

Método 34

2,4-Difluoro-5-nitrobenzonitrilo

Nitrato de potasio (16.4 g, 147.4 mmol) se agregó a H₂SO₄ concentrado (85 ml, 1582 mmol) a 0 °C, seguido por la lenta adición de 2,4-difluorobenzonitrilo (11.0 g, 79.1 mmol). La suspensión se agitó a esta temperatura durante 4 horas más y se extinguió con hielo/agua (800 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título (13.8 g, 95%) como un sólido blanco. NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.48 (m, 1H), 7.24 (m, 1H).

165
120**Método 35**

Siguiendo un procedimiento similar al Método 32, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir del 4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (Método 33) y la amina apropiada.

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina 2
35	(R)-4-(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino] - 5-nitrobenzonitrilo	(400 MHz) 12.40 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.24 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calculado: 422; Hallado: [M+H] ⁺ 423.	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil) etanol

Método 36

(*S*)-*N*³-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-2-fluoro-*N*¹-[1-(4-fluorofenil) etil]-4-nitrobenzen-1,3-diamina

Una mezcla de 5-ciclopropil-*N*-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)-1*H*-pirazol-3-amina (Método 85; 0.400 g, 1.43 mmol), (*S*)-1-(4-fluoro-fenil) etilamina (0.209 g, 1.50 mmol, y DIEA (0.373 ml, 2.14 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc ≈ 4:1) para producir el compuesto del título como un sólido anaranjado (0.40 g, 70%). NMR (400 MHz) 11.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.66 (m, 2H). MS: Calculado: 399; Hallado: [M+H]⁺ 400.

Método 37

Siguiendo un procedimiento similar al Método 36, se sintetizó el siguiente compuesto a partir de la 5-ciclopropil-*N*-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)-1*H*-pirazol-3-amina (Método 85) y la amina apropiada.

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina 2
37	(R)-2-[5-(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)-2-fluoro-4-nitrofenilamino]-2-(4-fluorofenil) etanol	(400 MHz) 12.29 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 7.41 (m, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.08 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.62-3.80 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calculado: 415; Hallado: [M+H] ⁺ 416.	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil) etanol

Método 38

(S)-*N*¹-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-4-fluoro-*N*³-[1-(4-fluorofenil) etil]-6-nitrobencen-1,3-diamina

Una mezcla de 5-ciclopropil-*N*-(4,5-difluoro-2-nitrofenil)-1*H*-pirazol-3-amina (Método 86; 0.300 g, 1.07 mmol), (*S*)-1-(4-fluoro-fenil) etilamina (0.164 g, 1.18 mmol), y DIEA (0.280 ml, 1.61 mmol) en *n*-BuOH (2 ml) se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 3:1) para producir el compuesto del título como un sólido anaranjado (0.360 g, 84%). NMR (400 MHz) 12.29 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calculado: 399; Hallado: [M+H]⁺ 400.

Método 39

Siguiendo un procedimiento similar al Método 38, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de la 5-ciclopropil-*N*-(4,5-difluoro-2-nitrofenil)-1*H*-pirazol-3-amina (Método 86) y la amina apropiada.

Método 40

(*R*)-2-[5-Amino-4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-metilpirimidin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol

A una suspensión de (*R*)-2-[4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-metil-5-nitropirimidín-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol (Método 1, 1.0 g, 2.4 mmol) y polvo de zinc (0.79 g, 12.0 mmol) en la mezcla de MeOH:THF (1:1, 70 ml) se agregó lentamente una solución de NH₄Cl saturado (10 ml). Luego de 3 horas, la reacción se trató con solución de NH₄OAc acuoso saturado (40 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se filtró entonces a través de un tapón de celita con EtOAc (100 ml). La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó, se filtró, y se concentró para producir (0.8 g, 90%). MS: Calculado: 383; Hallado: [M+H]⁺ 384.

Métodos 41-46

Siguiendo un procedimiento similar al Método 40, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de una nitro-pirimidina apropiada.

Mét.	Producto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
41	<i>N</i> ⁴ -(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil] pirimidin-2,4,5-triamina	0.70 (m, 2H), 0.96 (m 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 1.90 (m 1H), 5.05 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.83 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H). MS: Calculado: 353; Hallado: [M+H] ⁺ 354.21	Método 2
42	(2 <i>R</i>)-2-((5-Amino-4-((5-ciclopropil-1 <i>H</i> -	0.65 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.50 (s,	Método 3

Mét.	Producto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
	pirazol-3-il)amino} pirimidin-2-il} amino)-2-(4- fluorofenil)etanol	1H), 7.10 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 8.25 (br s, 1H). MS: Calculado: 369; Hallado: [M+H] ⁺ 370.22	
43	N ⁴ -(5-Ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)-N ² - (4-fluorobencil) pirimidin-2,4,5- triamina	MS: Calculado: 339; Hallado: [M+H] ⁺ 340.19	Método 4
44	N ⁴ -(5-Ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)-N ² - [(1H)-1-(4- fluorofenil)etil] pirimidin-2,4,5- triamina	MS: Calculado: 353; Hallado: [M+H] ⁺ 354.21	Método 5
45	(R)-2-(5-Amino-4-(5- metil-1H-pirazol-3- ilamino)pirimidin-2- ilamino)-2-(4- fluorofenil)etanol	MS: Calculado: 343; Hallado: [M+H] ⁺ 344	Método 6
46	(S)-N ² -(1-(4- Fluorofenil)etil)-N ⁴ - (5-isopropoxi-1H- pirazol-3-il) pirimidin-2,4,5- triamina	MS: Calculado: 371; Hallado: [M+H] ⁺ 372	Método 7

Método 47

(S)-Étil 5-amino-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-
fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-carboxilato

A una suspensión de (*S*)-etil 6-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato (Método 10; 0.7 g, 1.5 mmol) y polvo de zinc (0.5 g, 7.7 mmol) en EtOH:THF (1:1, 20 ml) se agregó lentamente una solución de NH₄Cl acuoso saturado (3 ml). Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, a la cual se agregó una solución de NH₄OAc saturado (10 ml). La mezcla resultante se dejó agitar durante 10 minutos a 0 °C y luego se filtró a través de un tapón de celita con EtOAc (100 ml). La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título (0.60 g, 92%), el cual se utilizó sin purificación posterior.

Método 48

(*S*)-*N*²-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*⁶-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2,3,6-triamina

A una suspensión de (*S*)-*N*²-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*⁶-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (Método 12; 0.26 g, 0.68 mmol) y polvo de zinc (0.223 g, 3.41 mmol) en MeOH:THF (1:1, 12 ml) se agregó lentamente solución de cloruro de amonio saturado (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, a la cual se agregó una solución de acetato de amonio saturado (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc por filtración y se lavó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El compuesto del título se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior.

Métodos 49-61

Siguiendo un procedimiento similar al Método 48, se sintetizaron los siguientes compuestos de una nitro-piridina apropiada.

Mét.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
49	<i>N</i> ² -(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ⁶ -(4-	MS: Calculado:	Método 13

Mét.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
	(fluorobencil)piridin-2,3,6-triamina	338; Hallado: [M+H] ⁺ 339	
50	(2 <i>R</i>)-2-((5-Amino-6-((5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calculado: 368; Hallado: [M+H] ⁺ 369	Método 14
51	2-((5-Amino-6-((5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)propan-1,3-diol	MS: Calculado: 398; Hallado: [M+H] ⁺ 399	Método 15
52	5-Cloro- <i>N</i> ² -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ⁶ -(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2,3,6-triamina	MS: Calculado: 386; Hallado: [M+H] ⁺ 387	Método 16
53	5-Cloro- <i>N</i> ² -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ⁶ -(4-fluorobencil)piridin-2,3,6-triamina	MS: Calculado: 372; Hallado: [M+H] ⁺ 373	Método 17
54	(2 <i>R</i>)-2-((5-Amino-3-cloro-6-((5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calculado: 402; Hallado: [M+H] ⁺ 403	Método 18
55	(2 <i>R</i>)-2-((5-Amino-3-cloro-6-((5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calculado: 376; Hallado: [M+H] ⁺ 377	Método 19
56	(5)- <i>N</i> ² -(5-Isopropoxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ⁶ -(1-(piridin-2-il)etil)piridin-2,3,6-triamina	MS: Calculado: 353; Hallado: [M+H] ⁺ 354	Método 20
57	(5)- <i>N</i> ⁶ -(1-(4-Fluorofenil)etil)- <i>N</i> ² -(5-isopropoxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piridin-2,3,6-triamina	MS: Calculado: 370; Hallado: [M+H] ⁺ 371	Método 21
58	(<i>R</i>)-2-(5-Amino-6-(5-isopropoxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)piridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calculado: 386; Hallado: [M+H] ⁺ 387.	Método 22
59	(<i>S</i>)-5-Cloro- <i>N</i> ⁶ -(1-(4-fluorofenil)etil)- <i>N</i> ² -(5-isopropoxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)piridin-2,3,6-triamina	MS: Calculado: 404; Hallado: [M+H] ⁺ 405.	Método 23
60	(<i>S</i>)- <i>N</i> ² -(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ⁶ -(1-	MS: Calculado:	Método 24

Mét.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
	(piridin-2-il)etil)piridin-2,3,6-triamina	335; Hallado: [M+H] ⁺ 336.	
61	(R)-2-(5-Amino-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol	MS: Calculado: 342; Hallado: [M+H] ⁺ 343.	Método 25

Método 62**(S)-N³-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N¹-[1-(4-fluorofenil)etil]bencen-1,3,4-triamina**

A una suspensión de (S)-N³-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N¹-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-nitrobencen-1,3-diamina (Método 26; 0.37 g, 0.97 mmol) y polvo de zinc (0.317 g, 4.85 mmol) en MeOH:THF (1:1, 24 ml) se agregó lentamente cloruro de amonio saturado (3.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, a la cual se agregó entonces una solución de acetato de amonio saturado (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y se lavó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto crudo se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior. MS: Calculado: 351; Hallado: [M+H]⁺ 352.

Métodos 63-68

Siguiendo un procedimiento similar al Método 62, se sintetizaron los siguientes compuestos de un nitrobenzeno apropiado mediante reducción.

Mét.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
63	(2R)-2-((4-Amino-3-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]fenil)amino)-2-(4-	MS: Calculado: 367; Hallado: [M+H] ⁺	Método 27

Mét.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
	fluorofenil)etanol	368	
64	<i>N</i> ² -(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ⁴ -(4-fluorobencil)bencen-1,2,4-triamina	MS: Calculado: 337; Hallado: [M+H] ⁺ 338	Método 28
65	<i>N</i> ⁴ -[(1 <i>S</i>)-1-(4-Fluorofenil)etil]- <i>N</i> ² -(5-isopropoxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)bencen-1,2,4-triamina	MS: Calculado: 369; Hallado: [M+H] ⁺ 370	Método 29
67	(<i>S</i>)- <i>N</i> ² -(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-y-(1-(piridin-2-il)etil)bencen-1,3,4-triamina	MS: Calculado: 334; Hallado: [M+H] ⁺ 335.	Método 30
68	(<i>R</i>)-2-(4-Amino-3-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilamino)fenilamino)-2-(4-fluorofenil) etanol	MS: Calculado: 341; Hallado: [M+H] ⁺ 342.	Método 31

Método 69**(*S*)-5-Amino-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]benzonitrilo**

A una suspensión de (*S*)-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-5-nitrobenzonitrilo (Método 32; 4.10 g, 10.1 mmol) y polvo de zinc (3.30 g, 50.4 mmol) en MeOH:THF (1:1, 100 ml) se agregó lentamente cloruro de amonio saturado (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, a la cual se agregó solución de acetato de amonio saturado (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y se lavó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El compuesto del título se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior. MS: Calculado: 376; Hallado: [M+H]⁺ 377.

Método 70

Siguiendo un procedimiento similar a Método 69, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de un nitrobencono apropiado.

Mét.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
70	5-Amino-4-[(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino]-2-[(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino} benzonitrilo	MS: Calculado: 392; Hallado: [M+H] ⁺ 393	Método 35

Método 71

(*S*)-*N*³-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-2-fluoro-*N*¹-[1-(4-fluorofenil)etil] bencen-1,3,4-triamina

A una suspensión de (*1S*)-*N*³-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-2-fluoro-*N*¹-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-nitrobencen-1,3-diamina (Método 36; 0.40 g, 1.00 mmol) y polvo de zinc (0.327 g, 5.00 mmol) en MeOH:THF (1:1, 10 ml) se agregó lentamente cloruro de amonio saturado (4 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, a la cual se agregó entonces una solución de acetato de amonio saturado (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y se lavó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El compuesto del título se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior.

Método 72

Siguiendo un procedimiento similar al Método 71, se sintetizó el siguiente compuesto de un nitrobencono apropiado. El compuesto se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior.

Mét.	Compuesto	SM (Material de Partida)
72	(2 <i>R</i>)-2-({4-Amino-3-[(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino]-2-fluorofenil}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	Método 37

174
129**Método 73**

(S)-N³-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-fluoro-N¹-[1-(4-fluorofenil)etil] bencen-1,3,4-triamina

A una suspensión de (S)-N¹-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-N³-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-nitrobencen-1,3-diamina (Método 38; 0.33 g, 0.826 mmol) y polvo de zinc (0.270 g, 4.13 mmol) en MeOH:THF (1:1, 10 ml) se agregó lentamente cloruro de amonio saturado (4 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, a la cual se agregó solución de acetato de amonio saturado (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y se lavó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Luego del retiro del disolvente, el compuesto del título se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior.

Método 74

Siguiendo un procedimiento similar al Método 73, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de un nitrobenceno apropiado. El compuesto se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior.

Mét.	Compuesto	SM (Material de Partida)
74	(2R)-2-((4-Amino-5-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-fluorofenil)amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	Método 39

Método 75

2-Cloro-N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metil-5-nitropirimidin-4-amina

Una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (1.8 g, 14.0 mmol) en *n*-BuOH (25 ml) se agregó lentamente a la solución *n*-BuOH (60 ml) de 2,4-dicloro-6-metil-5-nitropirimidina (3.0 g, 14.0 mmol) y DIEA (2.4 g, 19.0 mmol). Luego de 5 minutos, la reacción se diluyó con hexano (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el

compuesto del título (4.1 g, 96%). MS: Calculado: 294; Hallado: $[M+H]^+$ 295.

Método 76

2-Cloro-N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina

A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (3.0 g, 15 mmol) y DIEA (2.4 g, 18.5 mmol) en *n*-BuOH (30 ml) se agregó lentamente 5-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (2.0 g, 16.2 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 5 minutos y se concentró a sequedad para producir el compuesto del título (3.1 g). NMR ($CDCl_3$) 0.80 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H).

Método 77

6-Cloro-N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina

A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (0.67 g, 3.2 mmol) y DIEA (0.46 ml, 2.65 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0.26 g, 2.12 mmol) en EtOH (5 ml) gota a gota a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 5:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.58 g, 98%). NMR (400 MHz) 12.36 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calculado: 279; Hallado: $[M+H]^+$ 280.

Método 78

Siguiendo un procedimiento similar al Método 77, se sintetizó el siguiente compuesto de una nitropiridina haciéndola reaccionar con la amina apropiada.

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
78	6-Cloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-	(400 MHz) 12.36 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.02	5-metil-1H-pirazol-3-amina

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
	ii)-3-nitropiridin-2-amina	(d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.27 (s, 3H). MS: Calculado: 253; Hallado: $[M+H]^+$ 254.	

Método 79

5,6-Cloro-N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina

A una solución de 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina (1.62 g, 7.10 mmol) y DIEA (1.24 ml, 7.1 mmol) en THF (25 ml) se agregó gota a gota una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0.70 g, 5.68 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1.5:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.83 g, 47%). NMR (400 MHz) 12.39 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.77 (d, $J= 1.2$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calculado: 313; Hallado: $[M+H]^+$ 314.

Métodos 80-81

Siguiendo un procedimiento similar al Método 79, se sintetizaron los siguientes compuestos de una 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina haciéndola reaccionar con la amina apropiada.

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
80	(R)-2-(3,6-Dicloro-5-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 5.05 (t, $J= 6.0$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.72 (m, 1H)	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol
81	5,6-Cloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina	(400 MHz) 12.26 y 11.64 (s, 1H), 10.42 y 10.04 (s, 1H), 8.81 y 8.77 (s, 1H), 6.02 y 5.94 (s, 1H), 4.70 and 4.48 (m, 1H), 1.32 y 1.27 (d, $J= 6.0$ Hz, 6H). MS: Calculado: 331;	5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina

177
182

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
		Hallado: $[M+H]^+$ 332.	

Método 82

5-Ciclopropil-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-1H-pirazol-3-amina

A una solución de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (1.76 g, 11.1 mmol) y DIEA (1.93 ml, 11.1 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0.91 g, 7.39 mmol) en THF (5 ml) a 25 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:DCM:EtOAc = 2:1:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.62 g, 32%). NMR (400 MHz) 12.37 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

Métodos 83-84

Siguiendo un procedimiento similar al Método 82 se sintetizaron los siguientes compuestos a partir del 2,4-difluoro-1-nitrobenceno y la amina apropiada.

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
83	N-(5-Fluoro-2-nitrofenil)-5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina	MS: Calculado: 280; Hallado: $[M+H]^+$ 281	5-isopropoxil-1H-pirazol-3-amina
84	5-Metil-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-1H-pirazol-3-amina	(400 MHz) 12.34 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.99 (dd, $J = 12.8$ y 2.8 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS: Calculado: 236; Hallado: $[M+H]^+$ 237.	5-metil-1H-pirazol-3-amina

Método 85

5-Ciclopropil-N-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)-1H-pirazol-3-amina

A una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenceno (3.2 g, 18 mmol) y DIEA (4.2 ml, 24 mmol) en THF seco (20 ml) se agregó gota a gota una solución de 5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-amina (2.0 g, 16 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 21 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 5:2). La recrystalización de EtOAc (10 ml) y hexanos (-100 ml) produjo el compuesto del título como cristales rojos (1.5 g, 33%). NMR (400 MHz) 11.90 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.89 (m, 2 H), 0.65 (m, 2H). MS: Calculado: 280; Hallado: $[M+H]^+$ 281.

Método 86

5-Ciclopropil-N-(4,5-difluoro-2-nitrofenil)-1*H*-pirazol-3-amina

A una solución de 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno (3.0 g, 18 mmol) y DIEA (4.2 ml, 24 mmol) en THF seco (20 ml) se agregó gota a gota una solución de 5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-amina (2.0 g, 16 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas. Seguidamente se calentó a 40 °C durante 40 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 5:2). La recrystalización de EtOAc (10 ml) y hexanos (~100ml) produjo el compuesto del título como cristales rojos (0.8 g, 18%). NMR (400 MHz) 12.36 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calculado: 280; Hallado: $[M+H]^+$ 281.

Método 87

2-Cloro-N-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina

A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0.41 g, 2.1 mmol) y DIEA (0.31 ml, 1.8 mmol) en THF (10 ml) se agregó 5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina (0.20 g, 1.4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna DCM:EtOAc = 2.5:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.19 g, 45%). MS: Calculado: 298; Hallado: $[M+H]^+$ 299.

Método 88

(S)-N⁴-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,4,5-triamina

A una suspensión de (S)-N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-nitropiridin-2,4-diamina (Método 89, 0.15 g, 0.40 mmol) y polvo de zinc (0.13 g, 2.0 mmol) en MeOH-THF (1:1, 16 ml) se agregó lentamente una solución de cloruro de amonio saturado (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, a la cual se agregó solución de acetato de amonio saturado (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y se lavó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto crudo se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior. MS: Calculado: 352; Hallado: $[M+H]^+$ 353.

Método 89

(S)-N⁴-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-nitropiridin-2,4-diamina

Una mezcla de 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-4-amina (Método 90, 0.15 g, 0.54 mmol), (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0.093 g, 0.67 mmol), y DIEA (0.12 ml, 0.67 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo sellado a 180 °C durante 32 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.168 g, 82%). ¹H NMR (400 MHz) 12.37 (s, 1H), 9.59 (b, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (b, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.69 (b, 1H), 5.88 (b, 1H), 5.29 (m, 1H), 1.91 (m, 1H),

1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m 2H). MS: Calculado: 382; Hallado: $[M+H]^+$ 383.

Método 90

2-Cloro-N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-4-amina

A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropiridina (Método 91, 0.42 g, 2.18 mmol) y DIEA (0.46 ml, 2.61 mmol) en THF (10 ml) se agregó una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0.31 g, 2.50 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 17 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 3:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.54 g, 89%). ^1H NMR (400 MHz) 12.55 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calculado: 279; Hallado: $[M+H]^+$ 280.

Método 91

2,4-Dicloro-5-nitropiridina

A 4-cloro-5-nitropiridin-2-amina (Método 92, 4.40 g, 21.0 mmol) en HCl concentrado (70 ml) se agregó nitrito de sodio (4.36 g, 63.1 mmol) en porciones a 0-5 °C. Luego de 1 hora a 0-5 °C, la reacción se calentó a temperatura de la sala y se agitó durante 50 horas. Se agregó hielo (100 g) y la mezcla se extrajo con éter (2x50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-DCM = 1:5) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1.47 g, 33%). ^1H NMR (400 MHz) 9.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

Método 92

4-Cloro-5-nitropiridin-2-amina

A 4-cloro-3-nitropiridina (10.0 g, 63.1 mmol) en 500 ml de amonio líquido se agregó permanganato de potasio (19.9 g, 126.1 mmol). La

reacción se agitó a esta temperatura (-33 °C) durante 5 horas, luego se calentó lentamente a temperatura de la sala. Luego de la evaporación del amoníaco, se agregó agua (1 L). El sólido formado se recogió por filtración y se lavó con agua (2 L). El sólido se extrajo con 1:1=DCM:EtOAc (5x500 ml). Se retiró el disolvente y el sólido resultante se recristalizó de EtOAc (400 ml) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (4.4 g, 33%). ¹HNMR (400 MHz) 8.88 (s, 1H), 7.65 (b, 2H), 6.62 (s, 1H).

Método 93

(R)-2-(5-Amino-4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

A una suspensión de (R)-2-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Método 94, 0.14 g, 0.36 mmol) y polvo de zinc (0.12 g, 1.78 mmol) en MeOH-THF (1:1, 16 ml) se agregó lentamente cloruro de amonio saturado (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, a la cual se agregó entonces una solución de acetato de amonio saturado (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y se lavó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior. MS: Calculado: 368; Hallado: [M+H]⁺ 369.

Método 94

(R)-2-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

Una mezcla de 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-4-amina (Método 90, 0.15 g, 0.54 mmol), (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (0.10 g, 0.67 mmol), y DIEA (0.12 ml, 0.67 mmol) en n-BuOH (5 ml) se calentó en un tubo sellado a 195 °C durante 52 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para producir el compuesto del título

como un sólido amarillo (0.15 g, 72%). ^1H NMR (400 MHz) 12.38 (s, 1H), 9.59 (b, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (b, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.75 (b, 1H), 5.92 (b, 1H), 5.25 (b, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calculado: 398; Hallado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.

Método 95

6-Cloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina

A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (1.0 g, 5.3 mmol) y DIEA (0.77 ml, 4.4 mmol) en THF (20 ml) se agregó 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (0.50 g, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 días y 60 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 3:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.62 g, 59%). ^1H NMR (400 MHz) 12.25 y 11.66 (s, 1H), 10.46 y 10.13 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.11 y 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.08 y 5.97 (s, 1H), 4.70 y 4.48 (m, 1H), 1.32 y 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS: Calculado: 297; Hallado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.

Método 96

(S)-2-Amino-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-(1-(4-fluorofenil)etilamino)benzonitrilo

A una suspensión de (S)-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-2-nitrobenzonitrilo (Método 97, 4.20 g, 10.0 mmol) y polvo de zinc (3.40 g, 52 mmol) en MeOH-THF (1:1, 100 ml) se agregó lentamente cloruro de amonio saturado (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, a la cual se agregó entonces una solución de acetato de amonio saturado (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y se lavó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El

producto crudo se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior. MS: Calculado: 376; Hallado: $[M+H]^+$ 377.

Método 97

(S)-3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-2-nitrobenzonitrilo

Una mezcla de 3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-nitrobenzonitrilo (Método 98, 3.50 g, 12.2 mmol), (S)-1-(4-fluoro-fenil)etilamina (1.87 g, 13.4 mmol), y DIEA (2.6 ml, 14.6 mmol) en *n*-BuOH (20 ml) se calentó en un tubo sellado a 230 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 1:2) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (4.4 g, 89%). ^1H NMR (400 MHz) 12.38 (s, 1H), 10.12 (b, 1H), 8.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.89 (b, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). MS: Calculado: 406; Hallado: $[M+H]^+$ 407.

Método 98

3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-nitrobenzonitrilo

A una solución de 3,5-difluoro-2-nitrobenzonitrilo (Método 99, 5.8 g, 31.5 mmol) y DIEA (5.5 ml, 31.5 mmol) en THF (50 ml) se agregó gota a gota una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (4.66 g, 37.8 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-EtOAc = 10:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (5.5 g, 61%). ^1H NMR (400 MHz) 12.43 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 11.2$ y 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calculado: 287; Hallado: $[M+H]^+$ 288.

Método 99**3,5-Difluoro-2-nitrobenzonitrilo**

Nitrato de potasio (6.56 g, 64.8 mmol) se agregó a H₂SO₄ concentrado (33.7 ml, 633 mmol) a 0 °C, seguido por la lenta adición de 3,5-difluorobenzonitrilo (4.4 g, 31.6 mmol). La suspensión se agitó a esta temperatura durante 3 horas más y se extinguió con agua helada (500 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título (5.55 g, 95%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Método 100**(S)-2-Amino-3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-(4-fluorofenil)etilamino)benzamida**

A una suspensión de (S)-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-2-nitrobenzonitrilo (Método 97; 4.20 g, 10.0 mmol) y polvo de zinc (3.40 g, 52 mmol) en MeOH-THF (1:1, 100 ml) se agregó lentamente cloruro de amonio saturado (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, a la cual se agregó entonces una solución de acetato de amonio saturado (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y se lavó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior. MS: Calculado: 394; Hallado: [M+H]⁺ 395.

Método 101**(S)-N³-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-N¹-(1-(4-fluorofenil)etil)benzen-1,3,4-triamina**

Una solución de cloruro de amonio saturado (4 ml) se agregó lentamente a una suspensión de (S)-N¹-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-N³-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-nitrobenzen-1,3-diamina (Método 102,

0.30 g, 0.719 mmol) y polvo de zinc (0.235 g, 3.59 mmol) en MeOH/THF (10 ml, 1:1). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se agregó una solución de acetato de amonio saturado (5 ml) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y la torta se lavó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Luego del retiro del disolvente, el producto se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior.

Método 102

(S)-N¹-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-N³-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-nitrobenzen-1,3-diamina

Una mezcla de 5-ciclopropil-N-(2,3,4-trifluoro-6-nitrofenil)-1H-pirazol-3-amina (Método 103, 0.300 g, 1.01 mmol), (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (0.154 g, 1.11 mmol) y DIEA (0.263 ml, 1.51 mmol) en *n*-BuOH (2 ml) se calentó en un tubo sellado puesto en un baño de aceite graduado a 135 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (hexano-EtOAc = 3:1) para producir el compuesto del título como un sólido anaranjado (0.30 g, 71%). ¹H NMR (400 MHz) 11.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, *J*=13.6 Hz), 7.35 (m, 2H), 7.14 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, 1H, 7.6 Hz), 5.39 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.49 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.62 (m, 2H). MS: Calculado: 417; Hallado: [M+H]⁺ 418.

Método 103

5-Ciclopropil-N-(2,3,4-trifluoro-6-nitrofenil)-1H-pirazol-3-amina

A 1,2,3,4-tetrafluoro-5-nitrobenzeno (3.0 g, 15.4 mmol) y DIEA (3.7 ml, 21.0 mmol) en THF seco (20 ml) se agregó 5-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (1.7 g, 14.0 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 4:1). Éste se recrystalizó de Et₂O (20ml) y hexanos (~150ml) para producir el compuesto del título

como cristales rojos (0.650 g, 16%). ^1H NMR (400 MHz) 11.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.65 (m, 2H). MS: Calculado: 298; Hallado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.

Método 104

(R)-2-(4-Amino-3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,6-difluorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

Una solución de cloruro de amonio saturado (4 ml) se agregó lentamente a una suspensión de (R)-2-(3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,6-difluoro-4-nitrofenilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Método 105, 0.250 g, 0.577 mmol) y polvo de zinc (0.189 g, 2.88 mmol) en MeOH/THF (10 ml, 1:1). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Se agregó una solución de acetato de amonio saturado (5 ml) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Se retiró el polvo de zinc mediante filtración y la torta se lavó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Luego del retiro del disolvente, el producto se usó directamente para el siguiente paso sin purificación posterior.

Método 105

(R)-2-(3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,6-difluoro-4-nitrofenilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

Una mezcla de 5-ciclopropil-N-(2,3,4-trifluoro-6-nitrofenil)-1H-pirazol-3-amina (Método 103, 0.300 g, 1.01 mmol), (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (0.172 g, 1.11 mmol) y DIEA (0.263 ml, 1.51 mmol) en *n*-BuOH (2 ml) se calentó en un tubo sellado puesto en un baño de aceite graduado a 135 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (hexano-EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido anaranjado (0.25 g, 57%). ^1H NMR (400 MHz) 11.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.70 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.61 (b, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.07 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.61 (m, 2H). MS: Calculado: 433; Hallado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

187
192

Utilidad

Los compuestos de la presente invención poseen utilidad para el tratamiento de cáncer inhibiendo las tirosina cinasas, particularmente las Trk y, más particularmente, Trk A y B. Métodos de tratamiento rastrean ("*target*") la actividad tirosina cinasa, particularmente la actividad Trk y, más particularmente la actividad Trk A y B, la cual se encuentra comprometida en una variedad de procesos relacionados con el cáncer. En consecuencia, se espera que los inhibidores de tirosina cinasa, particularmente las Trk y, más particularmente, Trk A y B, sean activos contra la enfermedad neoplásica tal como carcinoma de la mama, ovario, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, tumores del sistema nerviosos central y periférico, y otros tipos de tumores tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. Asimismo, se espera que los inhibidores de tirosina cinasa, particularmente los inhibidores Trk y, más particularmente los inhibidores Trk A y B sean útiles para el tratamiento de otros trastornos proliferativos, incluidos pero no limitados a enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neurológicas, y cardiovasculares.

Adicionalmente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento o profilaxis de neoplasias malignas seleccionadas, con regulación por aumento de cinasas Trk constitutivamente activadas, incluidas pero no limitadas a, re-arreglos oncógenos que llevan a fusiones ETV6-TrkC, proteínas de fusión TRP-TrkA, AML-ETO (t8;21), señalización autocrina o paracrina que conducen a niveles séricos elevados de NGF, BDNF, neurotropinas o tumores con Tkr constitutivamente activas, asociadas con agresividad de la enfermedad, señalización de crecimiento y proliferación tumoral o supervivencia.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben tirosina cinasas, particularmente las Trk y, más particularmente, Trk A y B, como se determina por el Análisis de Trk A descrito en esta solicitud.

28X
193

En igual forma, los compuestos proporcionados por esta invención deben ser útiles como estándares y reactivos en determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial de inhibir tirosina cinasas, particularmente las Trk y, más particularmente, Trk A y B. Éstos se proveerían en kits comerciales que comprendieran un compuesto de esta invención.

Formato de Análisis Trk A

La actividad de la cinasa Trk A se midió con respecto a su capacidad de fosforilar residuos sintéticos de tirosina en un sustrato de polipeptídico genérico usando tecnología Amplified Luminescent Proximity Assay (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

Para medir la actividad de la cinasa Trk A, el dominio intracelular de una cinasa Trk A humana HIS-marcada (aminoácidos 442-796 de Trk A, Swiss-Prot Primary Accession Number P04629) se expresó en células SF9 y se purificó utilizando cromatografía en columna de níquel estándar. Luego de la incubación de la cinasa con un sustrato biotinilado y trifosfato de adenosina (ATP) durante 20 minutos a temperatura de la sala, se suspendió la reacción de la cinasa mediante la adición de 30 mM de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA). La reacción se llevó a cabo en placas de microtitulación de 384 pocillos y los productos de reacción se detectaron con la adición de Microcápsulas Donadoras recubiertas con estreptavidina y Microcápsulas Aceptoras recubiertas con anticuerpos específicos de fosfotirosina usando el Lector de Placas EnVision Multilabel luego de una incubación durante la noche a temperatura de la sala.

Sustrato peptídico	PolyEY-biotina (PGT-bio.)
ATP Km	70 μ M
Condiciones de Análisis	0.838 ng/ml Trk A, 9mM HEPES, 45 μ g/ml BSA, 10mM MnCl ₂ , 5nM PGT-bio, 0.01% Triton® X-100, 70 μ M ATP
Incubación	20 minutos, temperatura de la sala

Condiciones de Terminación/Detección	6.3mM HEPES, 30mM EDTA, 525µg/ml BSA, 40mM NaCl, 0.007% Triton® X-100, 12ng/ml de Microcápsulas Donadoras, 12ng/ml de Microcápsulas Aceptoras
Incubación de Detección	durante la noche, temperatura de la sala
Configuraciones del Fluómetro	Excitación = 680 nM Emisión = 570 nM Tiempo de Excitación = 180ms Tiempo Total de Medición = 550ms

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula (I) varían con el cambio estructural, en general la actividad poseída por los compuestos de la fórmula (I) puede demostrarse con concentraciones IC_{50} (concentraciones para obtener una inhibición del 50%) o dosis en el rango de (0.01 µM a 10 µM).

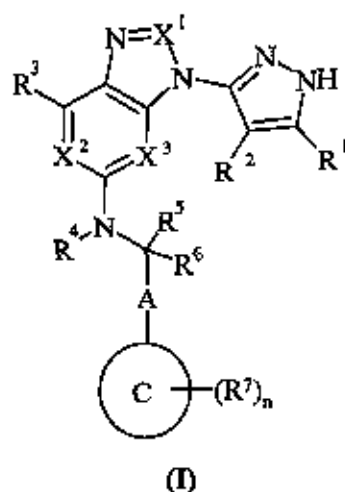
Cuando se ensayaron en el anterior análisis *in vitro* la actividad inhibidora Trk de los siguientes ejemplos se cuantificó con las siguientes IC_{50} .

Ejemplo	IC_{50} (µM)
Ejemplo 4	0.020
Ejemplo 14	0.022
Ejemplo 29	0.015

Reivindicamos:

195

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^1 y R^2 independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^8 ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^9 ;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente =N- o =CR ^{10} -;

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^3 y R^{10} independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^8 ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^9 ;

6alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclil- R^{11} - o heterociclil- R^{12} -; en donde R^3 y R^{10} independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{13} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{14} ;

R^4 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de uno o más R^{15} ;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, aminol, carboxil, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxil, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxil, N -(C_{1-6} alquil)aminol, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ aminol, C_{1-6} alcanoilaminol, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilaminol, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{16} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{17} ;

A es un enlace directo o C_{1-2} alquilenol; en donde dicho C_{1-2} alquilenol puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{18} ;

Anillo C es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{19} ;

R^7 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, aminol, carboxil, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxil, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxil, N -(C_{1-6} alquil)aminol, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ aminol, C_{1-6} alcanoilaminol, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilaminol, carbociclil o heterociclil; en donde R^7 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{20} ; y en donde si

dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{21} ;

n es 0, 1, 2 ó 3; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes;

R^8 , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} y R^{20} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbocicilil- R^{22} - o heterocicilil- R^{23} -; en donde R^8 , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} y R^{20} independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{24} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{25} ;

R^9 , R^{14} , R^{17} , R^{19} , R^{21} y R^{25} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R^9 , R^{14} , R^{17} , R^{19} , R^{21} y R^{25} independientemente entre sí pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{26} ;

R^{24} y R^{26} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbocicilil o heterocicilil; en donde R^{24} y R^{26} independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{27} ; y en

donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{28} ;

R^{11} , R^{12} , R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{29})-, -C(O)-, -N(R^{30})C(O)-, -C(O)N(R^{31})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{32})- o -N(R^{33})SO₂-; en donde R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₆alquilo y s es 0-2;

R^{27} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; y

R^{28} se selecciona de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 1 en donde R^1 se selecciona de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi y carbociclilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2 en donde R^2 es hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, carbamoilo, C₁₋₆alquilo y C₁₋

144
199

alcoxicarbonilo; en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{13} ; y R^{13} es hidroxilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R^4 es hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{16} ; en donde R^{16} es hidroxilo.

7. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde A es un enlace directo o C_{1-2} alquilenos; en donde dicho C_{1-2} alquilenos puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{18} ; en donde R^{18} es hidroxilo.

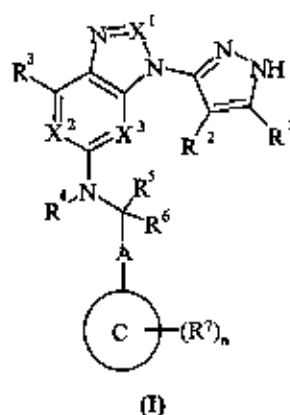
8. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde Anillo C es fenilo, piridilo, 1,3-benzodioxolilo o 1H-indolilo.

9. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde R^7 se selecciona de halo y C_{1-6} alquilo; en donde R^7 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{20} ; en donde R^{20} es halo.

10. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes.

11. Un compuesto de fórmula (I) :

195
200



R^1 se selecciona de metil, isopropoxi y ciclopropilo;

R^2 es hidrógeno;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente $=N-$ o $=CR^{10}-$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, carbamoilo, metilo, hidroximetilo y metoxicarbonilo;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo, metilo, aminometilo y acetilaminometilo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo o hidroximetilo;

R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroximetilo;

A es un enlace directo, metileno o hidroximetileno;

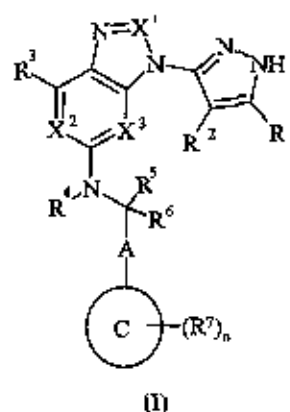
Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo o 1H-indol-3-ilo

R^7 es trifluorometilo y fluoro; y

n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I):



seleccionado de:

(2R)-2-[9-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metil-9H-purin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol;

(2R)-2-([9-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9H-purin-2-il]amino)-2-(4-fluorofenil)etanol;

N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-9-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-9H-purin-2-amina;

3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina;

3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-(piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina;

N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina;

(2R)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)etanol;

6-cloro-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina;

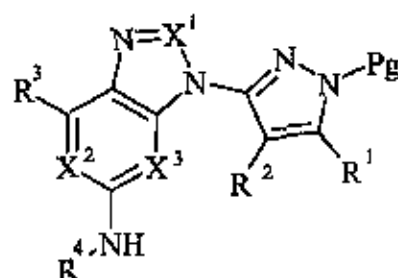
3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-3H-benzo[d]imidazol-5-amina; y

N-((1-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)acetamida;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

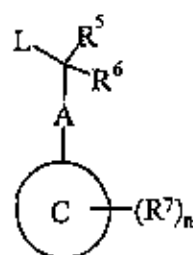
13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, proceso que, en donde grupos variables son, a menos que se especifique lo contrario, como se define en la reivindicación 1, comprende:

Proceso a) reacción de un compuesto de fórmula (II):

197
202

(II)

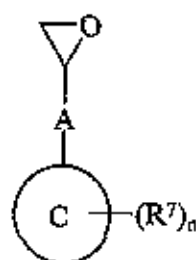
en donde Pg es un grupo protector nitrógeno, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

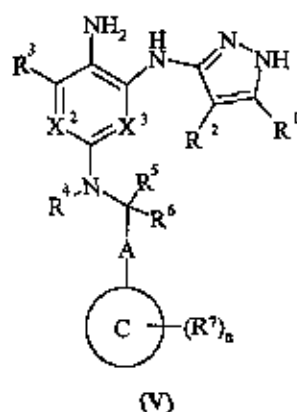
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso b) para compuestos de fórmula (I) en donde R⁵ es hidroximetilo y R⁶ es hidrógeno; reacción de un compuesto de fórmula (II) con un epóxido de fórmula (IV):



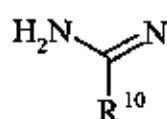
(IV)

Proceso c) para compuestos de fórmula (I) en donde X¹ es =CR¹⁰-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

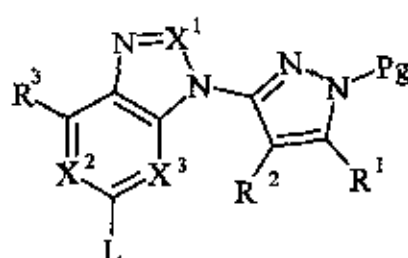
(V) con un compuesto de fórmula (VI):



(VII)

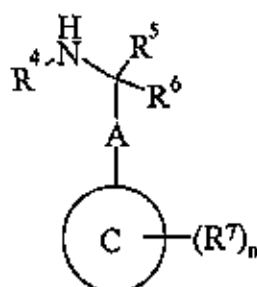
Proceso d) para compuestos de fórmula (I) en donde X^1 es $=\text{N}-$; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una solución de NaNO_2 acuoso;

Proceso e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en donde L es un grupo desplazable y Pg es un grupo protector nitrógeno; con una amina de fórmula (VIII):



(VIII)

y, después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) retirar cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso como un medicamento.

199
204

15. El uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la fabricación de un medicamento para emplearlo en la inhibición de la actividad Trk.

16. El uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la fabricación de un medicamento para emplearlo en el tratamiento o profilaxis de cáncer.

17. El uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la fabricación de un medicamento para emplearlo en la producción de un efecto anti-proliferativo.

18. Un método de inhibir la actividad Trk que comprende administrar a un hospedero necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

19. Un método para el tratamiento o profilaxis de cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

20. Un método de producir un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

205

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en la inhibición de la actividad Trk.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o profilaxis de cáncer.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

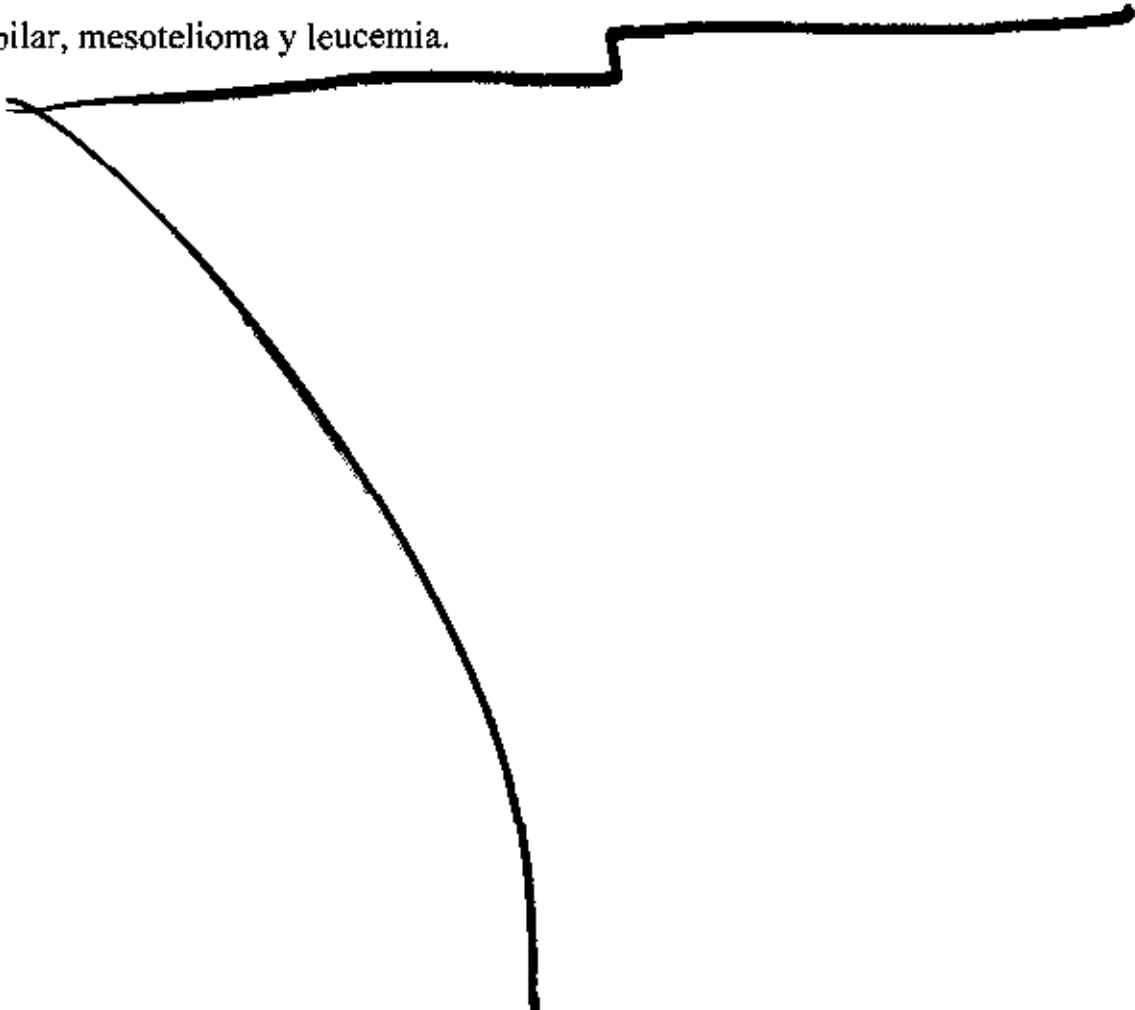
25. Un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en la inhibición de la actividad Trk.

26. Un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en el tratamiento o profilaxis de cáncer.

201
208

27. Un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo.

28. El método o uso de acuerdo con las reivindicaciones 16, 19, 23 ó 26 en donde dicho cáncer se selecciona de fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama incluido cáncer secretor de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluido cáncer de próstata resistente a hormonas, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón - cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC), y cáncer pulmonar microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluido cáncer tiroideo papilar, mesotelioma y leucemia.



PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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-SAFE [EASY mode] Version 3.51.001.176 MT/FOP 20060101/0.20.4rc.2.7
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)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101761-1 WO
1	Title of invention	CHEMICAL COMPOUNDS

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-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
II-10	e-mail	patents@astrazeneca.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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)	LAMB, Michelle
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
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)	MOHR, Peter
III-3-5	Address	Array BioPharma Inc 3200 Walnut Street Boulder, Colorado 80301 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	WANG, Bin
III-4-5	Address	Array BioPharma Inc 3200 Walnut Street Boulder, Colorado 80301 United States of America
III-4-6	State of nationality	CN
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	WANG, Tao
III-5-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-5-6	State of nationality	CN
III-5-7	State of residence	US

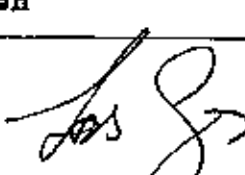
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-6-1	This person is	US only
III-6-2	Applicant for	YU, Dingwei
III-6-4	Name (LAST, First)	AstraZeneca R&D Boston
III-6-5	Address	35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-6-6	State of nationality	CN
III-6-7	State of residence	US
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 SE-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
IV-1-5	e-mail	patents@astrazeneca.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	16 February 2005 (16.02.2005)
VI-1-2	Number	60/653,575
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	01 December 2005 (01.12.2005)
VI-2-2	Number	60/742,138
VI-2-3	Country	US
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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)	6	✓
IX-2	Description	80	-
IX-3	Claims	11	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	98	
	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. AZAB/ JAN06/010	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/ JAN06/010	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
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	GAINES, Laurence, David, Scott	
X-1-3	Capacity	Agent	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
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/EP
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	
------	--	--

213

BE IT KNOWN that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that the document annexed hereto, namely:

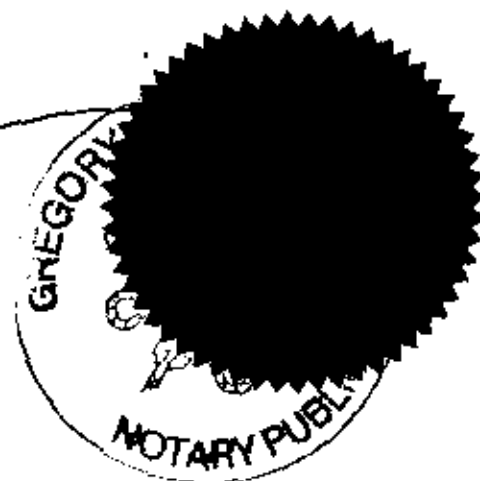
ASSIGNMENT

has this day been presented to me by Blair Consular Services Limited on behalf of their client AstraZeneca AB, and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 15th August 2007.



Gregory John Taylor
Notary Public



GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

15-08-07

APÖSTILLE

(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 **Gregory John Taylor**
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/stamp de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres **6, the/le 16 August 2007**
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 **H493796**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **Alex Crockett**



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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

The undersigned,

LAMB, Michelle; WANG, Tao and YU, Dingwei

domiciled in

AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive,
Waltham, MA 02451, United States

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of CHEMICAL COMPOUNDS

state as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Michelle L. Lamb 13 July 2007
LAMB, Michelle

Dingwei Yu July 17, 2007
YU, Dingwei

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Tao Wang July 03, 2007
WANG, Tao

25

ASSIGNMENT

The undersigned,

MOHR, Peter and WANG, Bin

domiciled in

Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, CO
80301, United States

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of CHEMICAL COMPOUNDS

state as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

MOHR, Peter

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

WANG, Bin

July 20, 2007

07/23/2007

7/2
2/0

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca AB
firmada por el cedente y el cesionario.

EN CONOCIMIENTO DE QUE YO, GREGORY JOHN TAYLOR de 37
Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, Reino Unido, un Notario Público
debidamente autorizado

CERTIFICO SOLAMENTE que el documento anexo, de nombre:

CESIÓN

ha sido presentado a mi por Blair Consular Services en representación de
AstraZeneca AB, y que dicho Blair Consular Services me han representado por
dicha presentación que su cliente ya mencionado les ha representado que el
documento anexo es un documento auténtico y original.

FIRMADO y sellado en 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, Reino
Unido, el 15 de Agosto de 2007

(firma ilegible)

Gregory John Taylor

NOTARIO PÚBLICO

[sello notarial]

Gregory John Taylor
NOTARIO PÚBLICO
37 MEADWAY
ASCHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
REINO UNIDO
15-08-07

ZC
23

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **Gregory John Taylor**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 16 de Agosto de 2007
7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad
8. No. **H493796**
9. Sello/Timbre
10. Firma: **Alex Crockett**

Hay un sello que dice:

Oficina Extranjera y de la Mancomunidad

(firma ilegible)

Londres

Para el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or 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.

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 vegetables 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.

A este efecto, lo(s) faculto(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.

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.

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.

This power includes the faculty to ratify or confirm, assist, 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.

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, (nuestros) apoderados en Colombia, con poderes para recibir notificaciones y designar abogados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Given and signed in Macclesfield, Cheshire,

hoy de de 200_

Firma

England day of July 2003

Nombre
Caden

Signature
Name KEVIN BILL



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

da

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

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público {sello}

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante 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)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

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
ATTRAZENECA AB

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 purpose for which this instrument is granted 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.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

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 uses and purposes
therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

214 219

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 R 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/timbre de

Certified/Attesté
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**



A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'J. Ireland', written over a horizontal line.

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.



25 220

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
 ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



REPUBLICA DE COLOMBIA



GAYRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial

5562241

Clase de oficina		Notaria	Consulado	Corregimiento	Mun. de Bogotá	Código	9999
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32							

Apellido y nombre completo		CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)		C.C. No. 170322 DE BOGOTA	
Sexo (en letras)		MASCULINO	

Fecha de la defunción		Hora		Número de certificado de defunción	
Año	2004	Mes	10	Día	30 04:10 PM
				A. 2094375	

Procedimiento de inscripción		Fecha de la inscripción	
Año		Mes	
Documento presentado		Nombre y cargo del inscriptor	
Autorización judicial		ANDRES DIAZ CAMPOS	
Certificado Médico		R.M. No. 79982662	

Apellido y nombre completo		EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número)		C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA	

Apellido y nombre completo		EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número)		C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA	

Apellido y nombre completo		EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número)		C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA	

Fecha de inscripción		Año		Mes		Día		Hora		Número de inscripción	
2004		1		02						BLANCA	

PARENTES		ESPACIO PARA NOTAS	
ALFONSO CASTRO			
MERCEDES DUQUE			



NOTARIA 32

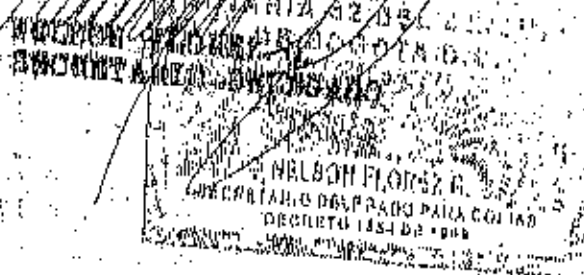
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

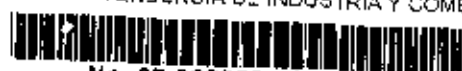
Germán Elías Morano L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DEL C. NOTARIAL TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CONSTITUCION: QUA:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número 8562201
que se encuentra en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 03 NOV. 2004





No. 07-092923-00000-0000

Fecha: 2007-09-10 16:30:44 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 21 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 216



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

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 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha

10 SET. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

218

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 218

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	7 92923
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/000513
	Fecha inicio fase nacional	16/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	4240
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

01 OCT 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

layer was separated, washed with brine (10 ml), dried over sodium sulfate, and concentrated. The crude product was used directly for the next step without further purification. MS: Calcd.: 368; Found: $[M+H]^+$ 369.

5 Method 94

(R)-2-(4-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyridin-2-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol

A mixture of 2-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyridin-4-amine (Method 90, 0.15 g, 0.54 mmol), (R)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol (0.10 g, 0.67 mmol), and DIEA (0.12 ml, 0.67 mmol) in *n*-BuOH (5 ml) was heated in a sealed tube at 195 °C for 52 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EtOAc) to give the title compound as a yellow solid (0.15 g, 72%).
10 ¹H NMR (400 MHz) 12.38 (s, 1H), 9.59 (b, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (b, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.75 (b, 1H), 5.92 (b, 1H), 5.25 (b, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H),
15 1.92 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calcd.: 398; Found: $[M+H]^+$ 399.

Method 95

6-Chloro-N-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine

To a solution of 2,6-dichloro-3-nitropyridine (1.0 g, 5.3 mmol) and DIEA (0.77 ml, 4.4 mmol) in THF (20 ml) was added 5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-amine (0.50 g, 3.5 mmol). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 3 days and 60 °C for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc = 3 : 1) to give the title compound as a yellow solid (0.62 g, 59%).
20 ¹H NMR (400 MHz) 12.25 and 11.66 (s, 1H), 10.46 and 10.13 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.11 and 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.08 and 5.97 (s, 1H), 4.70 and 4.48 (m, 1H), 1.32 and 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). MS: Calcd.: 297; Found: $[M+H]^+$ 298.

Method 96

(S)-2-Amino-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(1-(4-fluorophenyl)ethylamino)benzonitrile

To a suspension of (S)-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-2-nitrobenzonitrile (Method 97, 4.20 g, 10.0 mmol) and zinc dust (3.40 g, 52 mmol) in MeOH-THF (1 : 1, 100 ml) was slowly added saturated ammonium

chloride (40 ml). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hour, to which was then added saturated ammonium acetate solution (50 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 minutes. Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (200 ml). The organic layer was separated, washed with brine (100 ml), dried over sodium sulfate, and concentrated. The crude product was used directly for the next step without further purification. MS: Calcd: 376; Found: $[M+H]^+$ 377.

Method 97

(S)-3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-2-nitrobenzonitrile

A mixture of 3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-fluoro-2-nitrobenzonitrile (Method 98, 3.50 g, 12.2 mmol), (S)-1-(4-fluoro-phenyl)ethylamine (1.87 g, 13.4 mmol), and DIEA (2.6 ml, 14.6 mmol) in *n*-BuOH (20 ml) was heated in a sealed tube at 230 °C for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc = 1 : 2) to give the title compound as a yellow solid (4.4 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz) 12.38 (s, 1H), 10.12 (b, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.89 (b, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). MS: Calcd.: 406; Found: $[M+H]^+$ 407.

Method 98

3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-fluoro-2-nitrobenzonitrile

To a solution of 3,5-difluoro-2-nitrobenzonitrile (Method 99, 5.8 g, 31.5 mmol) and DIEA (5.5 ml, 31.5 mmol) in THF (50 ml) was added drop wise a solution of 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (4.66 g, 37.8 mmol) in THF (5 ml) at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 20 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (DCM-EtOAc = 10 : 1) to give the title compound as a yellow solid (5.5 g, 61%). ¹H NMR (400 MHz) 12.43 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 11.2 and 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calcd.: 287; Found: $[M+H]^+$ 288.

Method 99**3,5-Difluoro-2-nitrobenzonitrile**

Potassium nitrate (6.56 g, 64.8 mmol) was added to concentrated H₂SO₄ (33.7 ml, 633 mmol) at 0 °C, followed by slow addition of 3,5-difluorobenzonitrile (4.4 g, 31.6 mmol). The suspension was stirred at this temperature for an additional 3 hours and quenched with ice water (500 ml). The resulting solid was collected by filtration and dried to give the title compound (5.55 g, 95%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Method 100**(S)-2-Amino-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(1-(4-fluorophenyl)ethylamino)benzamide**

To a suspension of (S)-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-2-nitrobenzonitrile (Method 97; 4.20 g, 10.0 mmol) and zinc dust (3.40 g, 52 mmol) in MeOH-THF (1 : 1, 100 ml) was slowly added saturated ammonium chloride (40 ml). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hour, to which was then added saturated ammonium acetate solution (50 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 minutes. Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (200 ml). The organic layer was separated, washed with brine (100 ml), dried over sodium sulfate, and concentrated. The crude product was used directly for the next step without further purification. MS: Calcd: 394; Found: [M+H]⁺ 395.

Method 101**(S)-N³-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluoro-N¹-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)benzene-1,3,4-triamine**

A solution of saturated ammonium chloride (4 ml) was added slowly to a suspension of (S)-N¹-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluoro-N³-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-6-nitrobenzene-1,3-diamine (Method 102, 0.30 g, 0.719 mmol) and zinc dust (0.235 g, 3.59 mmol) in MeOH/THF (10 ml, 1:1). The mixture was stirred at 25 °C for 2 hours. Saturated ammonium acetate solution (5 ml) was added and the mixture was stirred for another 30 minutes. Zn dust was removed by filtration and the cake was washed with EtOAc (15 ml). The organic layer was separated and dried over sodium sulfate. After removal of solvent, the product was used directly for the next step without further purification.

Method 102(S)-N¹-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluoro-N³-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-6-nitrobenzene-1,3-diamine

A mixture of 5-cyclopropyl-N-(2,3,4-trifluoro-6-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine (Method 103, 0.300 g, 1.01 mmol), (S)-1-(4-fluorophenyl)ethylamine (0.154 g, 1.11 mmol) and DIEA (0.263 ml, 1.51 mmol) in n-BuOH (2 ml) was heated in a sealed tube placed in an oil bath set at 135 °C for 8 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (hexane-EtOAc = 3 : 1) to give the title compound as an orange solid (0.30 g, 71%). ¹H NMR (400 MHz) 11.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=13.6 Hz), 7.35 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, 1H, 7.6 Hz), 5.39 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.62 (m, 2H). MS: Calcd.: 417; Found: [M+H]⁺ 418.

Method 1035-Cyclopropyl-N-(2,3,4-trifluoro-6-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine

To 1,2,3,4-tetrafluoro-5-nitrobenzene (3.0 g, 15.4 mmol) and DIEA (3.7 ml, 21.0 mmol) in dry THF (20 ml) was added 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (1.7 g, 14.0 mmol) in THF (5 ml) drop wise at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc = 4 : 1). This was recrystallized from Et₂O (20ml) and hexanes (~150ml) to give the title compound as red crystals (0.650 g, 16%). ¹H NMR (400 MHz) 11.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.65 (m, 2H). MS: Calcd.: 298; Found: [M+H]⁺ 299.

Method 104(R)-2-(4-Amino-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2,6-difluorophenylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol

A solution of saturated ammonium chloride (4 ml) was added slowly to a suspension (R)-2-(3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2,6-difluoro-4-nitrophenylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Method 105, 0.250 g, 0.577 mmol) and zinc dust (0.189 g, 2.88 mmol) in MeOH/THF (10 ml, 1:1). The mixture was stirred at 25 °C for 5 minutes. Saturated ammonium acetate solution (5 ml) was added and the mixture was stirred for another 30 minutes. Zn dust was removed by filtration and the cake was washed with EtOAc (15 ml).

The organic layer was separated and dried over sodium sulfate. After removal of solvent, the product was used directly for the next step without further purification.

Method 105

5 (R)-2-(3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2,6-difluoro-4-nitrophenylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol

A mixture of 5-cyclopropyl-N-(2,3,4-trifluoro-6-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine (Method 103, 0.300 g, 1.01 mmol), (R)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol (0.172 g, 1.11 mmol) and DIEA (0.263 ml, 1.51 mmol) in n-BuOH (2 ml) was heated in a sealed tube placed
10 in an oil bath set at 135 °C for 8 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (hexane-EtOAc = 1 : 1) to give the title compound as an orange solid (0.25 g, 57%). ¹H NMR (400 MHz) 11.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.70 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.61 (b, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.07 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).
15 MS: Calcd.: 433; Found: [M+H]⁺ 434.

Utility

The compounds of the present invention have utility for the treatment of cancer by inhibiting the tyrosine kinases, particularly the Trks and more particularly Trk A and B.

20 Methods of treatment target tyrosine kinase activity, particularly the Trk activity and more particularly Trk A and B activity, which is involved in a variety of cancer related processes. Thus, inhibitors of tyrosine kinase, particularly the Trks and more particularly Trk A and B, are expected to be active against neoplastic disease such as carcinoma of the breast, ovary, lung, colon, prostate or other tissues, as well as leukemias and lymphomas, tumours of the
25 central and peripheral nervous system, and other tumour types such as melanoma, fibrosarcoma and osteosarcoma. Tyrosine kinase inhibitors, particularly the Trk inhibitors and more particularly Trk A and B inhibitors are also expected to be useful for the treatment other proliferative diseases including but not limited to autoimmune, inflammatory, neurological, and cardiovascular diseases.

30 In addition, the compounds of the invention are expected to be of value in the treatment or prophylaxis of cancers selected with up regulated or constitutively activated Trk kinases, including but not limited to, oncogenic rearrangements leading to ETV6-TrkC fusions, TRP-TrkA fusions proteins, AML-ETO (t8;21), autocrine or paracrine signalling

leading to elevated serum levels of NGF, BDNF, neurotrophins or tumours with constitutively active Trk associated with disease aggressiveness, tumour growth and proliferation or survival signalling.

Compounds of the present invention have been shown to inhibit tyrosine kinases, particularly the Trks and more particularly Trk A and B, as determined by the Trk A Assay described herein.

Compounds provided by this invention should also be useful as standards and reagents in determining the ability of a potential pharmaceutical to inhibit tyrosine kinases, particularly the Trks and more particularly Trk A and B. These would be provided in commercial kits comprising a compound of this invention

Trk A Assay Format

Trk A kinase activity was measured for its ability to phosphorylate synthetic tyrosine residues within a generic polypeptide substrate using an Amplified Luminescent Proximity Assay (Alphascreen) technology (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

To measure Trk A kinase activity, the intracellular domain of a HIS-tagged human Trk A kinase (amino acids 442-796 of Trk A, Swiss-Prot Primary Accession Number P04629) was expressed in SF9 cells and purified using standard nickel column chromatography. After incubation of the kinase with a biotinylated substrate and adenosine triphosphate (ATP) for 20 minutes at room temperature, the kinase reaction was stopped by the addition of 30 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The reaction was performed in 384 well microtitre plates and the reaction products were detected with the addition of streptavidin coated Donor Beads and phosphotyrosine-specific antibodies coated Acceptor Beads using the EnVision Multilabel Plate Reader after an overnight incubation at room temperature.

Peptide substrate	PolyEY-biotin (PGT-bio.)
ATP K_m	70 μ M
Assay conditions	0.838 ng/ml Trk A, 9mM HEPES, 45 μ g/ml BSA, 10mM $MnCl_2$, 5nM PGT-bio, 0.01% Triton® X-100, 70 μ M ATP
Incubation	20 minutes, room temperature
Termination/Detection conditions	6.3mM HEPES, 30mM EDTA, 525 μ g/ml BSA, 40mM NaCl, 0.007% Triton® X-100, 12ng/ml of Donor Beads, 12ng/ml of Acceptor Beads
Detection incubation	overnight, room temperature
Fluometer settings	Excitation = 680 nM Emission = 570 nM Excitation Time =

180ms Total Measurement Time=550ms

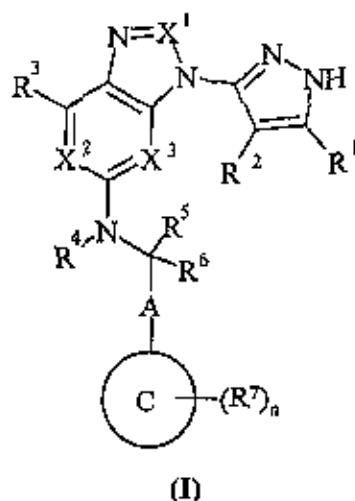
Although the pharmacological properties of the compounds of the formula (I) vary with structural change, in general activity possessed by compounds of the formula (I) may be demonstrated at IC_{50} concentrations (concentrations to achieve 50% inhibition) or doses in the range of (0.01 μM to 10 μM).

- 5 When tested in the above in-vitro assay the Trk inhibitory activity of the following examples was measured at the following IC_{50} s.

Ex	IC_{50} (μM)
Example 4	0.020
Example 14	0.022
Example 29	0.015

Claim

1. A compound of formula (I):



wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^1 and R^2 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^8 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^9 ;

X^1 , X^2 and X^3 are independently =N- or =CR¹⁰-;

R^3 and R^{10} are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{11} or heterocyclyl- R^{12} ; wherein R^3 and R^{10} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{14} ;

R^4 is hydrogen or optionally substituted C_{1-6} alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more R^{15} ;

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^5 and R^6 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{17} ;

A is a direct bond or C_{1-2} alkylene; wherein said C_{1-2} alkylene may be optionally substituted by one or more R^{18} ;

Ring C is carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{19} ;

R^7 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{20} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{21} ;

n is 0, 1, 2 or 3; wherein the values of R^7 may be the same or different;

R^8 , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} and R^{20} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{22} - or heterocyclyl- R^{23} -; wherein R^8 , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} and R^{20} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{24} ; and wherein if said

heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁵;

R⁹, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁹, R²¹ and R²⁵ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,

- 5 *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R⁹, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁹, R²¹ and R²⁵ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²⁶;

R²⁴ and R²⁶ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl,

- 10 C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R²⁴ and R²⁶ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²⁷; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁸;

R¹¹, R¹², R²² and R²³ are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R²⁹)-, -C(O)-, -N(R³⁰)C(O)-, -C(O)N(R³¹)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R³²)- or -N(R³³)SO₂-; wherein R²⁹, R³⁰, R³¹, R³² and R³³ are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl and s is 0-2;

- 20 R²⁷ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; and

- 25 R²⁸ is selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

CH
91

2. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1 wherein R^1 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and carbocyclyl.

3. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in either claim 1 or claim 2 wherein R^2 is hydrogen.

4. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-3 wherein R^3 is selected from hydrogen, cyano, carbamoyl, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxycarbonyl; wherein R^3 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ; and R^{13} is hydroxy.

5. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-4 wherein R^4 is hydrogen.

6. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-5 wherein R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^5 and R^6 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ; wherein R^{16} is hydroxy.

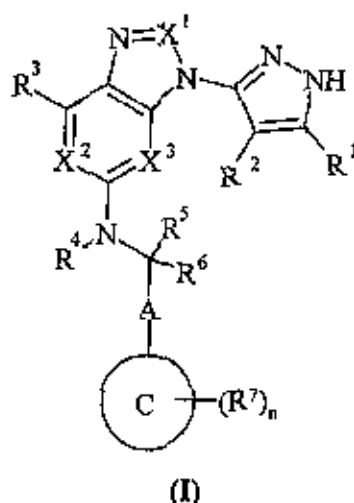
7. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-6 wherein A is a direct bond or C_{1-2} alkylene; wherein said C_{1-2} alkylene may be optionally substituted by one or more R^{18} ; wherein R^{18} is hydroxy.

8. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7 wherein Ring C is phenyl, pyridyl, 1,3-benzodioxolyl or 1H-indolyl.

9. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-8 wherein R^7 is selected from halo and C_{1-6} alkyl; wherein R^7 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{20} ; wherein R^{20} is halo.

10. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-3 wherein n is 0, 1 or 2; wherein the values of R^7 may be the same or different.

11. A compound of formula (I):



wherein:

5 R^1 is selected from methyl, isopropoxy and cyclopropyl;

R^2 is hydrogen;

X^1 , X^2 and X^3 are independently =N- or =CR¹⁰-;

R^3 is selected from hydrogen, cyano, carbamoyl, methyl, hydroxymethyl and methoxycarbonyl;

10 R^{10} is selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano, carbamoyl, methyl, aminomethyl and acetylaminomethyl;

R^4 is hydrogen;

R^5 is selected from hydrogen, methyl, ethyl or hydroxymethyl;

R^6 is selected from hydrogen or hydroxymethyl;

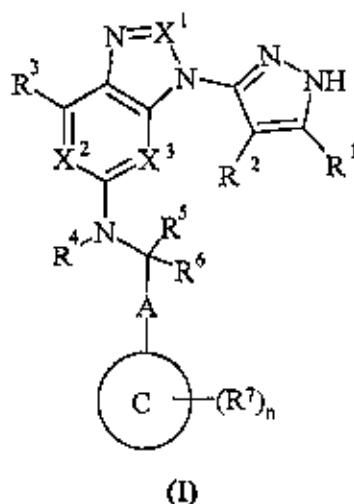
15 A is a direct bond, methylene or hydroxymethylene;

Ring C is phenyl, pyrid-2-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or 1H-indol-3-yl;

R^7 is trifluoromethyl and fluoro; and

n is 0, 1 or 2; wherein the values of R^7 may be the same or different;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound of formula (I):

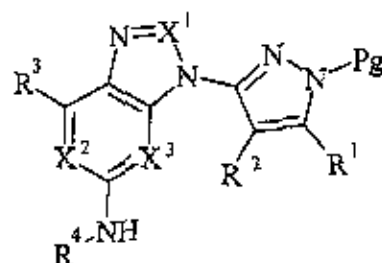


selected from:

- 5 (2*R*)-2-[9-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-methyl-9*H*-purin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol;
 (2*R*)-2-[[9-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-9*H*-purin-2-yl]amino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol;
N-((*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-9-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-9*H*-purin-2-amine;
 10 3-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine;
 3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-((*S*)-1-(pyridin-2-yl)ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine;
N-((*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-
 15 5-amine;
 (2*R*)-2-(4-fluorophenyl)-2-(3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-ylamino)ethanol;
 6-chloro-*N*-((*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine;
 20 3-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amine; and
N-((1-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-((*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)methyl)acetamide;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

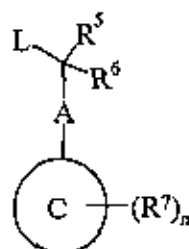
13. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process, wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in claim 1, comprises of:

Process a) reaction of a compound of formula (II):



(II)

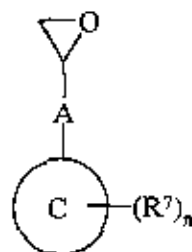
wherein Pg is a nitrogen protecting group; with a compound of formula (III):



(III)

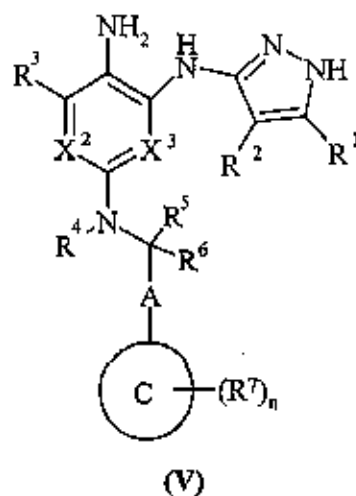
10 wherein L is a displaceable group;

Process b) for compounds of formula (I) wherein R⁵ is hydroxymethyl and R⁶ is hydrogen; reaction of a compound of formula (II) with an epoxide of formula (IV):

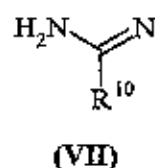


(IV)

15 *Process c)* for compounds of formula (I) wherein X¹ is =CR¹⁰-; reacting a compound of formula (V):



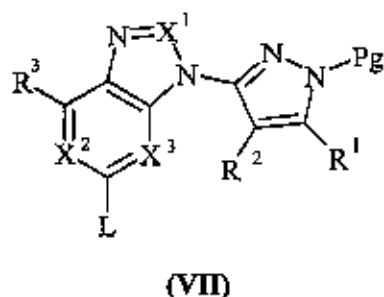
with a compound of formula (VI):



5

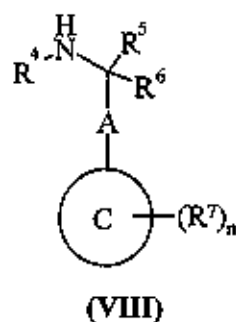
Process d) for compounds of formula (I) wherein X^1 is =N-; reacting a compound of formula (V) with aqueous NaNO_2 solution;

Process e) reacting a compound of formula (VII):



10

wherein L is a displaceable group and Pg is a nitrogen protecting group; with an amine of formula (VIII):



15 and thereafter if necessary:

- 446
98
- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
 - ii) removing any protecting groups;
 - iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

5 14. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, for use as a medicament.

15. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the manufacture of a medicament for use in the
10 inhibition of Trk activity.

16. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of cancer.

15 17. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect.

20 18. A method of inhibiting Trk activity comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12.

25 19. A method for the treatment or prophylaxis of cancer comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12.

30 20. A method of producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12.

98
97

21. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.
- 5 22. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the inhibition of Trk activity.
- 10 23. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the treatment or prophylaxis of cancer.
- 15 24. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.
- 20 25. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, for use in the inhibition of Trk activity.
26. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, for use in the treatment or prophylaxis of cancer.
- 25 27. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, for use in the production of an anti-proliferative effect.
28. The method or use according to claims 16, 19, 23 or 26 wherein said cancer is selected
30 from congenital fibrosarcoma, mesoblastic nephroma, mesothelioma, acute myeloblastic leukemia, acute lymphocytic leukemia, multiple myeloma, melanoma, oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewings sarcoma, neuroblastoma, Kaposi sarcoma, ovarian cancer, breast cancer including secretory breast cancer, colorectal

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/000513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/04 A61K31/4155 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 455 525 B1 (SINGH JASBIR ET AL) 24 September 2002 (2002-09-24) the whole document	1-28
A	WO 02/50065 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; BEBBINGTON, DAVID; CHARRIER, JEAN) 27 June 2002 (2002-06-27) cited in the application the whole document	1-28
P, A	WO 2005/103010 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; LYNE, PAUL; WANG, BIN; WANG, T) 3 November 2005 (2005-11-03) the whole document	1-28

☐ 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 document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubt 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

24 April 2006

Date of mailing of the International search report

03/05/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.O. 5816 Patentien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl.
Fax. (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/000513

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6455525	B1	24-09-2002	AU 1581101 A	14-05-2001
			BG 106771 A	31-03-2003
			BR 0015568 A	10-06-2003
			CA 2389807 A1	10-05-2001
			CN 1387528 A	25-12-2002
			CZ 20021569 A3	12-03-2003
			EP 1226141 A1	31-07-2002
			HU 0203203 A2	28-02-2003
			JP 2003513091 T	08-04-2003
			MX PA02004415 A	10-09-2004
			NO 20022095 A	11-06-2002
			PL 355296 A1	05-04-2004
			SK 6172002 A3	09-01-2003
			TR 200201225 T2	21-08-2002
			WO 0132653 A1	10-05-2001
			US 2003162775 A1	28-08-2003
WO 0250065	A	27-05-2002	AU 3116602 A	01-07-2002
			AU 3404702 A	01-07-2002
			BR 0116411 A	11-11-2003
			BR 0116493 A	30-09-2003
			CA 2432129 A1	25-07-2002
			CA 2432131 A1	01-08-2002
			CA 2432132 A1	01-08-2002
			CA 2432222 A1	15-08-2002
			CA 2432223 A1	06-09-2002
			CA 2432303 A1	29-08-2002
			CA 2432799 A1	27-06-2002
			CA 2432872 A1	27-06-2002
			CN 1487933 A	07-04-2004
			CN 1486310 A	31-03-2004
			CN 1549812 A	24-11-2004
			CN 1486311 A	31-03-2004
			CN 1486312 A	31-03-2004
			EP 1345922 A1	24-09-2003
			EP 1355905 A1	29-10-2003
			EP 1345925 A2	24-09-2003
			EP 1345928 A2	24-09-2003
			EP 1345926 A2	24-09-2003
			EP 1353916 A2	22-10-2003
			EP 1345929 A2	24-09-2003
			EP 1345927 A1	24-09-2003
			HU 0400638 A2	28-06-2004
			HU 0400639 A2	28-06-2004
			HU 0400641 A2	28-06-2004
			HU 0400842 A2	28-07-2004
			HU 0400908 A2	28-07-2004
			JP 2004516291 T	03-06-2004
			JP 2004516292 T	03-06-2004
			JP 2004517894 T	17-06-2004
			JP 2004517926 T	17-06-2004
			JP 2004517927 T	17-06-2004
			JP 2004518703 T	24-06-2004
			JP 2004518743 T	24-06-2004
			JP 2004519479 T	02-07-2004
			JP 2005097322 A	14-04-2005
			MX PA03005605 A	06-10-2003
			MX PA03005606 A	06-10-2003

Lot
101

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/000513

Parent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250055	A	MX PA03005607 A	06-10-2003
		MX PA03005608 A	06-10-2003
		MX PA03005609 A	06-10-2003
		MX PA03005610 A	06-10-2003
		MX PA03005611 A	06-10-2003
		MX PA03005612 A	06-10-2003
		NO 20032670 A	15-08-2003
		NO 20032671 A	18-08-2003
WO 2005103010	A	03-11-2005	NONE

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de agosto de 2006 (24.08.2006)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/087530 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 403/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451 (US); YU, Dingwei
[CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse
Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

No. Solicitud Internacional: PCT/GB2006/000513

(21)

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

Fecha de Presentación Internacional:

(22) 15 de febrero de 2006 (15.02.2006)

Idioma de Presentación: Inglés

(25)

Idioma de Publicación: Inglés

(26)

Datos relativos a la Prioridad:

(30) 60/635,575 16 de febrero de 2005 (16.02.2005) US
60/742,136 1 de diciembre de 2005 (01.12.2005) US

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección disponible):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE];
S-151 85 Södertälje (SE).

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK
LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater,
London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): LAMB,
Michelle [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35
Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).
MOHR, Peter [US/US]; Array BioPharma Inc, 3200
Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). WANG,
Bin [CN/US]; Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street,
Boulder, Colorado 80301 (US). WANG, Tao [CN/US];

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a
las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece
al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: COMPUESTOS QUÍMICOS

(57) Extracto: Esta invención se refiere a compuestos novedosos que tienen la fórmula (i); y a sus
composiciones farmacéuticas y a sus métodos de uso. Estos compuestos novedosos proveen un tratamiento
para el cáncer.

WO 2006/087530 A1

COMPUESTOS QUÍMICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos derivados de pirazol, a sus composiciones farmacéuticas y a métodos de uso. Además, la presente invención se relaciona con métodos terapéuticos para el tratamiento y prevención de neoplasias malignas y al uso de estos derivados de pirazol en la fabricación de medicamentos para emplearlos en el tratamiento y prevención de neoplasias malignas.

Antecedentes de la invención

Las tirosina cinasas de receptor (RTK) son una sub-familia de proteína cinasas que juegan un papel crítico en la señalización celular y se encuentran implicadas en una variedad de procesos asociados con cáncer, incluidos proliferación, supervivencia, angiogénesis y metástasis celular. Actualmente se han identificado hasta 100 diferentes RTK, incluidas cinasas relacionadas con tropomiosina, incluidas (Trk).

Las Trk son receptores de alta afinidad activados por un grupo de factores de crecimiento solubles, llamados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros - TrkA, TrkB y TrkC. Entre las NT se encuentran (i) factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa TrkA, (ii) factor neurotrófico derivado del cerebro ("*brain-derived growth factor*") (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Cada receptor Trk contiene un dominio extracelular (unión de ligando), una región trans-membrana y un dominio intra-celular (incluido el dominio cinasa). Luego de unirse al ligando, la cinasa cataliza la auto-fosforilación y desencadena las vías de transducción de señales corriente abajo.

Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal durante su desarrollo, donde las Trk son críticas para el mantenimiento y supervivencia de estas células. No obstante, continúa en discusión un papel pos-embrionario para el eje Trk/neurotrofina (o vías). Existen informes que muestran que las Trk juegan un papel importante tanto en desarrollo como

la función del sistema nervioso (Patapoutian, A. et al *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

En la última década se ha publicado un número considerable de documentos de la literatura, que asocian la señalización Trk con cáncer. Por ejemplo, aunque las Trk se expresan en bajos niveles fuera del sistema nervioso en el adulto, la expresión de Trk se aumenta en las neoplasias malignas de próstata de fase tardía. Tanto el tejido de próstata normal como los tumores de próstata dependientes de andrógeno expresan bajos niveles de Trk A y niveles indetectables de Trk B y C. No obstante, todas las isoformas de los receptores Trk, así como sus ligandos afines, se regulan por aumento en el cáncer de próstata independiente de andrógeno, de fase tardía. Existe evidencia adicional de que estas células de cáncer de próstata de fase tardía se vuelven dependientes del eje Trk/neurotrofina para su supervivencia. Por lo tanto, los inhibidores de Trk pueden ofrecer una clase de agentes que inducen apoptosis, específicos para cáncer de próstata independiente de andrógeno (Weeraratna, A. T. et al *The Prostate*, 2000, 45, 140-148).

Más aún, literatura de fecha muy reciente muestra asimismo que la sobre-expresión, activación, amplificación y/o mutación de las Trk se asocian con carcinoma de mama secretor (*Cancer Cell*, 2002, 2, 367-376), cáncer colorrectal (Bardelli et al *Science*, 2003, 300, 949-949) y cáncer de ovario (Davidson, B. et al *Clinical Cancer Research*, 2003, 9, 2248-2259).

Existen unos cuantos informes de inhibidores selectivos de de tirosina cinasas Trk. Cephalon describió CEP-751, CEP-701 (George, D. et al *Cancer Research*, 1999, 59, 2395-2341) y otros análogos de indolocarbazol (WO0114380) como inhibidores Trk. Se ha demostrado que CEP-701 y/o CEP751, cuando se combinaron con ablación de andrógeno inducida quirúrgica o químicamente, ofrecieron una mejor eficacia comparados con la monoterapia sola. GlaxoSmithKline divulgaron ciertos compuestos de oxindol como inhibidores Trk A en WO0220479 y WO0220513. Recientemente, Japan Tobacco divulgó compuestos cíclicos condensados de pirazolilo como inhibidores Trk (JP2003231687A).

Aparte de lo anterior, Vertex Pharmaceuticals describió compuestos de pirazol como inhibidores de GSK3, Aurora, etc., en WO0250065, WO0262789, WO03027111 y WO200437814; y AstraZeneca divulgó compuestos de pirazol como inhibidores contra la cinasa de receptor IGF-1 (WO0348133).

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto por este medio novedosos compuestos de pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad inhibidora de cinasas Trk y, en consecuencia, son útiles por su actividad anti-proliferación y/o pro-apoptótica (tal como anti-neoplásica) y en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere igualmente a procesos para la fabricación de dichos compuestos de pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su empleo en la fabricación de medicamentos para utilizarlos en la producción de un efecto anti-proliferación y/o pro-apoptótico en animales de sangre caliente, tales como el hombre.

En igual forma, de acuerdo con la presente invención, los solicitantes ofrecen métodos de usar tales compuestos de pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de cáncer.

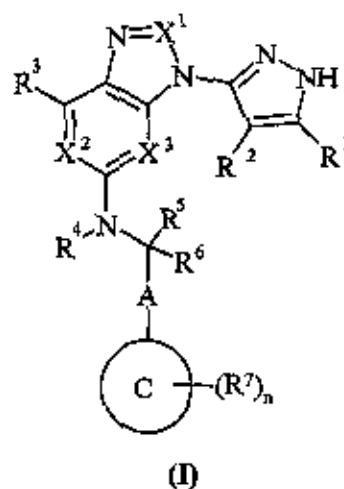
Se espera que las propiedades de los compuestos reivindicados en esta invención sean útiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con proliferación celular, tales como neoplasias malignas (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

Además, se espera que los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, de la invención sean útiles en el tratamiento o profilaxis de neoplasias malignas seleccionadas de fibrosarcoma

congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama incluido cáncer secretor de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluido cáncer de próstata resistente a hormonas, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC), y cáncer pulmonar microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluido cáncer tiroideo papilar, mesotelioma y leucemia; particularmente cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y cáncer de pulmón - NSCLC y SCLC; más particularmente cáncer de próstata; y, más particularmente, cáncer de próstata resistente a hormonas.

Descripción detallada de la invención

En consecuencia, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6}

$\text{C}_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxycarbonilo}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)sulfamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilsulfonilamino}$, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^1 y R^2 independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^8 ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- , ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^9 ;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente $=\text{N-}$ o $=\text{CR}^{10}\text{-}$;

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-6}\text{alqueno}$, $\text{C}_{2-6}\text{alquino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoiloxi}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)amino}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{amino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilamino}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)carbamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{carbamoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxycarbonilo}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)sulfamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilsulfonilamino}$, carbociclilo- R^{11} - o heterociclilo- R^{12} ; en donde R^3 y R^{10} independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{13} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- , ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{14} ;

R^4 es hidrógeno o $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ opcionalmente sustituido; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de uno o más R^{15} ;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-6}\text{alqueno}$, $\text{C}_{2-6}\text{alquino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoiloxi}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)amino}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{amino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilamino}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)carbamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{carbamoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxycarbonilo}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)sulfamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilsulfonilamino}$, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{16} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- , ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{17} ;

A es un enlace directo o C₁₋₂alquileo; en donde dicho C₁₋₂alquileo puede sustituirse opcionalmente por uno o más R¹⁸;

Anillo C es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹⁹;

R⁷ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquínilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil o heterociclil; en donde R⁷ puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R²⁰; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R²¹;

n es 0, 1, 2 ó 3; en donde los valores de R⁷ pueden ser los mismos o diferentes;

R⁸, R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ y R²⁰ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquínilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil-R²²- o heterociclil-R²³-; en donde R⁸, R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ y R²⁰ independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R²⁴; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R²⁵;

R⁹, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁹, R²¹ y R²⁵ se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, bencilo,

benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R^9 , R^{14} , R^{17} , R^{19} , R^{21} y R^{25} independientemente entre sí pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{26} ;

R^{24} y R^{26} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^{24} y R^{26} independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{27} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{28} ;

R^{11} , R^{12} , R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{29})-, -C(O)-, -N(R^{30})C(O)-, -C(O)N(R^{31})-, -S(O) $_2$ -, -SO $_2$ N(R^{32})- o -N(R^{33})SO $_2$ -; en donde R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;

R^{27} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo o N -metil- N -etilsulfamoilo; y

R^{28} se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

Valores particulares de los grupos variables contenidos en fórmula (I) son los siguientes. Tales valores pueden usarse, donde sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas anteriormente o más adelante.

R^1 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y carbociclilo.

R^1 se selecciona de metilo, isopropoxi y ciclopropilo.

R^2 es hidrógeno.

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y carbociclilo.

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metil, isopropoxi y ciclopropilo.

X^1 es $=CR^{10}-$ y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente de $-N=$.

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de $=CR^{10}-$ y X^3 es $-N=$.

X^1 y X^3 se seleccionan independientemente de $=CR^{10}-$ y X^2 y $-N=$.

X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independientemente de $=CR^{10}-$.

X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan de $-N=$.

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxycarbonilo; en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{13} ;

R^{13} es hidroxilo.

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, carbamoilo, metilo y metoxycarbonilo; en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{13} ;

R^{13} es hidroxilo.

R^3 se selecciona de hidrógeno y C_{1-6} alquilo, en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{13} ; en donde:

R^{13} es hidroxilo.

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, carbamoilo, metilo, hidroximetilo y metoxycarbonilo.

R^3 se selecciona de hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxycarbonilo; en donde R^3 y R^{10}

independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{13} ;

R^{13} se selecciona de hidroxí, amino y C_{1-6} alcanoilamino.

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo, metilo y etoxicarbonil; en donde R^3 y R^{10} independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{13} ;

R^{13} se selecciona de hidroxí, amino y acetilamino.

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, carbamoily, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxicarbonilo; en donde R^3 y R^{10} independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{13} ; en donde:

R^{13} es hidroxí.

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo, metilo, aminometilo, acetilaminometilo, hidroximetilo y etoxicarbonilo.

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo, metilo, hidroximetilo y etoxicarbonilo.

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, carbamoilo y C_{1-6} alquilo; en donde R^{10} puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{13} ;

R^{13} se selecciona de amino y C_{1-6} alcanoilamino.

R^{10} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo y metilo; en donde R^1 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{13} ;

R^{10} se selecciona de amino y acetilamino.

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, carbamoilo y C_{1-6} alcoxicarbonilo.

R^{10} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo, metilo, aminometilo y acetilaminometilo.

R^{10} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo y etoxicarbonilo.

R^4 es hidrógeno.

R^4 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de uno o más R^{15} .

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{16} ; en donde:

R^{16} es hidroxil.

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo; etilo o hidroximetilo.

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo o hidroximetilo.

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo o hidroximetilo.

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo o hidroximetilo.

R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroximetilo.

R^6 es hidrógeno.

A es un enlace directo.

A es C_{1-2} alquileo; en donde dicho C_{1-2} alquileo puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{18} .

A es un enlace directo o C_{1-2} alquileo; en donde dicho C_{1-2} alquileo puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{18} ; en donde

R^{18} es hidroxil.

A es un enlace directo o metileno; en donde dicho C_{1-2} alquileo puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{18} ; en donde

R^{18} es hidroxil.

A es un enlace directo, metileno o hidroximetileno.

Anillo C es heterociclilo; e donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{19} .

Anillo C es carbociclilo.

Anillo C es carbociclilo o heterociclilo.

Anillo C es fenilo, piridilo, pirimidinilo, 1,3-benzodioxolilo o 1H-indolilo.

Anillo C es fenilo, piridilo, 1,3-benzodioxolilo o 1H-indolilo.

Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo o 1H-indol-3-ilo.

Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo o 1H-indol-3-ilo.

Anillo C es fenilo.

Anillo C es piridilo.

Anillo C es pirid-2-ilo.

Anillo C es pirimidinilo.

Anillo C es pirimidin-2-ilo.

R^7 se selecciona de halo y C_{1-6} alquilo; en donde R^7 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{20} ; en donde

R^{20} es halo.

R^7 se selecciona de fluoro y metilo; en donde R^7 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{20} ; en donde

R^{20} es fluoro.

R^7 es halo.

R^7 es trifluorometilo y fluoro.

R^7 es fluoro.

n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes.

n es 0 ó 1.

n es 1.

Anillo C, R^7 y n juntos forman 4-fluorofenilo, 5-fluoropirid-2-ilo o 5-fluoropirimidin-2-ilo.

Anillo C, R^7 y n juntos forman 4-fluorofenilo.

Anillo C, R^7 y n juntos forman 5-fluoropirid-2-ilo.

Anillo C, R^7 y n juntos forman 5-fluoropirimidin-2-ilo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describe anteriormente en esta solicitud) en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y carbociclilo;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente =N- o =CR¹⁰-;

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxycarbonilo; en donde R^3 y R^{10} independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{13} ;

R^4 es hidrógeno;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{16} ;

A es un enlace directo o C_{1-2} alquilenos; en donde dicho C_{1-2} alquilenos puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{18} ;

Anillo C es carbociclilo o heterociclilo;

R^7 se selecciona de halo y C_{1-6} alquilo; en donde R^7 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{20} ;

n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes;

R^{13} se selecciona de hidroxí, amino y C_{1-6} alcanoilamino;

R^{16} es hidroxí;

R^{18} es hidroxí;

R^{20} es halo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describe anteriormente en esta solicitud) en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y carbociclilo;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente =N- o =CR¹⁰-;

R^3 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxycarbonilo; en donde R^3 y R^{10} independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{13} ;

R^4 es hidrógeno;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{16} ;

A es un enlace directo;

Anillo C es carbociclilo;

R^7 es halo;

n es 1;

R^{13} es hidroxilo; y

R^{16} es hidroxilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describe anteriormente en esta solicitud) en donde:

R^1 se selecciona de metilo, isopropoxi y ciclopropilo;

R^2 es hidrógeno;

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente =N- o =CR¹⁰-;

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, carbamoilo, metilo, hidroximetilo y metoxycarbonilo;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo, metilo, aminometilo y acetilaminometilo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo o hidroximetilo;

R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroximetilo;

A es un enlace directo, metileno o hidroximetileno;

Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo o 1H-indol-3-ilo;

R^7 es trifluorometilo y fluoro;

n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describe anteriormente en esta solicitud) en donde:

R^1 se selecciona de metilo, isopropoxi y ciclopropilo;

R^2 es hidrógeno; X^1 , X^2 y X^3 son independientemente $=N-$ o $=CR^{10}-$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, metilo e hidroximetilo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo o hidroximetilo;

R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroximetilo;

A es un enlace directo;

Anillo C es fenilo;

R^7 es fluoro;

n es 1; y

R^{10} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo y etoxicarbonilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

En todavía otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos o su sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional de la invención se proveen Ejemplos 1, 3, 8, 13, 21, 22, 23, 24, 27 ó 43 o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para emplearlo en la inhibición de actividad Trk.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para emplearlo en el tratamiento o profilaxis de cáncer.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para emplearlo en el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para emplearlo en el tratamiento o profilaxis de neoplasias malignas (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para emplearlo en la producción de un efecto anti-proliferativo.

En una incorporación adicional la presente invención provee un método de inhibir la actividad Trk, que comprende administrar a un hospedero necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional la presente invención provee un método para el tratamiento de cáncer, que comprende administrar a un hospedero necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional la presente invención provee un método para el tratamiento o profilaxis de cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional la presente invención provee un método para el tratamiento o profilaxis de neoplasias malignas (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos en un animal de sangre caliente tal como el hombre, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional la presente invención provee un método de producir un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable. En una incorporación adicional la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para emplearlo en la inhibición de actividad Trk.

En una incorporación adicional la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para emplearlo en el tratamiento de cáncer.

En una incorporación adicional la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos una sustancia

portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para emplearlo en el tratamiento o profilaxis de cáncer.

En una incorporación adicional la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para emplearlo en el tratamiento o profilaxis de neoplasias malignas (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

En una incorporación adicional la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para emplearlo en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para emplearlo en la inhibición de actividad Trk.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para emplearlo en el tratamiento o profilaxis de cáncer.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para emplearlo en el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para emplearlo en el tratamiento o profilaxis de neoplasias malignas (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos diferenciativos, psoriasis,

artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En una incorporación adicional la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo.

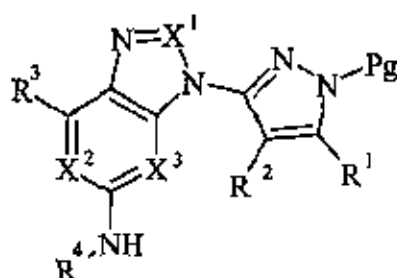
En una incorporación donde se menciona particularmente la inhibición de la actividad Trk, ésta se refiere a la inhibición de la actividad Trk A.

En otra incorporación donde se menciona particularmente la inhibición de la actividad Trk, ésta se refiere a la inhibición de la actividad Trk B.

Donde se menciona el tratamiento (o profilaxis) de cáncer, particularmente éste se refiere al tratamiento (o profilaxis) de fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia de mieloblastos aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama incluido cáncer secretor de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluido cáncer de próstata resistente a hormonas ("*hormone refractory prostate cancer*"), cáncer de la vejiga, melanoma, cáncer de pulmón - cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC), y cáncer pulmonar microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma tiroideo incluido cáncer tiroideo papilar, mesotelioma, leucemia, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, fibrosarcoma incluido fibrosarcoma congénito y osteosarcoma. Más particular, se refiere a cáncer de próstata. Adicionalmente, más particularmente se refiere a SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de mama. En un aspecto adicional, se refiere a cáncer de próstata resistente a hormonas.

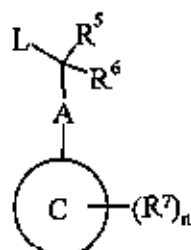
En un aspecto adicional, la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, proceso que (en donde los grupos variables, a menos que se especifique lo contrario, son como se definen en la fórmula (I)) consta de:

Proceso a) reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

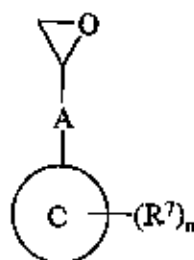
en donde Pg es un grupo protector nitrógeno, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

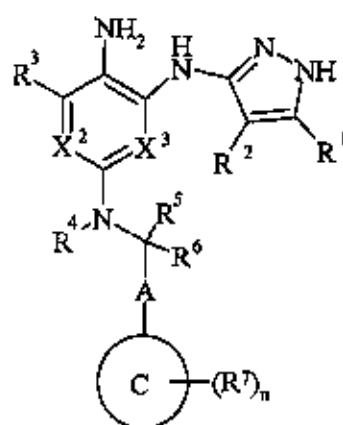
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso b) para compuestos de fórmula (I) en donde R⁵ es hidroximetilo y R⁶ es hidrógeno; reacción de un compuesto de fórmula (II) con un epóxido de fórmula (IV):



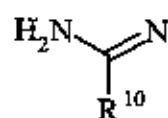
(IV)

Proceso c) para compuestos de fórmula (I) en donde X¹ es =CR¹⁰-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

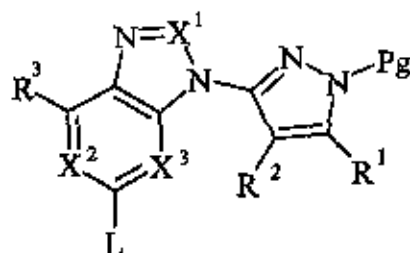
(V) con un compuesto de fórmula (VI):



(VII)

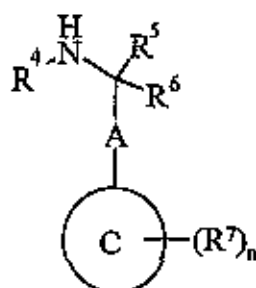
Proceso d) para compuestos de fórmula (I) en donde X^1 es $=N-$; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con solución de $NaNO_2$ acuoso;

Proceso e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en donde L es un grupo desplazable y Pg es un grupo protector nitrógeno; con una amina de fórmula (VIII):



(VIII)

y, después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) retira cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

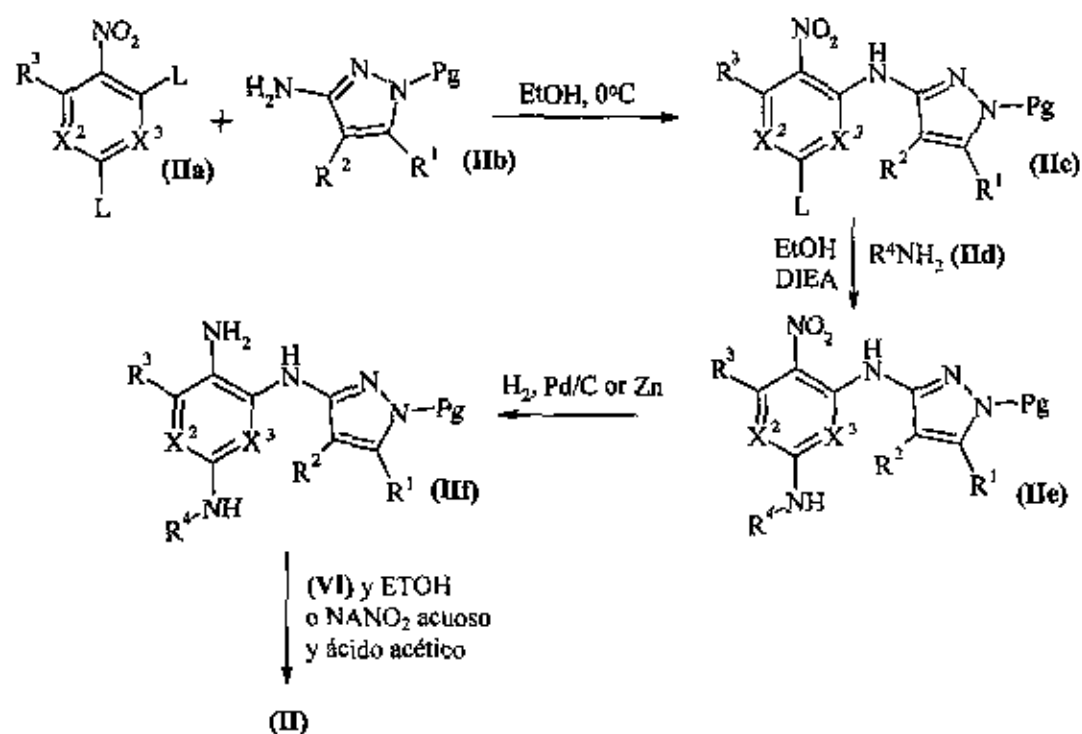
L es un grupo desplazable, valores apropiados para L son por ejemplo, un grupo halo o sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfonilo o toluen-4-sulfonilo.

Pg es un grupo protector nitrógeno. Valores apropiados para Pg se describen más adelante en esta solicitud.

Condiciones específicas de reacción para las reacciones ya indicadas son las siguientes.

Proceso a) Compuestos de fórmula (II) y (III) pueden hacerse reaccionar juntos bajo reacciones estándar de adición nucleófila por ejemplo en la presencia de una base apropiada tal como carbonato de potasio y un disolvente apropiado tal como DMF y a una temperatura en el rango desde 25 a 100°C.

Compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1:



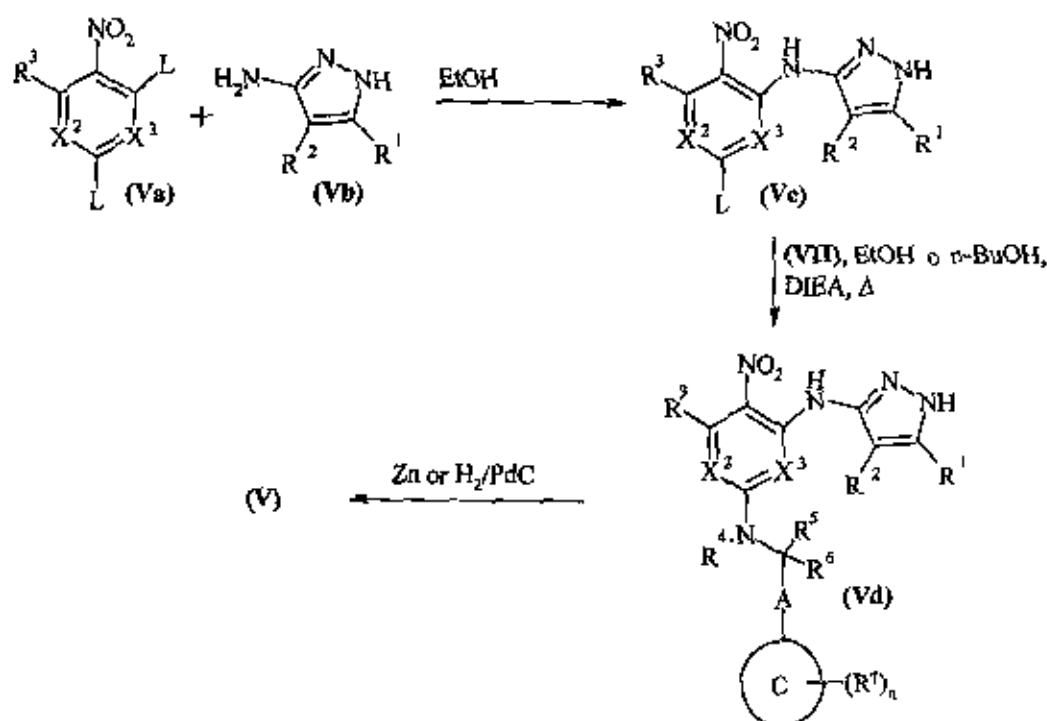
Compuestos de fórmula (III), (IIa), (IIb) y (IId) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Proceso b) Compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden hacerse reaccionar juntos bajo condiciones de reacción de apertura de anillo epóxido por ejemplo en la presencia de un catalizador adecuado tal como LiClO_4 , NaClO_4 , $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ y un disolvente apropiado tal como CH_3CN y a una temperatura en el rango desde 25 a 80°C .

Compuestos de fórmula (IV) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Proceso c) Compuestos de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) pueden hacerse reaccionar juntos en un disolvente apropiado tal como etanol a temperatura de reflujo.

Compuestos (V) pueden prepararse de acuerdo con Esquema 2:



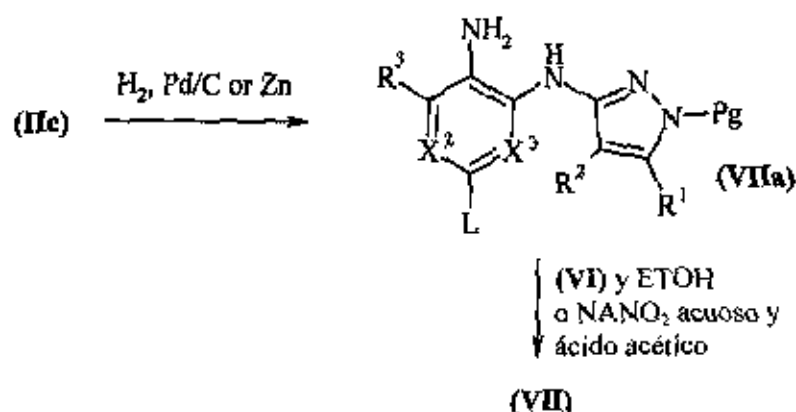
Esquema 2

Compuestos de fórmula (Va), (Vb) y (VI) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Proceso d) Compuestos de fórmula (V) y una solución de NaNO_2 acuoso pueden hacerse reaccionar juntos en ácido acético acuoso.

Proceso e) Compuestos de fórmula (VII) y (VIII) pueden hacerse reaccionar juntos bajo las condiciones enumeradas en *Proceso a)*.

Compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse de acuerdo con Esquema 3:



Esquema 3

Compuestos de la fórmula (VIII) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Ciertos intermediarios divulgados en esta solicitud son novedosos y, como tales, se proveen como una característica adicional de la invención.

Se observará que algunos de los diferentes sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse por reacciones estándar de sustitución aromática o generarse por modificaciones tradicionales de grupo funcional, bien sea antes o inmediatamente después de los procesos ya mencionados, y como tales se incluyen en el aspecto de los procesos de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte químico. Ejemplos de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y

ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Se observará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger grupos sensibles cualesquiera en los compuestos. Los casos en donde la protección es necesaria o deseable y los métodos apropiados de protección son conocidos por los expertos en el arte. Pueden usarse grupos protectores tradicionales de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración, véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, 1991). En consecuencia, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como un acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo pueden retirarse por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente puede retirarse un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede

retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante el tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede retirarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanilo o un grupo aroilo pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente puede retirarse un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede retirarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede retirarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede retirarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier fase conveniente en la síntesis usando técnicas tradicionales bien conocidas en el arte químico.

Definiciones

En esta especificación el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena recta como ramificada pero las referencias a grupos alquilo

individuales tales como "propilo" son específicos de la versión de cadena recta únicamente. Por ejemplo, "C₁₋₆alquilo" y "C₁₋₄alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. No obstante, las referencias a grupos alquilo individuales tales como 'propilo' son específicos de la versión de cadena recta únicamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como 'isopropilo' son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente. Una convención similar se aplica a otros radicales. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Donde se seleccionan sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos hay que entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se están seleccionado de dos o más de los grupos especificados.

Un "heterociclilo" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 4-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual, a menos que se especifique lo contrario, puede estar enlazado a carbono o nitrógeno, en donde un grupo -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por un -C(O)-, y un átomo de azufre del anillo puede oxidarse de manera opcional para formar el(los) S-óxido(s). Ejemplos y valores apropiados del término "heterociclilo" son morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, *N*-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridin-*N*-óxido y quinolin-*N*-óxido. Otros ejemplos y valores apropiados del término "heterociclilo" son morfolino, piperazinilo y pirrolidinilo. En un aspecto de la invención [cuando] un "heterociclilo" es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos, de los cuales por lo menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, puede conectarse, a menos que se especifique otra cosa, a carbono o nitrógeno, un

grupo $-\text{CH}_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-\text{C}(\text{O})-$, y un átomo de azufre del anillo puede oxidarse opcionalmente para formar los S-óxidos.

Un "carbociclilo" es un anillo carbono mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos; en donde un grupo $-\text{CH}_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-\text{C}(\text{O})-$. Preferiblemente "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Valores apropiados para "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo.

El término " C_{m-n} " o "grupo C_{m-n} ", utilizado solo o como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tenga m a n átomos de carbono

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras, o moléculas que se sustituyen y aquellos que no se sustituyen.

Un ejemplo de " C_{1-6} alcanoiloxi" es acetoxi. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxicarbonilo" incluyen C_{1-4} alcoxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*- y *t*-butoxicarbonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxi" incluyen C_{1-4} alcoxi, C_{1-3} alcoxi, metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxiimino" incluyen C_{1-4} alcoxiimino, C_{1-3} alcoxiimino, metoxiimino, etoxiimino y propoxiimino. Ejemplos de " C_{1-6} alcanoilamino" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de " C_{1-6} alquilS(O)_a" en donde a es 0 a 2" incluyen C_{1-4} alquilsulfonilo, metiltio, etiltio, metilsulfínilo, etilsulfínilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alquiltio" incluyen metiltio y etiltio. Ejemplos de " C_{1-6} alquilsulfonilamino" incluyen metilsulfonilamino y etilsulfonilamino. Ejemplos de " C_{1-6} alcanoilo" incluyen C_{1-4} alcanoilo, propionilo y acetilo. Ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)amino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de " N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino" incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de " C_{2-6} alquenilo" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de " C_{2-6} alquinilo" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo" son *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo" son *N,N*-

130

(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo" son *N*-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "*N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo" son *N,N*-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo.

"RT" o "rt" significa temperatura de la sala.

Una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Debe anotarse que los pirazoles reivindicados en esta invención pueden existir en diferentes estructuras de resonancia y, en consecuencia, los pirazoles reivindicados en esta solicitud incluyen todas las estructuras de resonancia posibles, por ejemplo isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I).

Hay que entender asimismo que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas.

Formulaciones

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, por inhalación, insuflación,

✓ 13/

sublingual, intramuscular, subcutánea, local, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

La medicación dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores considerados normalmente por el médico residente, al determinar el régimen individual y el nivel posológico como el más apropiado para un paciente particular.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para uso en la terapia de cáncer es una cantidad suficiente para aliviar de manera indicativa en un animal de sangre caliente, particularmente un humano, los síntomas de cáncer, para desacelerar la evolución de cáncer, para reducir, en pacientes con síntomas de cáncer, el riesgo de empeorar.

Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, excipientes inertes, farmacéuticamente aceptables, pueden ser sólidos o líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, y supositorios.

Un excipiente sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes desagregantes de tabletas; puede ser asimismo un material encapsulante.

En polvos, el excipiente es un sólido finamente dividido, que se encuentra mezclado con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo se mezcla con el excipiente que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones de supositorio, primeramente se funde una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa en ella mediante agitación, por ejemplo. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

B2

Excipientes apropiados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con varios ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, y tales sales se encuentran también dentro del ámbito de esta invención. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxietilsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato, y undecanoato. Sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de aluminio, calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, etc. Además, grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como haluros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos dialquílicos tales como sulfatos dimetílicos, dietílicos, dibutílicos; diamílicos; haluros de cadena larga tales como decilo, haluros laurílicos, miristílicos y estearílicos; haluros aralquílicos como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren sales atóxicas fisiológicamente aceptables, aunque otras sales son también útiles, tales como en el aislamiento o purificación del producto.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más

equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el cual la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se retira *in vacuo* o mediante secamiento por congelamiento o intercambiando los aniones de una sal existente por otro anión en una resina apropiada de intercambio iónico.

Con el fin de usar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluso humanos, éste se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención puede contener asimismo, o co-administrarse (simultánea o secuencialmente), con uno o más agentes farmacológicos de utilidad en el tratamiento de una o más condiciones patológicas mencionadas aquí.

El término composición tiene como finalidad incluir la formulación del componente activo o una sal farmacéuticamente aceptable con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, esta invención puede formularse por medios conocidos en el arte en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, aerosoles nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación, y para uso parenteral (incluido intravenoso, intramuscular o infusión) soluciones estériles oleosas o acuosas o suspensiones o emulsiones estériles.

Composiciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Soluciones estériles de agua-propilenglicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas apropiadas para administración parenteral. Composiciones líquidas pueden formularse también en solución en solución acuosa de polietilenglicol. Soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes apropiados, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes como se desee.

Suspensiones acuosas para uso oral pueden elaborarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales/sintéticas, resinas, metilcelulosa, caboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos por el arte de la formulación farmacéutica. B4

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en presentación farmacéutica unitaria. En tal forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. Esta forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación empacada, conteniendo el paquete cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas empacadas, cápsulas, y polvos en frasquitos o ampollitas. La forma farmacéutica unitaria, puede ser además una cápsula, sello, o tableta en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas empacadas.

Combinaciones

El tratamiento anti-cáncer definido aquí puede aplicarse como terapia única o puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimio terapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-neoplásicos:

(i) medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se emplean en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citarabina e hidroxiurea); antibióticos anti-neoplásicos (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de acción antineoplásica ("*vinca-alkaloids*") como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y

taxotero); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión celular del cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosina cinasas e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia tirosina cinasa EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento endotelial anti-vascular bevacizumab [AvastinTM], compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y

compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias complementarias, por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, una complementaria anti-ras;

(viii) métodos de terapia génica, incluidos por ejemplo métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, métodos GDEPT (terapia de conversión de un profármaco con enzima direccionada por genes) ("*gene-directed enzyme pro-drug therapy*") tales como los que emplean citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos;

(ix) métodos de inmunoterapia, incluidos por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células neoplásicas del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago, métodos para disminuir la anergia de linfocitos T, método que emplean células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que utilizan estirpes celulares neoplásicas transfectadas con citocina y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos; y

(x) otros regímenes de tratamiento incluyen: dexametasona, inhibidores de proteasoma incluidos bortezomib, isotretinoína (ácido 13-cis retinoico), talidomida, revemid, Rituxamab, ALIMTA, los inhibidores de cinasa de Cephalon CEP-701 y CEP-2563, anticuerpos monoclonales anti-Trk o anti-NGF, terapia de radiación dirigida con ^{131}I -metayodobencilguanidina (^{131}I -MIBG), anti-G(D2), terapia con anticuerpos monoclonales con o sin factor

estimulante de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF) luego de la quimioterapia.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de posología descrito más arriba en el texto y el otro agente farmacéuticamente activo en su intervalo de posología aprobado.

Síntesis

Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, de la presente invención pueden prepararse en un número de maneras conocidas a un experto en el arte de la síntesis orgánica. Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en el arte de la química orgánica sintética, o variaciones de ellos como se aprecia por los expertos en el arte. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas aquí se incorporan en su totalidad por referencia.

Los compuestos novedosos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas aquí. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados a los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se están realizando. Además, en la descripción de los *métodos sintéticos expuestos a continuación*, hay que entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de desarrollo, se eligen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, las cuales deberían ser fácilmente reconocidas por un experto en el arte. Un experto en el arte de la síntesis orgánica tiene que entender que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula tiene que ser compatible con los reactivos y

reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, serán fácilmente evidentes a un experto en el arte y que, entonces, tienen que emplearse métodos alternativos.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se especifique lo contrario:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura de la sala o a temperatura ambiente, es decir, en un rango de $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; evaporación del disolvente orgánico se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida ($4.5 - 30 \text{ mmHg}$) con una temperatura de baño de hasta 60°C ;
- (iii) cromatografía significa cromatografía de destello en gel de sílice; la cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC o cromatografía líquida/espectrometría de masa (LC/MS) y los tiempos de reacción se dan con fines de ilustración únicamente;
- (v) los productos finales tuvieron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear protónica (NMR) y/o datos de espectros de masas;
- (vi) los rendimientos se dan para ilustración únicamente y no son necesariamente los que pueden obtenerse por un desarrollo diligente de procesos; las preparaciones se repitieron si se necesitaba más material;
- (vii) cuando se consignan, los datos NMR están en la forma de valores delta para los principales protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz en DMSO-d_6 a menos que se indique lo contrario;

12/1/09

- (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales;
- (ix) las relaciones de disolvente se dan en términos de volumen:volumen (v/v);
- (x) se han usado las siguientes abreviaturas:

EtOAc	acetato de etilo;
EtOH	etanol;
THF	tetrahidrofurano;
DIEA	diisopropiletilamina;
MeOH	metanol; y
DCM	diclorometano.

Ejemplo 1

(2R)-2-[9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metil-9H-purin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol

Una mezcla de (R)-2-[5-amino-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metilpirimidin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol (Método 40; 0.3 g, 0.8 mmol) y acetato de formamidina (0.2 g, 1.6 mmol) en EtOH (8 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La reacción se concentró entonces, se disolvió en DCM (50 ml), y se lavó con solución de NaHCO₃ saturado (50 ml). Entonces se secó la capa orgánica, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para producir el compuesto del título (0.11 g, 35%). NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.32 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H). MS: Calculado: 393; Hallado: [M+H]⁺ 394.

Ejemplos 2-8

Siguiendo un procedimiento similar a Ejemplo 1, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de una amino-pirimidina apropiada mediante tratamiento con acetato de formamidina (o clorhidrato de acetamidina para Ejemplo 6).

140

Ej.	Compuesto	NMR	SM (Material de Partida)
2	9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil) etil]-9H-purin-2-amina	0.77 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 6.30 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.73 (s, 1H)	Método 41
3	(2R)-2-{{9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9H-purin-2-il}amino}-2-(4-fluorofenil)etanol	0.77 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.73 (s, 1H)	Método 42
4	9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-(4-fluorobencil)-9H-purin-2-amina	0.71 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)	Método 43
5	9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil) etil]-9H-purin-2-amina	0.75 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.73 (s, 1H)	Método 44
6	9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil) etil]-8-metil-9H-purin-2-amina	(CDCl ₃): 0.71 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 11.74 (br s, 1H)	Método 41
7	(2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-(9-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9H-purin-2-ilamino)etanol	(400 MHz) 12.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (b, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.38 (b, 1H), 4.93 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). MS: Calculado: 353; Hallado: [M+H] ⁺ 354.	Método 45
8	N-((S)-1-(4-Fluorofenil)etil)-9-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-9H-purin-2-amina	(400 MHz) 12.57 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (b, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.05 (b, 1H), 5.10 (b, 1H), 4.53 (m, 1H), 1.46 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.40 y 1.35 (d, J= 6.0 Hz, 6H). MS: Calculado:	Método 46

Ej.	Compuesto	NMR	SM (Material de Partida)
		381; Hallado: $[M+H]^+$ 382.	

Ejemplo 9

(2R)-2-[3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-7-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol

A una solución de (R)-2-[5-amino-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metilpirimidin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol (Método 40; 0.18g, 0.47 mmol) en ácido acético acuoso (5%, 3 ml) se agregó gota a gota la solución acuosa de NaNO_2 (0.032 g, 0.47 mmol, 1 ml H_2O) a 25 °C. Se dejó agitar la reacción durante 5 minutos más, se trató con agua (10 ml), y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO_3 saturado (50 ml), se secó, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 30:1) para producir el compuesto del título (0.15 g, 81%). NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.46-7.42 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.11-1.08 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H). MS: Calculado: 394; Hallado: $[M+H]^+$ 395.

Ejemplo 10

3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

A una solución de (S)- N^4 -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2,4,5-triamina (Método 8; 0.04g, 0.1 mmol) en ácido acético acuoso (5%, 3 ml) se agregó lentamente una solución de NaNO_2 acuoso (0.008 g, 0.1 mmol, 1 ml H_2O). Se dejó agitar la reacción durante 5 minutos más, se trató con agua (10 ml), y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO_3 saturado (50 ml), se secó, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 15:1) para producir

el compuesto del título (0.015 g, 40%). NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.05 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H), 0.85- 0.80 (m, 2H). MS: Calculado: 364; Hallado: $[M+H]^+$ 365.

Ejemplo 11

Etil 9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[(S)-1-(4-fluorofenil) etilamino]-9H-purin-6-carboxilato

Una mezcla de (S)-etil 5-amino-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-carboxilato (Método 47; 0.6 g, 1.4 mmol) y acetato de formamidina (0.32 g, 3.1 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La reacción se concentró entonces, y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃ saturado (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para producir el compuesto del título (0.058 g, 8%). NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). MS: Calculado: 435; Hallado: $[M+H]^+$ 436.

Ejemplo 12

[9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-9H-purin-6-il]metanol

Una solución de etil 9-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-9H-purin-6-carboxilato (Ejemplo 11; 0.03 g, 0.069 mmol) en THF (3 ml) se enfrió a 0 °C, a la cual se agregó lentamente hidruro de aluminio y litio (1.0 M in THF, 0.076 ml, 1.1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, punto en el cual se agregó decahidrato de sulfato de sodio hasta que cesó el burbujeo. La reacción se filtró entonces a través de un tapón de celita, se lavó con THF (3

x 30 ml), y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 15:1) para producir el compuesto del título (0.09 g, 33%). NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.27 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H). MS: Calculado: 393; Hallado: [M+H]⁺ 394.

Ejemplo 13

3-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-[*(S)*-1-(4-fluorofenil)etil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-amina

Una mezcla de (*S*)-*N*²-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*⁶-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2,3,6-triamina (Método 48; 0.240 g, 0.68 mmol) y acetato de formamidina (0.113 g, 1.09 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego de enfriar a 25 °C, la mezcla de reacción se trató con solución de NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1:3) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.144 g, 58%). NMR (400 MHz) 12.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (m 2H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 2H). MS: Calculado: 362; Hallado: [M+H]⁺ 363.

Ejemplos 14-26

Siguiendo un procedimiento similar a Ejemplo 13, se sintetizaron los siguientes compuestos de una amino-piridina, seguida por tratamiento con acetato de formamidina.

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
14	N-(4-Fluorobencil)-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	NMR (400 MHz) 12.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.68 (m, 2H). MS: Calculado: 348; Hallado: [M+H] ⁺ 349.	Método 49
15	(2R)-2-[3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.70-0.80 (m, 2H). MS: Calculado: 378; Hallado: [M+H] ⁺ 379	Método 50
16	2-[3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino]-2-(4-fluorofenil)propan-1,3-diol	(400 MHz) 12.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.60 (m, 2H). MS: Calculado: 408; Hallado: [M+H] ⁺ 409	Método 51
17	6-Cloro-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	(400 MHz) 12.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 5.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.70-0.80 (m, 2H). MS: Calculado: 396; Hallado: [M+H] ⁺ 397.	Método 52
18	N-(4-Fluorobencil)-6-cloro-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	(400 MHz) 12.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.65 (m, 2H). MS: Calculado: 382; Hallado: [M+H] ⁺ 383.	Método 53
19	(2R)-2-[6-Cloro-3-(5-ciclopropil-1H-	(400 MHz) 12.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.12 (m, 2H),	Método 54

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
	pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	6.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.70-0.80 (m, 2H). MS: Calculado: 412; Hallado: $[M+H]^+ 413$.	
20	(2R)-2-[6-Cloro-3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.67-3.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). MS: Calculado: 386; Hallado: $[M+H]^+ 387$.	Método 55
21	3-(5-Isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-(piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	(400 MHz) 12.38 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H). MS: Calculado: 363; Hallado: $[M+H]^+ 364$.	Método 56
22	N-((S)-1-(4-Fluorofenil)etil)-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	(400 MHz) 12.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). MS: Calculado: 380; Hallado: $[M+H]^+ 381$.	Método 57
23	(2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-(3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)etanol	(400 MHz) 12.43 (b, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.67 (m, 2H),	Método 58

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
		1.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). MS: Calculado: 396; Hallado: $[M+H]^+$ 397.	
24	6-Cloro- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil)-3-(5-isopropoxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-5-amina	(400 MHz) 12.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.41 y 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS: Calculado: 414; Hallado: $[M+H]^+$ 415.	Método 59
25	3-(5-Ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(piridin-2-il)etil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-5-amina	(400 MHz) 12.56 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.81-0.70 (m, 2H). MS: Calculado: 345; Hallado: $[M+H]^+$ 346.	Método 60
26	(2 <i>R</i>)-2-(4-Fluorofenil)-2-(3-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-5-ilamino)etanol	(400 MHz) 12.53 (b, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.96 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H). MS: Calculado: 352; Hallado: $[M+H]^+$ 353.	Método 61

Ejemplo 27

3-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-[(*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amina

Una mezcla de (*S*)-*N*³-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*¹-[1-(4-fluorofenil)etil]bencen-1,3,4-triamina (Método 62; 0.395 g, 1.12 mmol) y acetato de formamidina (0.234 g, 2.25 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego de enfriar a 25 °C, la mezcla de reacción se

trató con solución de bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.205 g, 50%). NMR (400 MHz) 12.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 361; Hallado: [M+H]⁺ 362.

Ejemplos 28-32

Siguiendo un procedimiento similar a Ejemplo 27, se sintetizaron los siguientes compuestos de un aminobenceno apropiado mediante tratamiento con acetato de formamidina.

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
28	(2R)-2-[3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3H-benzo[d]imidazol-5-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12.65 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.61 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 377; Hallado: [M+H] ⁺ 378.	Método 63
29	N-(4-Fluorobencil)-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3H-benzo[d]imidazol-5-amina	(400 MHz) 12.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 1.96 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). MS: Calculado: 347; Hallado: [M+H] ⁺ 348.	Método 64
30	N-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etil] -3-(5-	(400 MHz) 12.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.09	Método 65

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
	isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-benzo[d]imidazol-5-amina	(m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36 (m, 6H). MS: Calculado: 379; Hallado: [M+H] ⁺ 380.	

Ejemplo 33**1-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo**

Una mezcla de (S)-5-amino-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]benzonitrilo (Método 69; 3.85 g, 10.2 mmol) y acetato de formamidina (2.13 g, 20.5 mmol) en EtOH (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se trató con solución de bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 30:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (3.23 g, 82%). NMR (400 MHz) 12.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 386; Hallado: [M+H]⁺ 387.

Ejemplo 34**1-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**

1-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 33; 0.30 g, 0.77 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml), seguido por la adición de solución de KOH al 25% (0.87 ml, 3.88 mol) y 15 gotas de solución de H₂O₂ al 30%. La

reacción se calentó a 75 °C durante 48 horas. Luego de enfriar, la reacción se diluyó con H₂O (5 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (0.137 g, 44%) como un sólido blanco. NMR (400 MHz) 12.70 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.24 (br, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS: Calculado: 404; Hallado: [MH-H]⁺ 405.

Ejemplo 35

Siguiendo un procedimiento similar a Ejemplo 33, se sintetizaron los siguientes compuestos de un aminobenceno apropiado mediante tratamiento con acetato de formamidina.

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
35	1-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino]-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo	(400 MHz) 12.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS: Calculado: 402; Hallado: [M+H] ⁺ 403.	Método 70

Ejemplo 36

3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluorofenil) etil]-3H-benzo[d]imidazol-5-amina

Una mezcla de (S)-N³-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-N¹-[1-(4-fluorofenil)etil]bencen-1,3,4-triamina (Método 71; 0.370 g, 1.00 mmol) y acetato de formamidina (0.209 g, 2.00 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se trató con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El

disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.125 g, 33%). NMR (400 MHz) 12.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (m, 2H), 0.77 (m, 2H). MS: Calculado: 379; Hallado: $[M+H]^+$ 380.

Ejemplo 37

Siguiendo un procedimiento similar a Ejemplo 36, se sintetizó el siguiente compuesto a partir de un aminobenceno apropiado mediante tratamiento con acetato de formamidina.

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
37	(2R)-2-[3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-3H-benzo[d]imidazol-5-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.51 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.77 (m, 2H). MS: Calculado: 395; Hallado: $[M+H]^+$ 396.	Método 72

Ejemplo 38

3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluorofenil) etil]-3H-benzo[d]imidazol-5-amina

Una mezcla de (S)- N^3 -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-fluoro- N^1 -[1-(4-fluorofenil)etil]bencen-1,3,4-triamina (Método 73; 0.302 g, 0.816 mmol) y acetato de formamidina (0.170 g, 1.63 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se trató con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y EtOAc (15 ml). La capa

orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.170 g, 55%). NMR (400 MHz) 12.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 379; Hallado: [M+H]⁺ 380.

Ejemplo 39

Siguiendo un procedimiento similar a Ejemplo 38, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de un aminobenceno apropiado mediante tratamiento con acetato de formamidina.

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
39	(2R)-2-[3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-fluoro-3H-benzo[d]imidazol-5-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol	(400 MHz) 12.69 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.70 (br, 1H), 5.18 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS: Calculado: 395; Hallado: [M+H] ⁺ 396.	Método 74

Ejemplo 40

1-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol[4,5-c]piridin-6-amina

Una mezcla de (S)-N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)piridin-2,4,5-triamina (Método 88, 0.15 g, 0.43 mmol) y acetato de formamidina (0.089 g, 0.85 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego de enfriar a 25 °C, la mezcla de reacción se

trató con solución de NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH = 40:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.092 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz) 12.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 362; Hallado: [M+H]⁺ 363.

Ejemplo 41

(2*R*)-2-(1-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

Una mezcla de (*R*)-2-(5-amino-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Método 93, 0.14 g, 0.38 mmol) y acetato de formamidina (0.079 g, 0.76 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego de enfriar a 25 °C, la mezcla de reacción se trató con solución de NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH = 20:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.22 g, 32%). ¹H NMR (400 MHz) 12.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.77 (m, 2H). MS: Calculado: 378; Hallado: [M+H]⁺ 379.

Ejemplo 42

6-(Aminometil)-3-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amina

A 1-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 33, 1.25 g, 3.2

mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0.69 g, 0.65 mmol) en MeOH (40 ml) se agregaron 15 gotas de HCl concentrado. La reacción se cargó a 45 psi hidrógeno y se agitó durante 30 horas. Se retiró el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Luego del retiro del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase reversa (5-50% CH₃CN en H₂O) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.81 g, 61%). ¹H NMR (400 MHz) 12.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calculado: 390; Hallado: [M+H]⁺ 391.

Ejemplo 43

***N*-((1-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)acetamida**

Un matraz de base redonda se cargó con 6-(aminometil)-3-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amina (Ejemplo 42; 0.10 g, 0.256 mmol) y resina TFP cargada en ácido acético (carga 1.0 mmol/g, 0.256 g, 0.256 mmol) en una mezcla de THF-DCM (1:1, 3 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 hora y se filtró a través de un tubo Jones. La resina resultante se lavó con una solución de THF-DCM (1:1, 3 x 5 ml). Luego del retiro del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH = 20:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.083 g, 75%). ¹H NMR (400 MHz) 12.67 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.93 (s, 3h), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 432; Hallado: [M+H]⁺ 433.

144
159**Ejemplo 44**1-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo

La mezcla de (S)-2-amino-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-(1-(4-fluorofenil)etilamino)benzonitrilo (Método 96, 3.95 g, 10 mmol) y acetato de formamidina (2.2 g, 21 mmol) en EtOH (50 ml) se calentó a reflujo durante 36 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se trató con solución de bicarbonato de sodio saturado (30 ml) y EtOAc (80 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (1.05 g, 26%). ¹H NMR (400 MHz) 12.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). MS: Calculado: 386; Hallado: [M+H]⁺ 387.

Ejemplo 451-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

La mezcla de (S)-2-amino-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-(1-(4-fluorofenil)etilamino)benzamida (Método 100, 3.95 g, 10 mmol) y acetato de formamidina (2.2 g, 21 mmol) en EtOH (50 ml) se calentó a reflujo durante 36 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se trató con solución de bicarbonato de sodio saturado (30 ml) y EtOAc (80 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH = 30:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.45 g, 11%). ¹H NMR (400 MHz) 12.79 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 1.97

(m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 404; Hallado: $[M+H]^+$ 405.

Ejemplo 46

3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4,6-difluoro-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-3H-benzo[d]imidazol-5-amina

(S)-N³-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-N¹-(1-(4-fluorofenil)etil)bencen-1,3,4-triamina (Método 101, 0.278 g, 0.718 mmol) y acetato de formamidina (0.149 g, 1.44 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregaron solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (Hex- EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.120 g, 42%). ¹H NMR (400 MHz) 12.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.15 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 397; Hallado: $[M+H]^+$ 398.

Ejemplo 47

(2R)-2-(3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4,6-difluoro-3H-benzo[d]imidazol-5-ilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol

(R)-2-(4-Amino-3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,6-difluorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Método 104, 0.230 g, 0.57 mmol) y acetato de formamidina (0.119 g, 1.14 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregaron solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (Hex- EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.070 g, 30%). ¹H NMR (400 MHz) 12.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H),

4.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calculado: 413; Hallado: $[M+H]^+$ 414.

Ejemplo 48

N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-3-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]-piridin-5-amina

Una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (Método 77, 70 mg, 0.25 mmol), piperonilamina (54 mg, 0.36 mmol), NaHCO_3 saturado (0.5 ml), y 1,4-dioxano anhidro (0.5 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura de la sala, y los disolventes se evaporaron en un Genevac. El residuo resultante se trató con polvo de zinc (195 mg, 2.98 mmol), ácido fórmico (140 μL , 3.71 mmol), y 1,4-dioxano (0.5 ml), y la mezcla resultante se volvió a calentar a 100 °C. Luego de 4 horas de calentar, la reacción se dejó enfriar y los componentes volátiles se evaporaron usando un Genevac. La mezcla de reacción concentrada se trató con MeOH (1 ml), DCM (1 ml), y Na_2CO_3 (125 mg). Esta mezcla se dejó agitar a temperatura de la sala durante 45 minutos, punto en el cual la mezcla completa se cargó en la parte superior de una columna corta de gel de sílice (~3 cm longitud x 1.5 cm diámetro). La columna se enjuagó con MeOH (~15 ml), y el eluyente se concentró en un Genevac. El compuesto del título se obtuvo a partir del residuo mediante cristalización de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (7.2 mg). ^1H NMR (400 MHz) 0.65 - 0.76 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 5.94 (s, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 6.52 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 12.60 (s, 1 H). MS: Calculado: 374; Hallado: $[M+H]^+$ 375.

Ejemplos 49-54

Siguiendo un procedimiento similar a Ejemplo 48, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de una piridina apropiada.

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
49	3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[3-(trifluorometil) bencil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	¹ H NMR (400 MHz) 0.61 - 0.71 (m, 2 H) 0.96 (m, 2 H) 1.91 (m, 1 H) 4.61 (m, 2 H) 6.32 (s, 1 H) 6.57 (m, 1H) 7.49 - 7.60 (m, 2 H) 7.67 (m, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 12.59 (s, 1 H). MS: Calculado: 398; Hallado: [M+H] ⁺ 399.	Método 77
50	3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-(3,4-difluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	¹ H NMR (400 MHz) 0.65 (m, 2 H) 0.94 - 1.04 (m, 2 H) 1.92 (m, 1 H) 4.48 (m, 2 H) 6.29 (s, 1 H) 6.55 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.46 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 12.60 (s, 1 H). MS: Calculado: 366; Hallado: [M+H] ⁺ 367.	Método 77
51	3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-((1S)-1-fenilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	¹ H NMR (400 MHz) 0.75 (m, 2 H) 0.92 (m, 3 H) 1.06 (m, 2 H) 1.72 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 4.74 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 6.58 (m, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 3 H) 7.34 - 7.41 (m, 12 H) 7.69 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H), 12.60 (s, 1H). MS: Calculado: 358; Hallado: [M+H] ⁺ 359.	Método 77
52	3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	¹ H NMR (400 MHz) 0.61 - 0.69 (m, 2 H) 0.84 - 0.94 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 3.00 (m, 2 H) 3.60 (s, 2 H) 6.48 (m, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.94 (m, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.33 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 8.22 s, 1 H) 10.82 (s, 1 H) 12.60 (s, 1 H). MS: Calculado: 383; Hallado: [M+H] ⁺ 384.	Método 77
53	3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-piridin-2-ilet)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	¹ H NMR (400 MHz) 0.73 (m, 2 H) 0.92 - 1.02 (m, 2 H) 1.97 (m, 1 H) 3.02 - 3.11 (m, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 2 H) 6.47 (m, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.94 - 7.03 (m, 1 H) 7.22 (m, 1 H) 7.29 (m, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 2	Método 77

Ej.	Compuesto	NMR/MS	SM (Material de Partida)
		H) 8.31 (s, 1 H) 8.53 (m, 1 H) 12.64 (s, 1 H). MS: Calculado: 345; Hallado: $[M+H]^+$ 346.	
54	2-{{[3-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]amino}-1-fenilpropan-1-ol	^1H NMR (400 MHz) 0.77 (m, 2 H) 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 1.03 (m, 2 H) 1.98 - 2.09 (m, 1 H) 4.20 (m, 1 H) 4.89 - 4.99 (m, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 6.57 (m, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 6.77 (m, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.33 (m, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 1 H) 7.72 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 12.69 (s, 1 H). MS: Calculado: 374; Hallado: $[M+H]^+$ 375.	Método 77

Preparación de materiales de partida:

Método 1

(R)-2-[4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-5-nitropirimidin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol

Una solución de 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metil-5-nitropirimidin-4-amina (Método 75; 1.0 g, 3.4 mmol), DIEA (0.57 g, 4.4 mmol), y (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (0.58 g, 3.7 mmol) en *n*-BuOH (15 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió entonces a 25 °C, se concentró, y se trató con hexano. El sólido resultante se recogió por filtración para producir el compuesto del título (1.3 g, 93%). MS: Calculado: 413; Hallado: $[M+H]^+$ 414.

Método s 2-7

Siguiendo un procedimiento similar a Método 1, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (Método 76) o 2-cloro-*N*-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (Método 87) y la amina apropiada.

Mét.	Producto	NMR/MS	Amina
2	N ⁴ -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N ² -[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-nitropirimidin-2,4-diamina	0.62 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.40 (s, 1H). MS: Calculado: 383; Hallado: [M+H] ⁺ 384.17	[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] amina
3	(2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol	0.68 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 1.93 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 12.36 (br s, 1H). MS: Calculado: 399; Hallado: [M+H] ⁺ 400.20	(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol
4	N ⁴ -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N ² -(4-fluorobencil)-5-nitropirimidin-2,4-diamina	0.68 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 4.51 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), MS: Calculado: 369; Hallado: [M+H] ⁺ 370.16	(4-fluorobencil)amina
5	N ⁴ -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N ² -[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-nitropirimidin-2,4-diamina	0.63 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.40 (s, 1H). MS: Calculado: 383; Hallado: [M+H] ⁺ 384.23	[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amina
6	(R)-2-(4-Fluorofenil)-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-nitropirimidin-2-ilamino)etanol	MS: Calculado: 373; Hallado: [M+H] ⁺ 374	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol
7	(S)-N ² -(1-(4-Fluorofenil)etil)-N ⁴ -(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-2,4-diamina	(400 MHz) 12.23, 11.99 y 11.69 (s, 1H), 10.52, 10.48 y 10.37 (s, 1H), 9.15 y 9.97 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 5.99, 5.85 y 5.77 (s, 1H), 5.28, 5.18 y 5.08 (m, 1H), 4.70, 4.63 y 4.32 (m, 1H), 1.50 (d, J= 6.8	(S)-1-(4-fluorofenil)-etilamina

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☒ 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: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PÁBLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:


C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Ab 104.809

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178009-2

REGISTRO OFICIAL DE CAJA : 07 - 54,101
FECHA : JULIO 4 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VP. PAGO
BRONKH & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	0500 012 03	20065019	04/07/2007	48,540,000.00

***** RESUMEN *****

CANT. REGISTRO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01 CONSIGNACION	482,000.00
1	TRANSMITO DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SOL: CUATRO CIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-092923- -00000-0000

Fecha: 2007-08-10 10:30:44 Desp: 2020 NUECREACIONES
Tipo: 11 PATENTISIA Cve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 218

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO 11										
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐										
(21) N° de solicitud:	(22) Fecha de solicitud:									
(51) Clasificación Internacional:										
(71) Solicitante(s): ASTRAZEMECA AB										
(72) Inventor(es): Michelle LAMB, Peter MOHR, Bin WANG, Tao WANG, Dingwei YU.										
(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO										
(30) Prioridad	<table border="1"> <thead> <tr> <th>(31) No. Prioridad</th> <th>(32) Fecha</th> <th>(33) País</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60/653,576</td> <td>16-02-2006</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/742, 138</td> <td>01-12-2005</td> <td>US</td> </tr> </tbody> </table>	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	60/653,576	16-02-2006	US	60/742, 138	01-12-2005	US
(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País								
60/653,576	16-02-2006	US								
60/742, 138	01-12-2005	US								
FIGURA CARACTERÍSTICA 6 x 6 cm										
		(85) Fecha inicio fase nacional: 16-09-2007	(87) Publicación internacional:							
		(86) Datos relativos a la presentación de la solict. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 15-02-2006 No. de solicitud: PCT/GB2006/000513								
(87) Fecha: 24-08-2006 No. Publicación: WO 2006/087530 A1										
(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE NEOPLASIAS MALIGNAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN										
(55) Resumen: La presente invención se refiere compuestos de pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad inhibidora de cinasas Trk y, en consecuencia, son útiles por su actividad anti-proliferación y/o pro-apoptótica (tal como anti-neoplásica) y en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere igualmente a procesos para la fabricación de dichos compuestos de pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su empleo en la fabricación de medicamentos para utilizarlos en la producción de un efecto anti-proliferación y/o pro-apoptótico en animales de sangre caliente, tales como el hombre.										
CONTINUA AL RESPALDO ..										

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES			
PATENTE	☒	PCT/GB2006/000513	
		MODELO DE UTILIDAD	☐
			DISEÑO INDUSTRIAL ☐
SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>ASTRAZENECA AB</u>			
DOMICILIO <u>SÖDERTÄLJE, SUECIA</u>			
APODERADO <u>JUAN PABLO CADENA SARMIENTO</u>			
TITULO <u>DERIVADOS DE PIRAZOL UTILES EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE NEOPLASIAS</u>			
<u>MALIGNAS, PROCESO...</u>			
EXPEDIENTE No.	CLASIFICACION	FECHA DE SOLICITUD	ROLLO MICROFILM
CERTIFICADO No.	FECHA DE CONCESION	VIGENCIA DESDE	HASTA
PRORROGA	CAMBIO DE NOMBRE		
TRASPASO A			
INVENTOR (ES) <u>MICHELLE LAMB, PETER MOHR, BIN WANG, TAO WANG, DINGWEI YU.</u>			
OTROS			

OFICINA DE COMUNICACIONES

(1) No. de solicitud:		(51) Int Cl:	
(22) Fecha de solicitud: 12-03-2007		(71) Solicitante (s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	60/853,575	16-02-2006	US
	60/742,138	01-12-2005	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 16-09-2007		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 24-08-2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 15-02-2006		Nº publicación: WO 2006/087530 A1	
No. de solicitud: PCT/GB2006/000513			
(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE NEOPLASIAS MALIGNAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN			

(55) Resumen:

La presente invención se refiere compuestos de pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad inhibidora de cinasas Trk y, en consecuencia, son útiles por su actividad anti-proliferación y/o pro-apoptótica (tal como anti-neoplásica) y en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere igualmente a procesos para la fabricación de dichos compuestos de pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su empleo en la fabricación de medicamentos para utilizarlos en la producción de un efecto anti-proliferación y/o pro-apoptótico en animales de sangre caliente, tales como el hombre.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
24 August 2006 (24.08.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/087530 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

& D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts
02451 (US). YU, Dingwei [CN/US]; AstraZeneca R &
D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts
02451 (US).

(21) International Application Number:
PCT/GB2006/000513

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
trazeneca Ab, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:
15 February 2006 (15.02.2006)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/653,575 16 February 2005 (16.02.2005) US
60/742,138 1 December 2005 (01.12.2005) US

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LAMB, Michelle
[US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse
Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). MOHR,
Peter [US/US]; Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street,
Boulder, Colorado 80301 (US). WANG, Bin [CN/US];
Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Col-
orado 80301 (US). WANG, Tiro [CN/US]; AstraZeneca R

Published:

— with international search report

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

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS

(57) Abstract: This invention relates to novel compounds having the formula (I); and to their pharmaceutical compositions and to their methods of use. These novel compounds provide a treatment for cancer.

WO 2006/087530 A1

CHEMICAL COMPOUNDS

Field of the invention

The present invention relates to novel pyrazole derivatives, their pharmaceutical compositions and methods of use. In addition, the present invention relates to therapeutic methods for the treatment and prevention of cancers and to the use of these pyrazole derivatives in the manufacture of medicaments for use in the treatment and prevention of cancers.

Background of the invention

Receptor tyrosine kinases (RTK's) are a sub-family of protein kinases that play a critical role in cell signalling and are involved in a variety of cancer related processes including cell proliferation, survival, angiogenesis and metastasis. Currently up to 100 different RTK's including tropomyosin-related kinases (Trk's) have been identified.

Trk's are the high affinity receptors activated by a group of soluble growth factors called neurotrophins (NT). The Trk receptor family has three members - TrkA, TrkB and TrkC. Among the NTs there are (i) nerve growth factor (NGF) which activates TrkA, (ii) brain-derived growth factor (BDNF) and NT-4/5 which activate TrkB and (iii) NT3 which activates TrkC. Each Trk receptor contains an extra-cellular domain (ligand binding), a trans-membrane region and an intra-cellular domain (including kinase domain). Upon binding of the ligand, the kinase catalyzes auto-phosphorylation and triggers downstream signal transduction pathways.

Trk's are widely expressed in neuronal tissue during its development where Trk's are critical for the maintenance and survival of these cells. A post-embryonic role for the Trk/neurotrophin axis (or pathway), however, remains in question. There are reports showing that Trk's play important role in both development and function of the nervous system (Pataputian, A. et al *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

In the past decade, a considerable number of literature documentations linking Trk signalling with cancer have published. For example, while Trk's are expressed at low levels outside the nervous system in the adult, Trk expression is increased in late stage prostate cancers. Both normal prostate tissue and androgen- dependent prostate tumours express low levels of Trk A and undetectable levels of Trk B and C. However, all isoforms of Trk receptors as well as their cognate ligands are up-regulated in late stage, androgen-independent prostate cancer. There is additional evidence that these late stage prostate cancer

cells become dependent on the Trk/neurotrophin axis for their survival. Therefore, Trk inhibitors may yield a class of apoptosis-inducing agents specific for androgen- independent prostate cancer (Weeraratna, A. T. et al *The Prostate*, 2000, 45, 140-148).

Furthermore, very recent literature also shows that over-expression, activation, amplification and/or mutation of Trk's are associated with secretory breast carcinoma (*Cancer Cell*, 2002, 2, 367-376), colorectal cancer (Bardelli et al *Science*, 2003, 300, 949-949) and ovarian cancer (Davidson, B. et al *Clinical Cancer Research*, 2003, 9, 2248-2259).

There are a few reports of selective Trk tyrosine kinase inhibitors. Cephalon described CEP-751, CEP-701 (George, D. et al *Cancer Research*, 1999, 59, 2395-2341) and other indolocarbazole analogues (WO0114380) as Trk inhibitors. It was shown that CEP-701 and/or CEP751, when combined with surgically or chemically induced androgen ablation, offered better efficacy compared with mono-therapy alone. GlaxoSmithKline disclosed certain oxindole compounds as Trk A inhibitors in WO0220479 and WO0220513. Recently, Japan Tobacco reported pyrazolyl condensed cyclic compounds as Trk inhibitors (JP2003231687A).

In addition to the above, Vertex Pharmaceuticals have described pyrazole compounds as inhibitors of GSK3, Aurora, etc. in WO0250065, WO0262789, WO03027111 and WO200437814; and AstraZeneca have reported pyrazole compounds as inhibitors against IGF-1 receptor kinase (WO0348133).

Summary of the invention

In accordance with the present invention, the applicants have hereby discovered novel pyrazole compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which possess Trk kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti-proliferation and/or proapoptotic (such as anti-cancer) activity and in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said pyrazole compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments for use in the production of an anti-proliferation and/or proapoptotic effect in warm-blooded animals such as man.

Also in accordance with the present invention the applicants provide methods of using such pyrazole compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in the treatment of cancer.

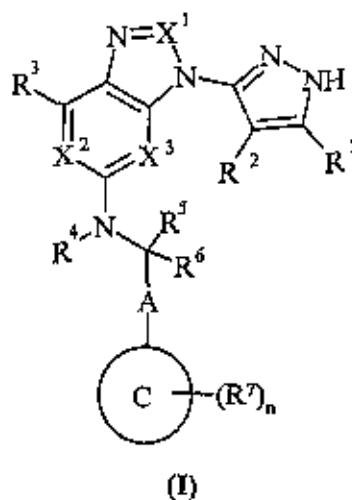
The properties of the compounds claimed in this invention are expected to be of value in the treatment of disease states associated with cell proliferation such as cancers (solid

tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation.

- 5 Furthermore, the compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the invention are expected to be of value in the treatment or prophylaxis of cancers selected from congenital fibrosarcoma, mesoblastic nephroma, mesothelioma, acute myeloblastic leukemia, acute lymphocytic leukemia, multiple myeloma, melanoma, oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewings sarcoma, neuroblastoma, Kaposi's
10 sarcoma, ovarian cancer, breast cancer including secretory breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer including hormone refractory prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC), and small cell lung cancer (SCLC), gastric cancer, head and neck cancer, renal cancer, lymphoma, thyroid cancer including papillary thyroid cancer, mesothelioma and leukaemia; particularly ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer and lung cancer - NSCLC and SCLC; more particularly
15 prostate cancer; and more particularly hormone refractory prostate cancer.

Detailed description of the invention

Accordingly, the present invention provides a compound of formula (I):



wherein:

- R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino,
25 N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹ and R² independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R⁸; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that

5 nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁹;

X¹, X² and X³ are independently =N- or =CR¹⁰;

R³ and R¹⁰ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino,

10 *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl,

N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino,

carbocyclyl-R¹¹- or heterocyclyl-R¹²-; wherein R³ and R¹⁰ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R¹³; and wherein if said heterocyclyl contains

15 an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁴;

R⁴ is hydrogen or optionally substituted C₁₋₆alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more R¹⁵;

R⁵ and R⁶ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl,

20 C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl,

N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁵ and R⁶ independently of each other may be optionally substituted

25 on carbon by one or more R¹⁶; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁷;

A is a direct bond or C₁₋₂alkylene; wherein said C₁₋₂alkylene may be optionally substituted by one or more R¹⁸;

30 Ring C is carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁹;

R⁷ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino,

✓ 4/12

C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁷ may be optionally substituted on carbon by one or more R²⁰; and wherein if said

- 5 heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²¹;

n is 0, 1, 2 or 3; wherein the values of R⁷ may be the same or different;

- R⁸, R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ and R²⁰ and are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl-R²²- or heterocyclyl-R²³-; wherein R⁸, R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ and R²⁰ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²⁴; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁵;

- R⁹, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁹, R²¹ and R²⁶ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R⁹, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁹, R²¹ and R²⁵ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²⁶;

- R²⁴ and R²⁶ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R²⁴ and R²⁶ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²⁷; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁸;

R^{11} , R^{12} , R^{22} and R^{23} are independently selected from a direct bond, $-O-$, $-N(R^{29})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{30})C(O)-$, $-C(O)N(R^{31})-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^{32})-$ or $-N(R^{33})SO_2-$; wherein R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} and R^{33} are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

R^{27} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphonamoyl, *N*-ethylsulphonamoyl, *N,N*-dimethylsulphonamoyl, *N,N*-diethylsulphonamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphonamoyl; and

R^{28} is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

R^1 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and carbocyclyl.

R^1 is selected from methyl, isopropoxy and cyclopropyl.

R^2 is hydrogen.

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and carbocyclyl.

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, methyl, isopropoxy and cyclopropyl.

X^1 is $=CR^{10}-$ and X^2 and X^3 are independently selected from $-N=$.

X^1 and X^2 are independently selected from $=CR^{10}-$ and X^3 is $-N=$.

X^1 and X^3 are independently selected from $=CR^{10}-$ and X^2 is $-N=$.

X^1 , X^2 and X^3 are independently selected from $=CR^{10}-$.

X^1 , X^2 and X^3 are selected from $-N=$.

R^3 is selected from hydrogen, cyano, carbamoyl, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxycarbonyl; wherein R^3 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^{13} is hydroxy.

R^3 is selected from hydrogen, cyano, carbamoyl, methyl and methoxycarbonyl;
wherein R^3 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^{13} is hydroxy.

R^3 is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl wherein R^3 may be optionally substituted
5 on carbon by one or more R^{13} ; wherein:

R^{13} is hydroxy.

R^3 is selected from hydrogen, cyano, carbamoyl, methyl, hydroxymethyl and
methoxycarbonyl.

R^3 is selected from hydrogen, methyl and hydroxymethyl.

10 R^3 and R^{10} are independently selected from hydrogen, halo, cyano, carbamoyl,
 C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxycarbonyl; wherein R^3 and R^{10} independently of each other may be
optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^{13} is selected from hydroxy, amino and C_{1-6} alkanoylamino.

R^3 and R^{10} are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano,
15 carbamoyl, methyl and ethoxycarbonyl; wherein R^3 and R^{10} independently of each other may
be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^{13} is selected from hydroxy, amino and acetylamino.

R^3 and R^{10} are independently selected from hydrogen, halo, cyano, carbamoyl,
 C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxycarbonyl; wherein R^3 and R^{10} independently of each other may be
20 optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ; wherein:

R^{13} is hydroxy.

R^3 and R^{10} are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano,
carbamoyl, methyl, aminomethyl, acetylaminoethyl, hydroxymethyl and ethoxycarbonyl.

R^3 and R^{10} are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano,
25 carbamoyl, methyl, hydroxymethyl and ethoxycarbonyl.

R^{10} is selected from hydrogen, halo, cyano, carbamoyl and C_{1-6} alkyl; wherein R^{10} may
be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^{13} is selected from amino and C_{1-6} alkanoylamino.

R^{10} is selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano, carbamoyl and methyl; wherein
30 R^{10} may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^{13} is selected from amino and acetylamino.

R^{10} is selected from hydrogen, halo, cyano, carbamoyl and C_{1-6} alkoxycarbonyl.

R^{10} is selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano, carbamoyl, methyl, aminomethyl and acetaminomethyl.

R^{10} is selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano, carbamoyl and ethoxycarbonyl.

R^4 is hydrogen.

5 R^4 is optionally substituted C_{1-6} alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more R^{15} .

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^5 and R^6 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ; wherein:

10 R^{16} is hydroxy.

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, methyl, ethyl or hydroxymethyl.

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, methyl or hydroxymethyl.

R^5 is selected from hydrogen, methyl, ethyl or hydroxymethyl.

R^5 is selected from hydrogen, methyl or hydroxymethyl.

15 R^6 is selected from hydrogen or hydroxymethyl.

R^6 is hydrogen.

A is a direct bond.

A is C_{1-2} alkylene; wherein said C_{1-2} alkylene may be optionally substituted by one or more R^{18} .

20 A is a direct bond or C_{1-2} alkylene; wherein said C_{1-2} alkylene may be optionally substituted by one or more R^{18} ; wherein

R^{18} is hydroxy.

A is a direct bond or methylene; wherein said C_{1-2} alkylene may be optionally substituted by one or more R^{18} ; wherein

25 R^{18} is hydroxy.

A is a direct bond, methylene or hydroxymethylene.

Ring C is heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{19} .

Ring C is carbocyclyl.

30 Ring C is carbocyclyl or heterocyclyl.

Ring C is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 1,3-benzodioxolyl or 1H-indolyl.

Ring C is phenyl, pyridyl, 1,3-benzodioxolyl or 1H-indolyl.

Ring C is phenyl, pyrid-2-yl, pyrimidin-2-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or 1H-indol-3-yl.

Ring C is phenyl, pyrid-2-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or 1H-indol-3-yl.

Ring C is phenyl.

Ring C is pyridyl.

Ring C is pyrid-2-yl.

5 Ring C is pyrimidinyl.

Ring C is pyrimidin-2-yl.

R^7 is selected from halo and C_{1-6} alkyl; wherein R^7 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{20} ; wherein

R^{20} is halo.

10 R^7 is selected from fluoro and methyl; wherein R^7 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{20} ; wherein

R^{20} is fluoro.

R^7 is halo.

R^7 is trifluoromethyl and fluoro.

15 R^7 is fluoro.

n is 0, 1 or 2; wherein the values of R^7 may be the same or different.

n is 0 or 1.

n is 1.

20 Ring C, R^7 and n together form 4-fluorophenyl, 5-fluoropyrid-2-yl or 5-fluoropyrimidin-2-yl.

Ring C, R^7 and n together form 4-fluorophenyl.

Ring C, R^7 and n together form 5-fluoropyrid-2-yl.

Ring C, R^7 and n together form 5-fluoropyrimidin-2-yl.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula

25 (I) (as depicted herein above) wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and carbocyclyl;

X^1 , X^2 and X^3 are independently =N- or =CR¹⁰-;

R^3 and R^{10} are independently selected from hydrogen, halo, cyano, carbamoyl,

30 C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxycarbonyl; wherein R^3 and R^{10} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^4 is hydrogen;

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^5 and R^6 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ;

A is a direct bond or C_{1-2} alkylene; wherein said C_{1-2} alkylene may be optionally substituted by one or more R^{18} ;

5 Ring C is carbocyclyl or heterocyclyl;

R^7 is selected from halo and C_{1-6} alkyl; wherein R^7 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{20} ;

n is 0, 1 or 2; wherein the values of R^7 may be the same or different;

R^{13} is selected from hydroxy, amino and C_{1-6} alkanoylamino;

10 R^{16} is hydroxy;

R^{18} is hydroxy;

R^{20} is halo;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula

15 (I) (as depicted herein above) wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and carbocyclyl;

X^1 , X^2 and X^3 are independently =N- or =CR¹⁰-;

20 R^3 and R^{10} are independently selected from hydrogen, halo, cyano, carbamoyl, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxycarbonyl; wherein R^3 and R^{10} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^4 is hydrogen;

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^5 and R^6 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ;

25 A is a direct bond;

Ring C is carbocyclyl;

R^7 is halo;

n is 1;

R^{13} is hydroxy; and

30 R^{16} is hydroxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula

(I) (as depicted herein above) wherein:

R^1 is selected from methyl, isopropoxy and cyclopropyl;

R^2 is hydrogen;

X^1 , X^2 and X^3 are independently =N- or =CR¹⁰-;

R^3 is selected from hydrogen, cyano, carbamoyl, methyl, hydroxymethyl and
5 methoxycarbonyl;

R^{10} is selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano, carbamoyl, methyl, aminomethyl
and acetylaminomethyl;

R^4 is hydrogen;

R^5 is selected from hydrogen, methyl, ethyl or hydroxymethyl;

10 R^6 is selected from hydrogen or hydroxymethyl;

A is a direct bond, methylene or hydroxymethylene;

Ring C is phenyl, pyrid-2-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or 1H-indol-3-yl;

R^7 is trifluoromethyl and fluoro;

n is 0, 1 or 2; wherein the values of R^7 may be the same or different;

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula
(I) (as depicted herein above) wherein:

R^1 is selected from methyl, isopropoxy and cyclopropyl;

R^2 is hydrogen;

20 X^1 , X^2 and X^3 are independently =N- or =CR¹⁰-;

R^3 is selected from hydrogen, methyl and hydroxymethyl;

R^4 is hydrogen;

R^5 is selected from hydrogen, methyl or hydroxymethyl;

R^6 is selected from hydrogen or hydroxymethyl;

25 A is a direct bond;

Ring C is phenyl;

R^7 is fluoro;

n is 1; and

R^{10} is selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano, carbamoyl and ethoxycarbonyl;

30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one
of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

YK 18/19

In a further aspect of the invention there is provided Examples 1, 3, 8, 13, 21, 22, 23, 24, 27 or 43 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

5 In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the inhibition of Trk activity.

10 In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of cancer.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer in a warm-blooded animal such as man.

15 In an additional embodiment the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of cancers (solid tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular

20 diseases with retinal vessel proliferation in a warm-blooded animal such as man.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect.

25 In an additional embodiment the present invention provides a method of inhibiting Trk activity comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a method for the treatment of cancer comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 In an additional embodiment the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of cancer comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25/1920

In an additional embodiment the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of cancers (solid tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation in a warm-blooded animal such as man comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a method of producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the inhibition of Trk activity.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the treatment of cancer.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the treatment or prophylaxis of cancer.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the treatment or prophylaxis of cancers (solid tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune

2006 28 21

diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the inhibition of Trk activity.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prophylaxis of cancer.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer in a warm-blooded animal such as man.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prophylaxis of cancers (solid tumours and leukaemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation in a warm-blooded animal such as man.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-proliferative effect.

In one embodiment where the inhibition of Trk activity is referred to particularly this refers to the inhibition of Trk A activity.

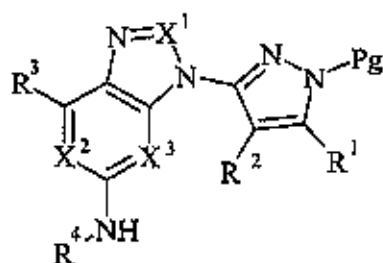
In another embodiment where the inhibition of Trk activity is referred to particularly this refers to the inhibition of Trk B activity.

Where the treatment (or prophylaxis) of cancer is referred to, particularly it refers to the treatment (or prophylaxis) of congenital fibrosarcoma, mesoblastic nephroma, mesothelioma, acute myeloblastic leukemia, acute lymphocytic leukemia, multiple myeloma, melanoma, oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewings sarcoma, neuroblastoma, Kaposi sarcoma, ovarian cancer, breast cancer including secretory

breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer including hormone refractory prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC), and small cell lung cancer (SCLC), gastric cancer, head and neck cancer, renal cancer, lymphoma, thyroid cancer including papillary thyroid cancer, mesothelioma, leukaemia, tumours of the central and peripheral nervous system, melanoma, fibrosarcoma including congenital fibrosarcoma and osteosarcoma. More particularly it refers to prostate cancer. In addition, more particularly it refers to SCLC, NSCLC, colorectal cancer, ovarian cancer and / or breast cancer. In a further aspect it refers to hormone refractory prostate cancer.

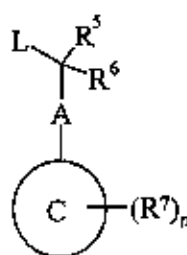
In a further aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

Process a) reaction of a compound of formula (II):



(II)

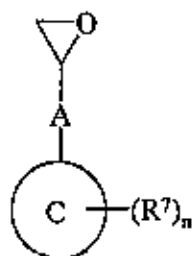
wherein Pg is a nitrogen protecting group; with a compound of formula (III):



(III)

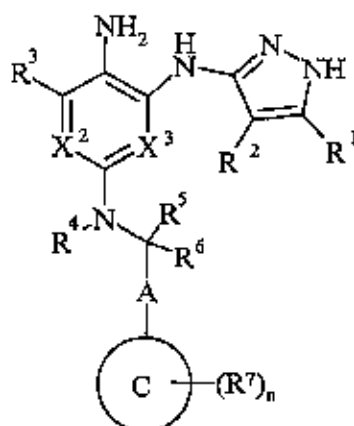
wherein L is a displaceable group;

Process b) for compounds of formula (I) wherein R⁵ is hydroxymethyl and R⁶ is hydrogen; reaction of a compound of formula (II) with an epoxide of formula (IV):



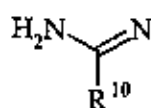
(IV)

Process c) for compounds of formula (I) wherein X^1 is $=CR^{10}$; reacting a compound of formula (V):



(V)

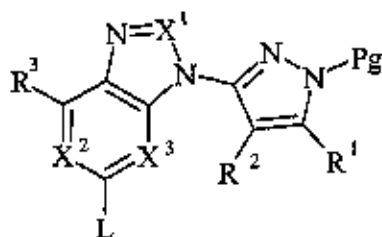
with a compound of formula (VI):



(VI)

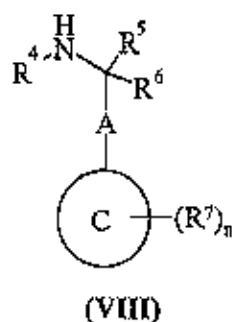
- 10 Process d) for compounds of formula (I) wherein X^1 is $=N-$; reacting a compound of formula (V) with aqueous $NaNO_2$ solution;

Process e) reacting a compound of formula (VII):



(VII)

wherein L is a displaceable group and Pg is a nitrogen protecting group; with an amine of formula (VIII):



5 and thereafter if necessary:

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

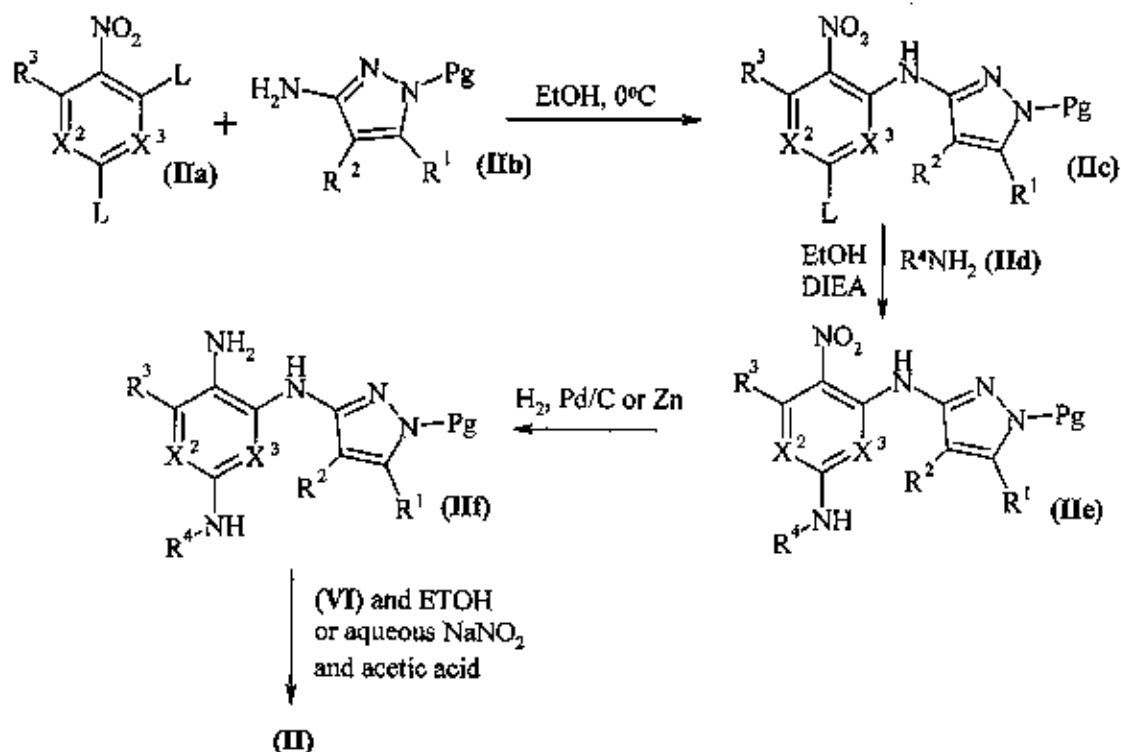
10 L is a displaceable group, suitable values for L are for example, a halo or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

Pg is a nitrogen protecting group. Suitable values for Pg are described herein below.

Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

15 *Process a)* Compounds of formula (II) and (III) may be reacted together under standard nucleophilic addition reactions for example in the presence of a suitable base such as potassium carbonate and a suitable solvent such as DMF and at a temperature in the range from 25 to 100°C.

Compounds of the formula (II) may be prepared according to *Scheme 1*:



Scheme 1

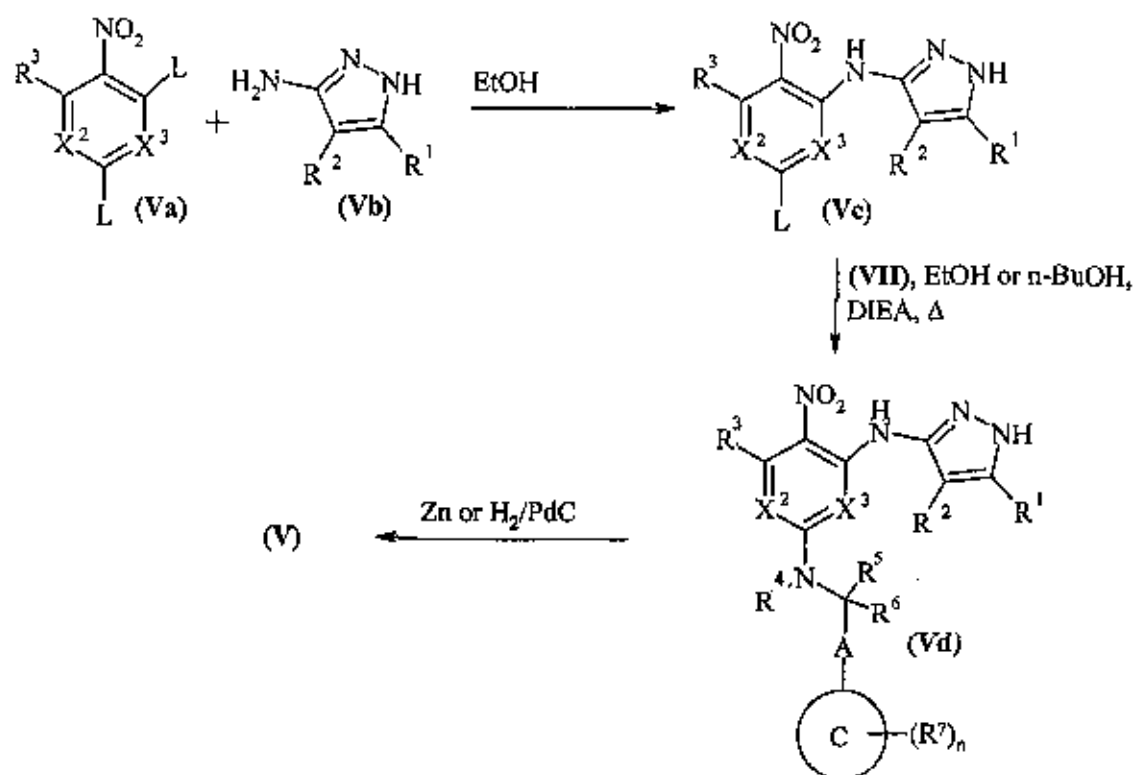
Compounds of formula (III), (IIa), (IIb) and (IIId) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process b) Compounds of formula (II) and (IV) may be reacted together under epoxide ring opening reaction conditions for example in the presence of a suitable catalyst such as LiClO₄, NaClO₄, Mg(ClO₄)₂ and a suitable solvent such as CH₃CN and at a temperature in the range from 25 to 80°C.

Compounds of formula (IV) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process c) Compounds of formula (V) and compounds of formula (VI) may be reacted together in a suitable solvent such as ethanol at reflux temperature.

Compounds (V) may be prepared according to Scheme 2:



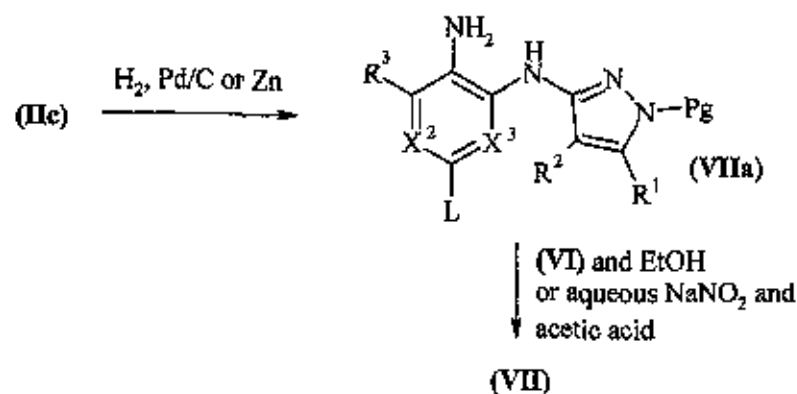
Scheme 2

Compounds of formula (Va), (Vb) and (VI) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process d) Compounds of formula (V) and an aqueous NaNO₂ solution may be reacted together in aqueous acetic acid.

Process e) Compounds of formula (VII) and (VIII) may be reacted together under the conditions listed in *Process a)*.

Compounds of formula (VII) may be prepared according to Scheme 3:



Scheme 3

Compounds of the formula (VIII) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Certain intermediates disclosed herein are novel as such they are provided as a further feature of the invention.

5 It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a
10 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
15 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 modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric
20 acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard
25 practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a
30 methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an

aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an

5 arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

10 A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with
15 a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis
20 with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, *for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid*, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using
25 conventional techniques well known in the chemical art.

Definitions

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. For example, "C₁₋₆alkyl" and "C₁₋₄alkyl" include methyl, ethyl, propyl,
30 isopropyl and *t*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight-chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched-chain version only. A similar convention applies to other radicals. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

Where optional substituents are chosen from "one or more" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

A "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-, and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolyl, thienyl, 1,3-benzodioxolyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, *N*-methylpyrrolyl, 4-pyridone, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide. Further examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, piperazinyl and pyrrolidinyl. In one aspect of the invention a "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, it may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides.

A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3-12 atoms; wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-. Particularly "carbocyclyl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Suitable values for "carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or 1-oxoindanyl.

The term "C_{m-n}" or "C_{m-n} group" used alone or as a prefix, refers to any group having m to n carbon atoms.

The term "optionally substituted" refers to either groups, structures, or molecules that are substituted and those that are not substituted.

An example of "C₁₋₆alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonyl" include C₁₋₄alkoxycarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkoxy" include C₁₋₄alkoxy, C₁₋₃alkoxy, methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₆alkoxyimino" include C₁₋₄alkoxyimino, C₁₋₃alkoxyimino, methoxyimino,

29 30

ethoxyimino and propoxyimino. Examples of "C₁₋₆alkanoylamino" include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2" include C₁₋₆alkylsulphonyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkylthio" include methylthio and ethylthio. Examples of

5 "C₁₋₆alkylsulphonylamino" include methylsulphonylamino and ethylsulphsulphonylamino. Examples of "C₁₋₆alkanoyl" include C₁₋₆alkanoyl, propionyl and acetyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of "N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino" include di-N-methylamino, di-(N-ethyl)amino and N-ethyl-N-methylamino. Examples of "C₂₋₆alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of

10 of "C₂₋₆alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" are N-(methyl)sulphamoyl and N-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl" are N,N-(dimethyl)sulphamoyl and N-(methyl)-N-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl" are N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of

15 "N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" are N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl.

"RT" or "rt" means room temperature.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for

20 example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an

25 organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

It should be noted that the compounds claimed in this invention are capable of existing in different resonance structures and thus the compounds claimed herein include all possible

30 resonance structures, for example optical isomers, diastereoisomers and geometric isomers and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I).

It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms.

Formulations

5 Compounds of the present invention may be administered orally, parenteral, buccal, vaginal, rectal, inhalation, insufflation, sublingually, intramuscularly, subcutaneously, topically, intranasally, intraperitoneally, intrathoracically, intravenously, epidurally, intrathecally, intracerebroventricularly and by injection into the joints.

10 The dosage will depend on the route of administration, the severity of the disease, age and weight of the patient and other factors normally considered by the attending physician, when determining the individual regimen and dosage level as the most appropriate for a particular patient.

An effective amount of a compound of the present invention for use in therapy of cancer is an amount sufficient to symptomatically relieve in a warm-blooded animal,
15 particularly a human the symptoms of cancer, to slow the progression of cancer, or to reduce in patients with symptoms of cancer the risk of getting worse.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets, and
20 suppositories.

A solid carrier can be one or more substance, which may also act as diluents, flavoring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, or tablet disintegrating agents; it can also be an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid, which is in a mixture with the finely
25 divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

For preparing suppository compositions, a low-melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides and cocoa butter is first melted and the active ingredient is dispersed therein
30 by, for example, stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds and allowed to cool and solidify.

32

Suitable carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin, starch, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, a low-melting wax, cocoa butter, and the like.

Some of the compounds of the present invention are capable of forming salts with various inorganic and organic acids and bases and such salts are also within the scope of this invention. Examples of such acid addition salts include acetate, adipate, ascorbate, benzoate, benzenesulfonate, bicarbonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, choline, citrate, cyclohexyl sulfamate, diethylenediamine, ethanesulfonate, fumarate, glutamate, glycolate, hemisulfate, 2-hydroxyethylsulfonate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydroxymaleate, lactate, malate, maleate, methanesulfonate, meglumine, 2-naphthalenesulfonate, nitrate, oxalate, pamoate, persulfate, phenylacetate, phosphate, diphosphate, picrate, pivalate, propionate, quinate, salicylate, stearate, succinate, sulfamate, sulfanilate, sulfate, tartrate, tosylate (p-toluenesulfonate), trifluoroacetate, and undecanoate. Base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium and potassium salts, alkaline earth metal salts such as aluminum, calcium and magnesium salts, salts with organic bases such as dicyclohexylamine salts, N-methyl-D-glucamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine, ornithine, and so forth. Also, basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as: lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl halides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl; diamyl sulfates; long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl halides; aralkyl halides like benzyl bromide and others. Non-toxic physiologically-acceptable salts are preferred, although other salts are also useful, such as in isolating or purifying the product.

The salts may be formed by conventional means, such as by reacting the free base form of the product with one or more equivalents of the appropriate acid in a solvent or medium in which the salt is insoluble, or in a solvent such as water, which is removed *in vacuo* or by freeze drying or by exchanging the anions of an existing salt for another anion on a suitable ion-exchange resin.

In order to use a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the therapeutic treatment (including prophylactic treatment) of mammals including humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

In addition to the compounds of the present invention, the pharmaceutical composition of this invention may also contain, or be co-administered (simultaneously or sequentially)

77 32 3

with, one or more pharmacological agents of value in treating one or more disease conditions referred to herein.

The term composition is intended to include the formulation of the active component or a pharmaceutically acceptable salt with a pharmaceutically acceptable carrier. For example
5 this invention may be formulated by means known in the art into the form of, for example, tablets, capsules, aqueous or oily solutions, suspensions, emulsions, creams, ointments, gels, nasal sprays, suppositories, finely divided powders or aerosols or nebulisers for inhalation, and for parenteral use (including intravenous, intramuscular or infusion) sterile aqueous or oily solutions or suspensions or sterile emulsions.

10 Liquid form compositions include solutions, suspensions, and emulsions. Sterile water or water-propylene glycol solutions of the active compounds may be mentioned as an example of liquid preparations suitable for parenteral administration. Liquid compositions can also be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. Aqueous solutions for oral administration can be prepared by dissolving the active component in water and adding
15 suitable colorants, flavoring agents, stabilizers, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water together with a viscous material such as natural synthetic gums, resins, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, and other suspending agents known to the pharmaceutical formulation art.

20 The pharmaceutical compositions can be in unit dosage form. In such form, the composition is divided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of the preparations, for example, packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. The unit dosage form can also be a capsule, cachet, or tablet itself, or it can
25 be the appropriate number of any of these packaged forms.

Combinations

The anti-cancer treatment defined herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of
30 anti-tumour agents:

(i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for

example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca

5 alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example

10 fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuporelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;

15 (iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

(iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody

20 trastuzumab [HerceptinTM] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]) , farnesyl

transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as

N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine

25 (erlotinib, OSI-774) and

6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial

30 growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [AvastinTM], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and

compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin);

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO

5 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug
10 therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy;

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such
15 as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies; and

(x) other treatment regimes including: dexamethasone, proteasome inhibitors (including
20 bortezomib), isotretinoin (13-cis retinoic acid), thalidomide, revemid, Rituxamab, ALIMTA, Cephalon's kinase inhibitors CEP-701 and CEP-2563, anti-Trk or anti-NGF monoclonal antibodies, targeted radiation therapy with ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG), anti-G(D2) monoclonal antibody therapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) following chemotherapy.

25 Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof, within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

30 Synthesis

The compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the present invention can be prepared in a number of ways well known to one skilled in the art of organic synthesis. The compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the present invention can be

36

synthesized using the methods described below, together with synthetic methods known in the art of synthetic organic chemistry, or variations thereon as appreciated by those skilled in the art. Such methods include, but are not limited to, those described below. All references cited herein are hereby incorporated in their entirety by reference.

- 5 The novel compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of this invention may be prepared using the reactions and techniques described herein. The reactions are performed in solvents appropriate to the reagents and materials employed and are suitable for the transformations being effected. Also, in the description of the synthetic methods described below, it is to be understood that all proposed reaction conditions, including choice of solvent, reaction atmosphere, reaction temperature, duration of the experiment and workup
- 10 procedures, are chosen to be the conditions standard for that reaction, which should be readily recognized by one skilled in the art. It is understood by one skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on various portions of the molecule must be compatible with the reagents and reactions proposed. Such restrictions to the substituents, which are compatible with the reaction conditions, will be readily apparent to one skilled in
- 15 the art and alternate methods must then be used.

Examples

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

- 20 (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations are carried out at room temperature or ambient temperature, that is, in a range of 18-25 °C;
- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulfate; evaporation of organic solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (4.5 – 30 mmHg) with a bath temperature of up to 60 °C;
- 25 (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 or liquid chromatography/mass spectroscopy (LC/MS) and reaction times are given for illustration only;
- 30 (v) final products have satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectra 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 part per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz in DMSO-d₆ unless otherwise stated;
- (viii) chemical symbols have their usual meanings;
- (ix) solvent ratio was given in volume : volume (v/v) terms.
- (x) the following abbreviations have been used:

10	EtOAc	ethyl acetate;
	EtOH	ethanol;
	THF	tetrahydrofuran;
	DIEA	diisopropylethylamine
	MeOH	methanol; and
15	DCM	dichloromethane.

Example 1

(2R)-2-[9-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-methyl-9H-purin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol

20 A mixture of (R)-2-[5-amino-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Method 40; 0.3 g, 0.8 mmol) and formamidine acetate (0.2 g, 1.6 mmol) in EtOH (8 ml) was heated to reflux for 12 hours. The reaction was then concentrated, dissolved in DCM (50 ml), and washed with saturated NaHCO₃ solution (50 ml). The organic layer was then dried, filtered, and concentrated. The

25 resulting solid was purified by column chromatography (DCM : MeOH = 20 : 1) to give the title compound (0.11 g, 35%). NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.32 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H). MS: Calcd.: 393; Found: [M+H]⁺ 394.

Examples 2-8

Following a similar procedure to Example 1, the following compounds were synthesized from a suitable amino-pyrimidine by treatment with formamidine acetate (or acetamidine hydrochloride for Example 6).

Ex	Compound	NMR	SM
2	9-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-9H-purin-2-amine	0.77 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 6.30 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.73 (s, 1H)	Method 41
3	(2R)-2-[[9-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	0.77 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.73 (s, 1H)	Method 42
4	9-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-9H-purin-2-amine	0.71 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)	Method 43
5	9-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-9H-purin-2-amine	0.75 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.73 (s, 1H)	Method 44
6	9-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-8-methyl-9H-purin-2-amine	(CDCl ₃): 0.71 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 11.74 (br s, 1H)	Method 41
7	(2R)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(9-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-9H-purin-2-ylamino)ethanol	(400 MHz) 12.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (b, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.38 (b, 1H), 4.93 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). MS: Calcd.: 353; Found: [M+H] ⁺ 354.	Method 45
8	N-[(S)-1-(4-Fluorophenyl)ethyl]-9-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-9H-purin-2-amine	(400 MHz) 12.57 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (b, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.05 (b, 1H), 5.10 (b, 1H), 4.53 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 and 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS: Calcd.: 381; Found: [M+H] ⁺ 382.	Method 46

Example 9

(2R)-2-[3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-methyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol

- To a solution of (R)-2-[5-amino-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Method 40; 0.18 g, 0.47 mmol) in aqueous acetic acid (5%, 3 ml) was added dropwise the aqueous solution of NaNO₂ (0.032 g, 0.47 mmol, 1 ml H₂O) at 25 °C. The reaction was allowed to stir for an additional 5 minutes, treated with water (10 ml), and extracted with DCM (3 x 25 ml). The organic layer was washed with saturated NaHCO₃ solution (50 ml), dried, filtered, and concentrated. The resulting solid was purified by column chromatography (DCM : MeOH = 30 : 1) to give the title compound (0.15 g, 81%). NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.46-7.42 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.11-1.08 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H). MS: Calcd.: 394; Found: [M+H]⁺ 395.

Example 10

3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amine

- To a solution of (S)-N⁴-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N²-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4,5-triamine (Method 8; 0.04 g, 0.1 mmol) in aqueous acetic acid (5%, 3 ml) was slowly added an aqueous NaNO₂ solution (0.008 g, 0.1 mmol, 1 ml H₂O). The reaction was allowed to stir for an additional 5 minutes, treated with water (10 ml), and extracted with DCM (3 x 25 ml). The combined organic layer was washed with saturated NaHCO₃ solution (50 ml), dried, filtered, and concentrated. The resulting solid was purified by column chromatography (DCM : MeOH = 15 : 1) to give the title compound (0.015 g, 40%). NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.05 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H). MS: Calcd.: 364; Found: [M+H]⁺ 365.

Example 11

- Ethyl 9-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-9H-purine-6-carboxylate

A mixture of (S)-ethyl 5-amino-6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)ethylamino]pyrimidine-4-carboxylate (Method 47; 0.6 g, 1.4 mmol) and

40
90

formamidine acetate (0.32 g, 3.1 mmol) in EtOH (20 ml) was heated to reflux for 12 hours. The reaction was then concentrated, and the resulting residue was dissolved in EtOAc (50 ml) and washed with saturated NaHCO₃ solution (50 ml). The organic layer was dried, filtered, and concentrated. The resulting solid was purified by column chromatography (DCM : MeOH = 20 : 1) to give the title compound (0.058 g, 8%). NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). MS: Calcd.: 435; Found: [M+H]⁺ 436.

10 **Example 12**

[9-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-9*H*-purin-6-yl]methanol

A solution of ethyl 9-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-9*H*-purine-6-carboxylate (Example 11; 0.03 g, 0.069 mmol) in THF (3 ml) was cooled to 0 °C. To which was slowly added lithium aluminium hydride (1.0 M in THF, 0.076 ml, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, at which point sodium sulfate decahydrate was added until bubbling stopped. The reaction was then filtered through a plug of celite, washed with THF (3 x 30 ml), and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography (DCM : MeOH = 15 : 1) to give the title compound (0.09 g, 33%). NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.27 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H). MS: Calcd.: 393; Found: [M+H]⁺ 394.

25 **Example 13**

3-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine

A mixture of (*S*)-*N*²-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*⁶-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyridine-2,3,6-triamine (Method 48; 0.240 g, 0.68 mmol) and formamidine acetate (0.113 g, 1.09 mmol) in EtOH (5 ml) was heated at reflux for 2 hours. After cooling to 25 °C, the reaction mixture was treated with saturated NaHCO₃ solution (10 ml) and EtOAc (30 ml). The organic layer was separated, washed with brine (10 ml), and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was

purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 3) to give the title compound as an off-white solid (0.144 g, 58%). NMR (400 MHz) 12.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 2H). MS: Calcd.: 362; Found: $[M+H]^+$ 363.

Examples 14-26

Following a similar procedure to Example 13, the following compounds were synthesized from a suitable amino-pyridine followed by treatment with formamidine acetate.

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
14	N-(4-Fluorobenzyl)-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine	NMR (400 MHz) 12.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.68 (m, 2H). MS: Calcd.: 348; Found: $[M+H]^+$ 349.	Method 49
15	(2R)-2-[3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.70-0.80 (m, 2H). MS: Calcd.: 378; Found: $[M+H]^+$ 379	Method 50
16	2-[3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)propane-1,3-diol	(400 MHz) 12.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.86 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.60 (m, 2H). MS: Calcd.: 408; Found: $[M+H]^+$ 409	Method 51

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
17	6-Chloro-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine	(400 MHz) 12.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 5.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.70-0.80 (m, 2H). MS: Calcd.: 396; Found: [M+H] ⁺ 397.	Method 52
18	N-(4-Fluorobenzyl)-6-chloro-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine	(400 MHz) 12.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.65 (m, 2H). MS: Calcd.: 382; Found: [M+H] ⁺ 383.	Method 53
19	(2R)-2-[6-Chloro-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.70-0.80 (m, 2H). MS: Calcd.: 412; Found: [M+H] ⁺ 413.	Method 54
20	(2R)-2-[6-Chloro-3-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.67-3.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). MS: Calcd.: 386; Found: [M+H] ⁺ 387.	Method 55

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
21	3-(5-Isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(pyridin-2-yl)ethyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-amine	(400 MHz) 12.38 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H). MS: Calcd.: 363; Found: [M+H] ⁺ 364.	Method 56
22	<i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(4-Fluorophenyl)ethyl)-3-(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-amine	(400 MHz) 12.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). MS: Calcd.: 380; Found: [M+H] ⁺ 381.	Method 57
23	(2 <i>R</i>)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(3-(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-ylamino)ethanol	(400 MHz) 12.43 (b, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.00 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). MS: Calcd.: 396; Found: [M+H] ⁺ 397.	Method 58
24	6-Chloro- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-3-(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-amine	(400 MHz) 12.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.41 and 1.34 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS: Calcd.: 414; Found: [M+H] ⁺ 415.	Method 59

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
25	3-(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(pyridin-2-yl)ethyl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-amine	(400 MHz) 12.56 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.81-0.70 (m, 2H). MS: Calcd.: 345; Found: [M+H] ⁺ 346.	Method 60
26	(2 <i>R</i>)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(3-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-5-ylamino)ethanol	(400 MHz) 12.53 (b, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.96 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H). MS: Calcd.: 352; Found: [M+H] ⁺ 353.	Method 61

Example 27

3-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-amine

- 5 A mixture of (*S*)-*N*³-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]benzene-1,3,4-triamine (Method 62; 0.395 g, 1.12 mmol) and formamidine acetate (0.234 g, 2.25 mmol) in EtOH (5 ml) was heated at reflux for 2 hrs. After cooling to 25 °C, the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate solution (10 ml) and EtOAc (30 ml). The organic layer was separated, washed with brine (10 ml), and
- 10 dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EtOAc) to give the title compound as an off-white solid (0.205 g, 50%). NMR (400 MHz) 12.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS:
- 15 Calcd.: 361; Found: [M+H]⁺ 362.

Examples 28-32

Following a similar procedure to Example 27, the following compounds were synthesized from a suitable aminobenzene by treatment with formamidine acetate.

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
28	(2R)-2-[3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-benzo[d]imidazol-5-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.65 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calcd.: 377; Found: [M+H] ⁺ 378.	Method 63
29	N-(4-Fluorobenzyl)-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-benzo[d]imidazol-5-amine	(400 MHz) 12.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.28 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.96 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). MS: Calcd.: 347; Found: [M+H] ⁺ 348.	Method 64
30	N-[(S)-1-(4-Fluorophenyl)ethyl]-3-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-3H-benzo[d]imidazol-5-amine	(400 MHz) 12.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36 (m, 6H). MS: Calcd.: 379; Found: [M+H] ⁺ 380.	Method 65
31	3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((S)-1-(pyridin-2-yl)ethyl)-3H-benzo[d]imidazol-5-amine	(400 MHz) 12.68 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calcd.: 344; Found: [M+H] ⁺ 345.	Method 67

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
32	(2 <i>R</i>)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(3-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-ylamino)ethanol	(400 MHz) 12.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.96 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.61 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H). MS: Calcd.: 351; Found: [M+H] ⁺ 352.	Method 68

Example 331-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrile

- 5 A mixture of (*S*)-5-amino-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)ethylamino]benzonitrile (Method 69; 3.85 g, 10.2 mmol) and formamidine acetate (2.13 g, 20.5 mmol) in EtOH (50 ml) was heated at reflux for 2 hrs. After cooling, the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate solution (10 ml) and EtOAc (30 ml). The organic layer was separated, washed with brine (10 ml), and dried over Na₂SO₄.
- 10 The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EtOAc : MeOH = 30 : 1) to give the title compound as an off-white solid (3.23 g, 82%). NMR (400 MHz) 12.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calcd.: 386; Found: [M+H]⁺ 387.

Example 341-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamide

- 15 1-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrile (Example 33; 0.30 g, 0.77 mmol) was dissolved in MeOH (10 ml), followed by addition of 25% aqueous KOH solution (0.87 ml, 3.88 mol) and 15 drops of 30% H₂O₂ solution. The reaction was heated at 75 °C for 48 hours. After cooling, the reaction was diluted with H₂O (5 ml). The resulted solid was collected by filtration and dried under vacuum to give the title compound (0.137 g, 44%) as a white solid. NMR (400 MHz)
- 20 12.70 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.42 (m, 2H),
- 25

7.24 (br, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS: Calcd.: 404; Found: $[M+H]^+$ 405.

Example 35

5 Following a similar procedure to Example 33, the following compounds were synthesized from a suitable aminobenzene by treatment with formamidine acetate.

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
35	1-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[(R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethylamino]-1H-benzo[d]imidazole-5-carbonitrile	(400 MHz) 12.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS: Calcd.: 402; Found: $[M+H]^+$ 403.	Method 70

Example 36

3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3H-benzo[d]imidazol-5-amine

10 A mixture of (*S*)-*N*³-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluoro-*N*¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]benzene-1,3,4-triamine (Method 71; 0.370 g, 1.00 mmol) and formamidine acetate (0.209 g, 2.00 mmol) in EtOH (10 ml) was heated at reflux for 1 hour. After cooling, the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate solution (5
15 ml) and EtOAc (15 ml). The organic layer was separated, washed with brine (3 ml), and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the title compound as an off-white solid (0.125 g, 33%). NMR (400 MHz) 12.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.68 (d, $J =$
20 7.2 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (m, 2H), 0.77 (m, 2H). MS: Calcd.: 379; Found: $[M+H]^+$ 380.

Example 37

25 Following a similar procedure to Example 36, the following compound was synthesized from a suitable aminobenzene by treatment with formamidine acetate.

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
37	(2R)-2-[3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-fluoro-3H-benzo[d]imidazol-5-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.51 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.77 (m, 2H). MS: Calcd.: 395; Found: $[M+H]^+$ 396.	Method 72

Example 38**3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-fluoro-N'-[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3H-benzo[d]imidazol-5-amine**

- 5 A mixture of (S)-N³-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-fluoro-N'-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]benzene-1,3,4-triamine (Method 73; 0.302 g, 0.816 mmol) and formamidine acetate (0.170 g, 1.63 mmol) in EtOH (10 ml) was heated at reflux for 1 hr. After cooling, the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate solution (5 ml) and EtOAc (15 ml). The organic layer was separated, washed with brine (3 ml), and dried
- 10 over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the title compound as an off-white solid (0.170 g, 55%). NMR (400 MHz) 12.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m,
- 15 2H). MS: Calcd.: 379; Found: $[M+H]^+$ 380.

Example 39

Following a similar procedure to Example 38, the following compounds were synthesized from a suitable aminobenzene by treatment with formamidine acetate.

Ex.	Compound	NMR/MS	SM
39	(2R)-2-[3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-fluoro-3H-benzo[d]imidazol-5-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.69 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.70 (br, 1H), 5.18 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS: Calcd.: 395; Found: [M+H] ⁺ 396.	Method 74

Example 40

1-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-amine

- 5 A mixture of (S)-N⁴-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N²-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)pyridine-2,4,5-triamine (Method 88, 0.15 g, 0.43 mmol) and formamidine acetate (0.089 g, 0.85 mmol) in EtOH (5 ml) was heated at reflux for 2 hours. After cooling to 25 °C, the reaction mixture was treated with saturated NaHCO₃ solution (10 ml) and EtOAc (30 ml). The organic layer was separated, washed with brine (10 ml), and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by
- 10 column chromatography (EtOAc-MeOH = 40 : 1) to give the title compound as an off-white solid (0.092 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz) 12.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calcd.: 362;
- 15 Found: [M+H]⁺ 363.

Example 41

(2R)-2-(1-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol

- 20 A mixture of (R)-2-(5-amino-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Method 93, 0.14 g, 0.38 mmol) and formamidine acetate (0.079 g, 0.76 mmol) in EtOH (5 ml) was heated at reflux for 2 hours. After cooling to 25 °C, the reaction mixture was treated with saturated NaHCO₃ solution (10 ml) and EtOAc (30 ml). The organic layer was separated, washed with brine (10 ml), and dried over sodium sulfate.
- 25 The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EtOAc-MeOH = 20 : 1) to give the title compound as an off-white solid

(0.22 g, 32%). ¹H NMR (400 MHz) 12.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.77 (m, 2H). MS: Calcd.: 378; Found: [M+H]⁺ 379.

5 Example 42

6-(Aminomethyl)-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-3H-benzo[d]imidazol-5-amine

To 1-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-((S)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrile (Example 33, 1.25 g, 3.2 mmol) and 10% palladium on carbon (0.69 g, 0.65 mmol) in MeOH (40 ml) was added 15 drops of conc. HCl. The reaction was charged 45 psi hydrogen and shook for 30 hours. The solvent was removed. The residue was dissolved in EtOAc (200 ml), washed with saturated sodium bicarbonate (50 ml) and dried over sodium sulfate. After removal of solvent, the residue was purified by reverse-phase column chromatography (5-50% CH₃CN in H₂O) to give the title compound as an off-white solid (0.81 g, 61%). ¹H NMR (400 MHz) 12.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calcd.: 390; Found: [M+H]⁺ 391.

20 Example 43

N-((1-(5-Cyclopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-6-((S)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)methyl)acetamide

A round bottom flask was charged with 6-(aminomethyl)-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-3H-benzo[d]imidazol-5-amine (Example 42; 0.10 g, 0.256 mmol) and acetic acid loaded TFP resin (1.0 mmol/g loading, 0.256 g, 0.256 mmol) in mixture of THF-DCM (1 : 1, 3 ml) at 0 °C. The resulting solution was stirred vigorously at 0 °C for 1 hour and filtered through a Jones tube. The resulting resin was washed with a THF-DCM solution (1 : 1, 3 x 5 ml). After removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (EtOAc-MeOH = 20 : 1) to give the title compound as an off-white solid (0.083 g, 75%). ¹H NMR (400 MHz) 12.67 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.93 (s, 3h), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calcd.: 432; Found: [M+H]⁺ 433.

Example 44**1-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-((S)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-1H-benzo[d]imidazole-4-carbonitrile**

The mixture of (S)-2-amino-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(1-(4-fluorophenyl)ethylamino)benzonitrile (Method 96, 3.95 g, 10 mmol) and formamidine acetate (2.2 g, 21 mmol) in EtOH (50 ml) was heated at reflux for 36 hours. After cooling, the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate solution (30 ml) and EtOAc (80 ml). The organic layer was separated, washed with brine (30 ml), and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EtOAc) to give the title compound as an off-white solid (1.05 g, 26%). ¹H NMR (400 MHz) 12.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). MS: Calcd.: 386; Found: [M+H]⁺ 387.

Example 45**1-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-((S)-1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-1H-benzo[d]imidazole-4-carboxamide**

The mixture of (S)-2-amino-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(1-(4-fluorophenyl)ethylamino)benzamide (Method 100, 3.95 g, 10 mmol) and formamidine acetate (2.2 g, 21 mmol) in EtOH (50 ml) was heated at reflux for 36 hours. After cooling, the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate solution (30 ml) and EtOAc (80 ml). The organic layer was separated, washed with brine (30 ml), and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EtOAc-MeOH = 30 : 1) to give the title compound as an off-white solid (0.45 g, 11%). ¹H NMR (400 MHz) 12.79 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calcd.: 404; Found: [M+H]⁺ 405.

Example 46

3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4,6-difluoro-N-((S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-3H-benzo[d]imidazol-5-amine

(S)-N³-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluoro-N¹-(1-(4-fluorophenyl)ethyl) benzene-1,3,4-triamine (Method 101, 0.278 g, 0.718 mmol) and formamidine acetate (0.149 g, 1.44 mmol) in EtOH (10 ml) was heated at reflux for 1 hour. Saturated sodium bicarbonate solution (5 ml) and EtOAc (15 ml) were added. The organic layer was separated, washed with brine (3 ml) and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (Hex- EtOAc = 1 : 1) to give the title compound as off white solid (0.120 g, 42%). ¹H NMR (400 MHz) 12.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.15 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.46 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.00 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calcd.: 397; Found: [M+H]⁺ 398.

Example 47

(2R)-2-(3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4,6-difluoro-3H-benzo[d]imidazol-5-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol

(R)-2-(4-Amino-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2,6-difluorophenylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Method 104, 0.230 g, 0.57 mmol) and formamidine acetate (0.119 g, 1.14 mmol) in EtOH (10 ml) was heated at reflux for 1 hour. Saturated sodium bicarbonate solution (5 ml) and EtOAc (15 ml) were added. The organic layer was separated, washed with brine (3 ml) and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (Hex- EtOAc = 1 : 1) to give the title compound as off white solid (0.070 g, 30%). ¹H NMR (400 MHz) 12.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.07 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.14 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS: Calcd.: 413; Found: [M+H]⁺ 414.

Example 48

N-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-3-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine

A mixture of 6-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (Method 77, 70 mg, 0.25 mmol), piperonylamine (54 mg, 0.36 mmol), saturated NaHCO₃ (0.5

ml), and anhydrous 1,4-dioxane (0.5 ml) was heated at 100 °C for 3 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature, and the solvents were evaporated in a Genevac. The resulting residue was treated with zinc dust (195 mg, 2.98 mmol), formic acid (140 µL, 3.71 mmol), and 1,4-dioxane (0.5 ml), and the resulting mixture was reheated to 100 °C. After 4 hours of heating, the reaction was allowed to cool and the volatile components were evaporated using a Genevac. The concentrated reaction mixture was treated with MeOH (1 ml), DCM (1 ml), and Na₂CO₃ (125 mg). This mixture was allowed to stir at room temperature for 45 minutes, at which point the entire mixture was loaded on top of a short column of silica gel (~3 cm long x 1.5 cm diameter). The column was flushed with MeOH (~15 ml), and the eluent was concentrated in a Genevac. The title compound was obtained from the residue by crystallization from CHCl₃/MeOH (7.2 mg). ¹H NMR (400 MHz) 0.65 - 0.76 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 5.94 (s, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 6.52 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 12.60 (s, 1 H). MS: Calcd.: 374; Found: [M+H]⁺ 375.

Examples 49-54

Following a similar procedure to Example 48, the following compounds were synthesized from a suitable pyridine.

Ex	Compound	NMR/MS	SM
49	3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine	¹ H NMR (400 MHz) 0.61 - 0.71 (m, 2 H) 0.96 (m, 2 H) 1.91 (m, 1 H) 4.61 (m, 2 H) 6.32 (s, 1 H) 6.57 (m, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 2 H) 7.67 (m, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 12.59 (s, 1 H). MS: Calcd.: 398; Found: [M+H] ⁺ 399.	Method 77
50	3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(3,4-difluorobenzyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine	¹ H NMR (400 MHz) 0.65 (m, 2 H) 0.94 - 1.04 (m, 2 H) 1.92 (m, 1 H) 4.48 (m, 2 H) 6.29 (s, 1 H) 6.55 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.46 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 12.60 (s, 1 H). MS: Calcd.: 366; Found: [M+H] ⁺ 367.	Method 77

Ex	Compound	NMR/MS	SM
51	3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((1S)-1-phenylpropyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine	¹ H NMR (400 MHz) 0.75 (m, 2 H) 0.92 (m, 3 H) 1.06 (m, 2 H) 1.72 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 4.74 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 6.58 (m, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 3 H) 7.34 - 7.41 (m, 12 H) 7.69 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H), 12.60 (s, 1H). MS: Calcd.: 358; Found: [M+H] ⁺ 359.	Method 77
52	3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine	¹ H NMR (400 MHz) 0.61 - 0.69 (m, 2 H) 0.84 - 0.94 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 3.00 (m, 2 H) 3.60 (s, 2 H) 6.48 (m, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.94 (m, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.33 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 8.22 s, 1 H) 10.82 (s, 1 H) 12.60 (s, 1 H). MS: Calcd.: 383; Found: [M+H] ⁺ 384.	Method 77
53	3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-pyridin-2-ylethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine	¹ H NMR (400 MHz) 0.73 (m, 2 H) 0.92 - 1.02 (m, 2 H) 1.97 (m, 1 H) 3.02 - 3.11 (m, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 2 H) 6.47 (m, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.94 - 7.03 (m, 1 H) 7.22 (m, 1 H) 7.29 (m, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 8.53 (m, 1 H) 12.64 (s, 1 H). MS: Calcd.: 345; Found: [M+H] ⁺ 346.	Method 77
54	2-([3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]amino)-1-phenylpropan-1-ol	¹ H NMR (400 MHz) 0.77 (m, 2 H) 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.03 (m, 2 H) 1.98 - 2.09 (m, 1 H) 4.20 (m, 1 H) 4.89 - 4.99 (m, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 6.57 (m, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 6.77 (m, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.33 (m, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 1 H) 7.72 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 12.69 (s, 1 H). MS: Calcd.: 374; Found: [M+H] ⁺ 375.	Method 77

Preparation of starting materials:**Method 1**

(R)-2-[4-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-methyl-5-nitropyrimidin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol

A solution of 2-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-methyl-5-nitropyrimidin-4-amine (Method 75; 1.0 g, 3.4 mmol), DIEA (0.57 g, 4.4 mmol), and (*R*)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol (0.58 g, 3.7 mmol) in *n*-BuOH (15 ml) was heated to 60 °C for 2 hours. The reaction was then cooled to 25 °C, concentrated, and treated with hexane. The resulting solid was collected by filtration to give the title compound (1.3 g, 93%). MS: Calcd.: 413; Found: $[M+H]^+$ 414.

Methods 2-7

Following a similar procedure to Method 1, the following compounds were synthesized from 2-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine (Method 76) or 2-chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine (Method 87) and the appropriate amine.

Meth	Product	NMR/MS	Amine
2	N^4 -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- N^2 -[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-nitro pyrimidine-2,4-diamine	0.62 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.40 (s, 1H). MS: Calcd.: 383; Found: $[M+H]^+$ 384.17	[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amine
3	(2 <i>R</i>)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	0.68 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 1.93 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 12.36 (br s, 1H). MS: Calcd.: 399; Found: $[M+H]^+$ 400.20	(2 <i>R</i>)-2-amino-2-(4-fluoro phenyl)ethanol

Meth	Product	NMR/MS	Amine
4	N^4 -(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)- N^2 -(4-fluorobenzyl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine	0.68 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 4.51 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), MS: Calcd.: 369; Found: $[M+H]^+$ 370.16	(4-fluorobenzyl)amine
5	N^4 -(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)- N^2 -[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine	0.63 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), MS: Calcd.: 383; Found: $[M+H]^+$ 384.23	[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amine
6	(R)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyrimidin-2-ylamino)ethanol	MS: Calcd.: 373; Found: $[M+H]^+$ 374	(R)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol
7	(S)- N^2 -(1-(4-Fluorophenyl)ethyl)- N^4 -(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine	(400 MHz) 12.23, 11.99 and 11.69 (s, 1H), 10.52, 10.48 and 10.37 (s, 1H), 9.15 and 9.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 5.99, 5.85 and 5.77 (s, 1H), 5.28, 5.18 and 5.08 (m, 1H), 4.70, 4.63 and 4.32 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34-1.23 (m, 6H). MS: Calcd.: 401; Found: $[M+H]^+$ 402.	(S)-1-(4-fluorophenyl)-ethylamine

Method 8

(S)- N^4 -(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)- N^2 -[1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4,5-triamine

- 5 To a suspension of (S)- N^4 -(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)- N^2 -[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (Method 9; 0.8 g, 2.0 mmol) and zinc dust

(0.7 g, 10.0 mmol) in MeOH : THF (1 : 1, 50 ml) was slowly added saturated NH₄Cl solution (10 ml) at 25 °C. After 3 hours, the reaction mixture was treated with saturated aqueous NH₄OAc solution (40 ml) and allowed to stir for 30 minutes. The reaction was then filtered through a plug of celite with EtOAc (100 ml), and the resulting aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 ml), dried, filtered, and concentrated to give the title compound (0.04 g, 5%). MS: Calcd.: 353; Found: [M+H]⁺ 354.

Method 9

(S)-N⁴-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N²-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine

A mixture of 2-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine (Method 76; 1.0 g, 3.6 mmol), (S)-1-(4-fluorophenyl)ethanamine (0.5 g, 3.6 mmol), and DIEA (0.6 g, 4.6 mmol) in *n*-BuOH (15 ml) was stirred at 25 °C for 1 hour and then concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (DCM : MeOH = 50 : 1) to give the title compound (0.8 g, 60%). MS: Calcd.: 383; Found: [M+H]⁺ 384.

Method 10

(S)-Ethyl 6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate

A solution of ethyl 2-chloro-6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyrimidine-4-carboxylate (Method 11; 1.0 g, 2.8 mmol) and (S)-1-(4-fluorophenyl)ethanamine (0.43 g, 3.1 mmol) in EtOH (20 ml) was stirred at 25 °C for 1 hour. The reaction was concentrated, treated with water (50 ml), extracted with DCM (3 x 50 ml), dried, filtered, and concentrated. The residue was then purified by column chromatography (DCM : MeOH = 50 : 1) to give the title compound (0.7 g, 53%). MS: Calcd.: 455; Found: [M+H]⁺ 456.

Method 11

Ethyl 2-Chloro-6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyrimidine-4-carboxylate

To a THF (20 ml) solution of ethyl 2,6-dichloro-5-nitropyrimidine-4-carboxylate (1.0 g, 3.80 mmol) was slowly added the 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (0.48g, 3.85 mmol) in THF (5 ml) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 10 minutes, treated with water (50

ml), and then extracted with DCM (3 x 50 ml), dried, filtered, and concentrated to give the title compound (1.2 g). MS: Calcd.: 352; Found: $[M+H]^+$ 353.

Method 12

5 (S)-N²-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N⁶-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine

A mixture of 6-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (Method 77; 0.30 g, 1.07 mmol), (S)-1-(4-fluoro-phenyl)ethylamine (0.23 g, 1.61 mmol), and DIEA (0.23 ml, 1.34 mmol) in *n*-BuOH (5 ml) was heated in a sealed tube at 165 °C for 18
10 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 1) to give the title compound as a yellow solid (0.41 g, 99%). NMR (400 MHz) 12.22 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). MS: Calcd.: 382;
15 Found: $[M+H]^+$ 383.

Methods 13-15

Following a similar procedure to Method 12, the following compounds were synthesized from 6-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine
20 (Method 77) and the appropriate amine.

Meth	Product	NMR/MS	Amine
13	N ⁶ -(4-Fluorobenzyl)-N ² -(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine	(400 MHz) 12.24 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.20 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 1.79 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.45 (m, 2H). MS: Calcd.: 368; Found: $[M+H]^+$ 369	(4-fluorobenzyl) amine

Meth	Product	NMR/MS	Amine
14	(R)-2-[6-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyridin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.21 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.66 (m, 2H). MS: Calcd.: 398; Found: [M+H] ⁺ 399.	(R)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol
15	2-[6-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyridin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)propane-1,3-diol	(400 MHz) 12.02 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.51 (m, 2H). MS: Calcd.: 428; Found: [M+H] ⁺ 429.	2-amino-2-(4-fluorophenyl)propane-1,3-diol

Method 16

(S)-3-Chloro-N⁶-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N²-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-5-nitropyridin-2,6-diamine

- 5 A mixture of 5,6-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2-amine (Method 79; 0.26 g, 0.83 mmol), (S)-1-(4-fluorophenyl)ethylamine (0.17 g, 1.25 mmol), and DIEA (0.22 ml, 1.25 mmol) in *n*-BuOH (5 ml) was heated in a sealed tube at 165 °C for 3 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 1) to give (S)-3-chloro-N⁶-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N²-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-5-nitropyridin-2,6-diamine as a yellow solid (0.34 g, 99%).
- 10 NMR (400 MHz) 12.29 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.61 (m, 2H). MS: Calcd.: 416; Found: [M+H]⁺ 417.

15 **Methods 17-25**

Following a similar procedure to Method 16, the following compounds were synthesized from the appropriate starting material and amine.

Meth	Product	NMR/MS	SM	Amine 2
17	N ² -(4-Fluorobenzyl)-3-chloro-N ⁶ -(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyridin-2,6-diamine	(400 MHz) 12.29 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (b, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.41 (m, 2H). MS: Calcd.: 402; Found: [M+H] ⁺ 403.	Method 79	(4-fluorophenyl)methanamine
18	(R)-2-[3-Chloro-6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyridin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.27 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.13 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.32-3.86 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.68 (m, 2H). MS: Calcd.: 432; Found: [M+H] ⁺ 433.	Method 80	5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine
19	(2R)-2-[(3-Chloro-6-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyridin-2-yl)amino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.23 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.12-5.26 (m, 1H), 5.13 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). MS: Calcd.: 406; Found: [M+H] ⁺ 407	Method 80	5-methyl-1H-pyrazol-3-amine

Meth	Product	NMR/MS	SM	Amine 2
20	(S)-N ² -(5-Isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitro-N ⁶ -(1-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridine-2,6-diamine	(400 MHz) 12.10, 12.05 and 11.84 (s, 1H), 10.96, 10.94 and 10.74 (s, 1H), 9.09, 8.88 and 8.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.56 and 8.53 (m, 1H), 8.15 and 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.28 and 6.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.99 and 5.83 (s, 1H), 5.78 and 5.77 (s, 1H), 5.35, 5.26 and 4.92 (m, 1H), 4.69, 4.68 and 4.50 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36 and 1.28 (m, 6H). MS: Calcd.: 383; Found: [M+H] ⁺ 384.	Method 95	(S)-1-(pyridin-2-yl)-ethylamine
21	(S)-N ⁶ -(1-(4-Fluorophenyl)ethyl)-N ² -(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine	(400 MHz) 12.09, 12.05 and 11.64 (s, 1H), 10.94, 10.87 and 10.72 (s, 1H), 8.98, 8.76 and 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 and 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.45, 7.39 and 7.34 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.24 and 6.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.03, 5.88 and 5.76 (s, 1H), 5.32, 5.21 and 4.89 (m, 1H), 4.71, 4.59 and 4.27 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.26 (m, 6H). MS: Calcd.: 400; Found: [M+H] ⁺ 401.	Method 95	(S)-1-(4-fluorophenyl)-ethylamine

Meth	Product	NMR/MS	SM	Amine 2
22	(<i>R</i>)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(6-(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyridin-2-ylamino)ethanol	(400 MHz) 12.12, 12.10 and 11.61 (s, 1H), 10.94, 10.87 and 10.74 (s, 1H), 9.05, 8.82 and 8.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.15 and 8.11 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.45, 7.38 and 7.32 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.32 and 6.07 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.90, 5.83 and 5.79 (s, 1H), 5.32, 5.21 and 4.89 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.78, 4.64 and 4.37 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 1.30 (m, 6H). MS: Calcd.: 416; Found: [M+H] ⁺ 417.	Method 95	(<i>R</i>)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol
23	(<i>S</i>)-3-Chloro- <i>N</i> ² -(1-(4-fluorophenyl)ethyl)- <i>N</i> ⁶ -(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-5-nitropyridin-2,6-diamine	(400 MHz) 12.16 and 11.72 (s, 1H), 10.64 and 10.58 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.33 and 7.31 (m, 2H), 7.16 and 7.08 (m, 2H), 5.81 and 5.71 (s, 1H), 5.48 and 5.33 (m, 1H), 4.60 and 4.21 (m, 1H), 1.61 and 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (m, 6H). MS: Calcd.: 434; Found: [M+H] ⁺ 435.	Method 81	(<i>S</i>)-1-(4-fluorophenyl)-ethylamine
24	(<i>S</i>)- <i>N</i> ² -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3-nitro- <i>N</i> ⁶ -(1-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridine-2,6-diamine	(400 MHz) 12.24 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.84 (m, 2H). MS: Calcd.: 365; Found: [M+H] ⁺ 366.	Method 77	(<i>S</i>)-1-(pyridin-2-yl)-ethylamine

Meth	Product	NMR/MS	SM	Amine 2
25	(R)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyridin-2-ylamino)ethanol	(400 MHz) 12.18 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.05, 8.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.33 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.11 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). MS: Calcd.: 372; Found: $[M+H]^+$ 373.	Method 78	(R)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol

Method 26

(S)-N³-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-nitrobenzene-1,3-diamine

- 5 A mixture of 5-cyclopropyl-N-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine (Method 82; 0.27 g, 1.03 mmol), (S)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamine (0.72 g, 5.15 mmol), and DIEA (0.27 ml, 1.54 mmol) in *n*-BuOH (5 ml) was heated in a sealed tube at 230 °C for 23 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 2) to give the title compound as a yellow solid (0.38 g, 97%). NMR (400 MHz) 12.25 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.60 (br, 1H), 4.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). MS: Calcd.: 381; Found: $[M+H]^+$ 382.
- 10

15 **Methods 27-31**

Following a similar procedure to Method 26, the following compounds were synthesized from the appropriate starting materials.

Meth	Product	NMR/MS	SM	Amine
27	(R)-2-[3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-nitrophenylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.25 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.74 (br, 1H), 6.27 (br, 1H), 5.62 (br, 1H), 5.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.89 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calcd.: 397; Found: [M+H] ⁺ 398.	Method 82	(R)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol
28	N ¹ -(4-Fluorobenzyl)-N ³ -(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-nitrobenzene-1,3-diamine	(400 MHz) 12.26 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.69 (m, 2H). MS: Calcd.: 367; Found: [M+H] ⁺ 368.	Method 82	(4-fluorophenyl)met hanamine
29	(S)-N ¹ -(1-(4-Fluorophenyl)ethyl)-N ³ -(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-4-nitrobenzene-1,3-diamine	MS: Calcd.: 399; Found: [M+H] ⁺ 400.	Method 83	(S)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamine

Meth	Product	NMR/MS	SM	Amine
30	(<i>S</i>)- <i>N</i> ³ -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-4-nitro- <i>N'</i> -(1-(pyridin-2-yl)ethyl)benzene-1,3-diamine	(400 MHz) 12.28 (s, 1H), 10.18 (b, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS: Calcd.: 363; Found: [M+H] ⁺ 365.	Method 82	(<i>S</i>)-1-(pyridin-2-yl)-ethylamine
31	(<i>R</i>)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(3-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-4-nitrophenylamino)ethanol	(400 MHz) 12.22 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.67 (b, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.06 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). MS: Calcd.: 371; Found: [M+H] ⁺ 372.	Method 84	(<i>R</i>)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol

Method 32

(*S*)-4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-5-nitrobenzonitrile

- 5 A mixture of 4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-fluoro-5-nitrobenzonitrile (Method 33; 3.0 g, 10.4 mmol), (*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)ethylamine (1.60 g, 11.5 mmol), and DIEA (2.3 ml, 13.1 mmol) in *n*-BuOH (20 ml) was heated in a sealed tube at 230 °C for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 2) to give the title compound as a yellow solid
- 10 (4.1 g, 97%). NMR (400 MHz) 12.41 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calcd.: 406; Found: [M+H]⁺ 407.

Method 33**4-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-fluoro-5-nitrobenzonitrile**

To a solution of 2,4-difluoro-5-nitrobenzonitrile (Method 34, 5.0 g, 27 mmol) and DIEA (5.4 ml, 31 mmol) in THF (20 ml) was added dropwise a solution of 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (3.2 g, 26 mmol) in THF (5 ml) at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the title compound as a yellow solid (5.5 g, 74%). NMR (400 MHz) 12.54 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calcd.: 287; Found: $[M+H]^+$ 288.

Method 34**2,4-Difluoro-5-nitrobenzonitrile**

Potassium nitrate (16.4 g, 147.4 mmol) was added to concentrated H_2SO_4 (85 ml, 1582 mmol) at 0 °C, followed by slow addition of 2,4-difluorobenzonitrile (11.0 g, 79.1 mmol). The suspension was stirred at this temperature for an additional 4 hrs and quenched ice / water (800 ml). The resulting solid was collected by filtration and dried to give the title compound (13.8 g, 95%) as a white solid. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.48 (m, 1H), 7.24 (m, 1H).

Method 35

Following a similar procedure to Method 32, the following compounds were synthesized from 4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-fluoro-5-nitrobenzonitrile (Method 33) and the appropriate amine.

Meth	Product	NMR/MS	Amine 2
35	(R)-4-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethylamino]-5-nitrobenzonitrile	(400 MHz) 12.40 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.24 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calcd.: 422; Found: $[M+H]^+$ 423.	(R)-2-amino-2-(4-fluorophenyl) ethanol

Method 36

(S)-N³-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluoro-N¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-nitrobenzene-1,3-diamine

A mixture of 5-cyclopropyl-N-(2,3-difluoro-6-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine (Method 85; 0.400 g, 1.43 mmol), (S)-1-(4-fluoro-phenyl)ethylamine (0.209 g, 1.50 mmol, and DIEA (0.373 ml, 2.14 mmol) in *n*-BuOH (3 ml) was heated in a sealed tube at 160 °C for 8 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the title compound as an orange solid (0.40 g, 70%). NMR (400 MHz) 11.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.66 (m, 2H). MS: Calcd.: 399; Found: [M+H]⁺ 400.

Method 37

Following a similar procedure to Method 36, the following compound was synthesized from 5-cyclopropyl-N-(2,3-difluoro-6-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine (Method 85) and the appropriate amine.

Meth	Product	NMR/MS	Amine 2
37	(R)-2-[3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-fluoro-4-nitrophenylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 11.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.23 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.04 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.61-3.74 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.66 (m, 2H). MS: Calcd.: 415; Found: [M+H] ⁺ 416.	(R)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol

Method 38

(S)-N¹-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-fluoro-N³-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-nitrobenzene-1,3-diamine

A mixture of 5-cyclopropyl-N-(4,5-difluoro-2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine (Method 86; 0.300 g, 1.07 mmol), (S)-1-(4-fluoro-phenyl)ethylamine (0.164 g, 1.18 mmol), and DIEA (0.280 ml, 1.61 mmol) in *n*-BuOH (2 ml) was heated in a sealed tube at 160 °C for 16 hrs. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by

column chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the title compound as an orange solid (0.360 g, 84%). NMR (400 MHz) 12.29 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

5 MS: Calcd.: 399; Found: $[M+H]^+$ 400.

Method 39

Following a similar procedure to Method 38, the following compounds were synthesized from 5-cyclopropyl-*N*-(4,5-difluoro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 86) and the appropriate amine.

Meth	Product	NMR/MS	Amine
39	(<i>R</i>)-2-[5-(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)-2-fluoro-4-nitrophenylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol	(400 MHz) 12.29 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.41 (m, $J = 6.4$ Hz, 3H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.08 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.62-3.80 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calcd.: 415; Found: $[M+H]^+$ 416.	(<i>R</i>)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol

Method 40

(*R*)-2-[5-Amino-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-6-methylpyrimidin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol

15 To a suspension of (*R*)-2-[4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-6-methyl-5-nitropyrimidin-2-ylamino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Method 1, 1.0 g, 2.4 mmol) and zinc dust (0.79 g, 12.0 mmol) in the mixture of MeOH : THF (1 : 1, 70 ml) was slowly added saturated NH_4Cl solution (10 ml). After 3 hours, the reaction was treated with saturated aqueous NH_4OAc solution (40 ml), and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. The
20 reaction was then filtered through a plug of celite with EtOAc (100 ml). The resulting aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 ml), dried, filtered, and concentrated to give (0.8 g, 90%). MS: Calcd.: 383; Found: $[M+H]^+$ 384.

Methods 41-46

Following a similar procedure to Method 40, the following compounds were synthesized from a suitable nitro-pyrimidine.

Meth	Compound	NMR/MS	SM
41	<i>N</i> ⁴ -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ² -[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4,5-triamine	0.70 (m, 2H), 0.96 (m 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 1.90 (m 1H), 5.05 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.83 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H). MS: Calcd.: 353; Found: [M+H] ⁺ 354.21	Method 2
42	(2 <i>R</i>)-2-({5-Amino-4-[(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	0.65 (m, 2H), 0.90 (m 2H), 1.80 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 8.25 (br s, 1H). MS: Calcd.: 369; Found: [M-H] ⁺ 370.22	Method 3
43	<i>N</i> ⁴ -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ² -(4-fluorobenzyl)pyrimidine-2,4,5-triamine	MS: Calcd.: 339; Found: [M+H] ⁺ 340.19	Method 4
44	<i>N</i> ⁴ -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ² -[(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4,5-triamine	MS: Calcd.: 353; Found: [M+H] ⁺ 354.21	Method 5
45	(<i>R</i>)-2-(5-Amino-4-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	MS: Calcd.: 343; Found: [M+H] ⁺ 344	Method 6

Meth	Compound	NMR/MS	SM
46	(S)-N ² -(1-(4-Fluorophenyl)ethyl)-N ⁴ -(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4,5-triamine	MS: Calcd.: 371; Found: [M+H] ⁺ 372	Method 7

Method 47(S)-Ethyl 5-amino-6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)ethylamino]pyrimidine-4-carboxylate

To a suspension of (S)-ethyl 6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate (Method 10; 0.7 g, 1.5 mmol) and zinc dust (0.5 g, 7.7 mmol) in EtOH : THF (1 : 1, 20 ml) was slowly added saturated aqueous NH₄Cl solution (3 ml). After 1 hour, the reaction mixture was cooled to 0 °C, to which was added saturated NH₄OAc solution (10 ml). The resulting mixture was allowed to stir for 10 minutes at 0 °C and then filtered through a plug of celite with EtOAc (100 ml). The resulting aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 ml), dried, filtered, and concentrated to give the title compound (0.60 g, 92%) which was used without further purification.

Method 48(S)-N²-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N⁶-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyridine-2,3,6-triamine

To a suspension of (S)-N²-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N⁶-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine (Method 12; 0.26 g, 0.68 mmol) and zinc dust (0.223 g, 3.41 mmol) in MeOH : THF (1 : 1, 12 ml) was slowly added saturated ammonium chloride solution (1.5 ml). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hour, to which was then added saturated ammonium acetate solution (5 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 minutes. Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (20 ml). The organic layer was separated, washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The title compound was used directly for the next step without further purification.

Methods 49-61

Following a similar procedure to Method 48, the following compounds were synthesized from a suitable nitro-pyridine.

Meth	Compound	NMR/MS	SM
49	<i>N</i> ² -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ⁶ -(4-fluorobenzyl)pyridine-2,3,6-triamine	MS: Calcd.: 338; Found: [M+H] ⁺ 339	Method 13
50	(2 <i>R</i>)-2-((5-Amino-6-[(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]pyridin-2-yl)amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	MS: Calcd.: 368; Found: [M+H] ⁺ 369	Method 14
51	2-((5-Amino-6-[(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]pyridin-2-yl)amino)-2-(4-fluorophenyl)propane-1,3-diol	MS: Calcd.: 398; Found: [M+H] ⁺ 399	Method 15
52	5-Chloro- <i>N</i> ² -(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ⁶ -[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyridine-2,3,6-triamine	MS: Calcd.: 386; Found: [M+H] ⁺ 387	Method 16
53	5-Chloro- <i>N</i> ² -(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ⁶ -(4-fluorobenzyl)pyridine-2,3,6-triamine	MS: Calcd.: 372; Found: [M+H] ⁺ 373	Method 17
54	(2 <i>R</i>)-2-((5-Amino-3-chloro-6-[(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]pyridin-2-yl)amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	MS: Calcd.: 402; Found: [M+H] ⁺ 403	Method 18
55	(2 <i>R</i>)-2-((5-Amino-3-chloro-6-[(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]pyridin-2-yl)amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	MS: Calcd.: 376; Found: [M+H] ⁺ 377	Method 19
56	(<i>S</i>)- <i>N</i> ² -(5-Isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ⁶ -(1-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridine-2,3,6-triamine	MS: Calcd.: 353; Found: [M+H] ⁺ 354	Method 20
57	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁶ -(1-(4-Fluorophenyl)ethyl)- <i>N</i> ² -(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-pyridine-2,3,6-triamine	MS: Calcd.: 370; Found: [M+H] ⁺ 371	Method 21
58	(<i>R</i>)-2-(5-Amino-6-(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	MS: Calcd.: 386; Found: [M+H] ⁺ 387.	Method 22

Meth	Compound	NMR/MS	SM
59	(S)-5-Chloro- <i>N</i> ⁶ -(1-(4-fluorophenyl)ethyl)- <i>N</i> ² -(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)pyridine-2,3,6-triamine	MS: Calcd.: 404; Found: [M+H] ⁺ 405.	Method 23
60	(S)- <i>N</i> ² -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ⁶ -(1-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridine-2,3,6-triamine	MS: Calcd.: 335; Found: [M+H] ⁺ 336.	Method 24
61	(<i>R</i>)-2-(5-Amino-6-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	MS: Calcd.: 342; Found: [M+H] ⁺ 343.	Method 25

Method 62(S)-*N*³-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]benzene-1,3,4-triamine

- To a suspension of (S)-*N*³-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-nitrobenzene-1,3-diamine (Method 26; 0.37 g, 0.97 mmol) and Zinc dust (0.317 g, 4.85 mmol) in MeOH : THF (1 : 1, 24 ml) was slowly added saturated ammonium chloride (3.0 ml). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hr, to which was then added saturated ammonium acetate solution (5 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 min. Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (20 ml). The organic layer was separated, washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The crude product was used directly for the next step without further purification. MS: Calcd: 351; Found: [M+H]⁺ 352.

Methods 63-68

- Following a similar procedure to Method 62, the following compounds were synthesized from a suitable nitrobenzene by reduction.

Meth	Compound	NMR/MS	SM
63	(2 <i>R</i>)-2-({4-Amino-3-[(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]phenyl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	MS: Calcd: 367; Found: [M+H] ⁺ 368	Method 27
64	<i>N</i> ² -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ⁴ -(4-fluorobenzyl)benzene-1,2,4-triamine	MS: Calcd: 337; Found: [M+H] ⁺ 338	Method 28

Meth	Compound	NMR/MS	SM
65	<i>N</i> ¹ -[(1 <i>S</i>)-1-(4-Fluorophenyl)ethyl]- <i>N</i> ² -(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)benzene-1,2,4-triamine	MS: Calcd: 369; Found: [M+H] ⁺ 370	Method 29
67	(<i>S</i>)- <i>N</i> ³ -(5-Cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ¹ -(1-(pyridin-2-yl)ethyl)benzene-1,3,4-triamine	MS: Calcd: 334; Found: [M+H] ⁺ 335.	Method 30
68	(<i>R</i>)-2-(4-Amino-3-(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-ylamino)phenylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	MS: Calcd: 341; Found: [M+H] ⁺ 342.	Method 31

Method 69

(*S*)-5-Amino-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)ethylamino]benzonitrile

- 5 To a suspension of (*S*)-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[1-(4-fluorophenyl)ethylamino]-5-nitrobenzonitrile (Method 32; 4.10 g, 10.1 mmol) and zinc dust (3.30 g, 50.4 mmol) in MeOH : THF (1 : 1, 100 ml) was slowly added saturated ammonium chloride (40 ml). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hr, to which was added saturated ammonium acetate solution (50 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 min.
- 10 The Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (200 ml). The organic layer was separated, washed with brine (100 ml), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The title compound was used directly for the next step without further purification. MS: Calcd: 376; Found: [M+H]⁺ 377.

Method 70

Following a similar procedure to Method 69, the following compounds were synthesized from a suitable nitrobenzene.

Meth	Compound	NMR/MS	SM
70	5-Amino-4-[(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]-2-[[1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]benzonitrile	MS: Calcd: 392; Found: [M+H] ⁺ 393	Method 35

Method 71

(S)-N³-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluoro-N¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]benzene-1,3,4-triamine

To a suspension of (S)-N³-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluoro-N¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-nitrobenzene-1,3-diamine (Method 36; 0.40 g, 1.00 mmol) and zinc dust (0.327 g, 5.00 mmol) in MeOH : THF (1 : 1, 10 ml) was slowly added saturated ammonium chloride (4 ml). The mixture was stirred at 25 °C for 2 hours, to which was then added saturated ammonium acetate solution (5 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 minutes. The Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (15 ml).

The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The title compound was used directly for the next step without further purification.

Method 72

Following a similar procedure to Method 71, the following compound was synthesized from a suitable nitrobenzene. The compound was used directly for the next step without further purification.

Meth	Compound	SM
72	(2R)-2-({4-Amino-3-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-fluorophenyl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	Method 37

Method 73

(S)-N³-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-fluoro-N¹-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]benzene-1,3,4-triamine

To a suspension of (S)-N¹-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-fluoro-N³-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-nitrobenzene-1,3-diamine (Method 38; 0.33 g, 0.826 mmol) and Zinc dust (0.270 g, 4.13 mmol) in MeOH : THF (1 : 1, 10 ml) was slowly added saturated ammonium chloride (4 ml). The mixture was stirred at 25 °C for 2 hrs, to which was added saturated ammonium acetate solution (5 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 min. The Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (15 ml). The organic layer was separated and dried over Na₂SO₄. After removal of solvent, the title compound was used directly for the next step without further purification.

Method 74

Following a similar procedure to Method 73, the following compounds were synthesized from a suitable nitrobenzene. The compound was used directly for the next step without further purification.

Meth	Compound	SM
74	(2 <i>R</i>)-2-({4-Amino-5-[(5-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]-2-fluorophenyl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol	Method 39

Method 75**2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-methyl-5-nitropyrimidin-4-amine**

A solution of 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine (1.8 g, 14.0 mmol) in *n*-BuOH (25 ml) was slowly added to the *n*-BuOH (60 ml) solution of 2,4-dichloro-6-methyl-5-nitropyrimidine (3.0 g, 14.0 mmol) and DIEA (2.4 g, 19.0 mmol). After 5 minutes, the reaction was diluted with hexane (100 ml). The resulting precipitate was collected by filtration to yield the title compound (4.1 g, 96%). MS: Calcd.: 294; Found: [M+H]⁺ 295.

Method 76**2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine**

To a solution of 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine (3.0 g, 15 mmol) and DIEA (2.4 g, 18.5 mmol) in *n*-BuOH (30 ml) was slowly added 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine (2.0 g, 16.2 mmol) at 25 °C. The resulting solution was stirred at 25 °C for 5 minutes and concentrated to dryness to give the title compound (3.1 g). NMR (CDCl₃) 0.80 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H).

Method 77**6-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine**

To a solution of 2,6-dichloro-3-nitropyridine (0.67 g, 3.2 mmol) and DIEA (0.46 ml, 2.65 mmol) in EtOH (20 ml) was added a 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine (0.26 g, 2.12 mmol) solution in EtOH (5 ml) dropwise at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the title compound as a yellow solid (0.58 g, 98%). NMR (400 MHz) 12.36 (s, 1H), 10.20 (s, 1H),

8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calcd.: 279; Found: $[M+H]^+$ 280.

Method 78

5 Following a similar procedure to Method 77, the following compound was synthesized from a nitropyridine by reacting it with the appropriate amine.

Meth	Product	NMR/MS	Amine
78	6-Chloro- <i>N</i> -(5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine	(400 MHz) 12.36 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.27 (s, 3H). MS: Calcd.: 253; Found: $[M+H]^+$ 254.	5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amine

Method 79

5,6-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2-amine

10 To a solution of 2,3,6-trichloro-5-nitropyridine (1.62 g, 7.10 mmol) and DIEA (1.24 ml, 7.1 mmol) in THF (25 ml) was added dropwise a solution of 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine (0.70 g, 5.68 mmol) in THF (5 ml) at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 1.5 : 1) to give

15 the title compound as a yellow solid (0.83 g, 47%). NMR (400 MHz) 12.39 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calcd.: 313; Found: $[M+H]^+$ 314.

Methods 80-81

20 Following a similar procedure to Method 79, the following compounds were synthesized from a 2,3,6-trichloro-5-nitropyridine by reacting it with the appropriate amine.

Meth	Product	NMR/MS	Amine
80	(<i>R</i>)-2-(3,6-Dichloro-5-nitropyridin-2-ylamino)-2-(4-fluorophenyl) ethanol	(400 MHz) 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 5.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.72 (m, 1H)	(<i>R</i>)-2-amino-2-(4-fluoro phenyl)ethanol

Meth	Product	NMR/MS	Amine
81	5,6-Chloro- <i>N</i> -(5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2-amine	(400 MHz) 12.26 and 11.64 (s, 1H), 10.42 and 10.04 (s, 1H), 8.81 and 8.77 (s, 1H), 6.02 and 5.94 (s, 1H), 4.70 and 4.48 (m, 1H), 1.32 and 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS: Calcd.: 331; Found: [M+H] ⁺ 332.	5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amine

Method 82**5-Cyclopropyl-*N*-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-3-amine**

To a solution of 2,4-difluoro-1-nitrobenzene (1.76 g, 11.1 mmol) and DIEA (1.93 ml, 11.1 mmol) in THF (20 ml) was added dropwise a solution of 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine (0.91 g, 7.39 mmol) in THF (5 ml) at 25 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 80 °C for 48 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : DCM : EtOAc = 2 : 1 : 1) to give the title compound as a yellow solid (0.62 g, 32%). NMR (400 MHz) 12.37 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

Methods 83-84

Following a similar procedure to Method 82 the following compounds were synthesized from 2,4-difluoro-1-nitrobenzene and the appropriate amine.

Meth	Product	NMR/MS	Amine
83	<i>N</i> -(5-Fluoro-2-nitrophenyl)-5-isopropoxy-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amine	MS: Calcd.: 280; Found: [M+H] ⁺ 281	5-isopropoxyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amine
84	5-Methyl- <i>N</i> -(5-fluoro-2-nitrophenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amine	(400 MHz) 12.34 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 12.8 and 2.8 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS: Calcd.: 236; Found: [M+H] ⁺ 237.	5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amine

Method 85**5-Cyclopropyl-N-(2,3-difluoro-6-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine**

To a solution of 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzene (3.2 g, 18 mmol) and DIEA (4.2 ml, 24 mmol) in dry THF (20 ml) was added dropwise a solution of 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (2.0 g, 16 mmol) in THF (5 ml) at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 21 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 2). Recrystallization from EtOAc (10 ml) and hexanes (~100 ml) gave the title compound as red crystals (1.5 g, 33%). NMR (400 MHz) 11.90 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.65 (m, 2H). MS: Calcd.: 280; Found: $[M+H]^+$ 281.

Method 86**5-Cyclopropyl-N-(4,5-difluoro-2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-amine**

To a solution of 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenzene (3.0 g, 18 mmol) and DIEA (4.2 ml, 24 mmol) in dry THF (20 ml) was added dropwise a solution of 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (2.0 g, 16 mmol) in THF (5 ml) at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 20 hrs. It was then heated to 40 °C for 40 hrs. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 2). Recrystallization from EtOAc (10 ml) and hexanes (~100ml) gave the title compound as red crystals (0.8 g, 18%). NMR (400 MHz) 12.36 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). MS: Calcd.: 280; Found: $[M+H]^+$ 281.

Method 87**2-Chloro-N-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine**

To a solution of 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine (0.41 g, 2.1 mmol) and DIEA (0.31 ml, 1.8 mmol) in THF (10 ml) was added 5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-amine (0.20 g, 1.4 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (DCM : EtOAc = 2.5 : 1) to give the title compound as a yellow solid (0.19 g, 45%). MS: Calcd.: 298; Found: $[M+H]^+$ 299.

Method 88(S)-N⁴-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N²-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)pyridine-2,4,5-triamine

To a suspension of (S)-N⁴-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N²-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-5-nitropyridine-2,4-diamine (Method 89, 0.15 g, 0.40 mmol) and zinc dust (0.13 g, 2.0 mmol) in MeOH-THF (1 : 1, 16 ml) was slowly added saturated ammonium chloride solution (2 ml). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hour, to which was added saturated ammonium acetate solution (5 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 min. Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (20 ml). The organic layer was separated, washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The crude product was used directly for the next step without further purification. MS: Calcd.: 352; Found: [M+H]⁺ 353.

Method 89(S)-N⁴-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N²-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-5-nitropyridine-2,4-diamine

A mixture of 2-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyridin-4-amine (Method 90, 0.15 g, 0.54 mmol), (S)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamine (0.093 g, 0.67 mmol), and DIEA (0.12 ml, 0.67 mmol) in *n*-BuOH (5 ml) was heated in a sealed tube at 180 °C for 32 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc = 1 : 1) to give the title compound as a yellow solid (0.168 g, 82%). ¹H NMR (400 MHz) 12.37 (s, 1H), 9.59 (b, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (b, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.69 (b, 1H), 5.88 (b, 1H), 5.29 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m 2H). MS: Calcd.: 382; Found: [M+H]⁺ 383.

Method 902-Chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyridin-4-amine

To a solution of 2,4-dichloro-5-nitropyridine (Method 91, 0.42 g, 2.18 mmol) and DIEA (0.46 ml, 2.61 mmol) in THF (10 ml) was added a 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (0.31 g, 2.50 mmol) solution in THF (5 ml) drop wise at 0 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 17 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the title compound as a yellow solid (0.54 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz) 12.55 (s, 1H),

9.95 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS: Calcd.: 279; Found: $[M+H]^+$ 280.

Method 91

5 2,4-Dichloro-5-nitropyridine

To 4-chloro-5-nitropyridine-2-amine (Method 92, 4.40 g, 21.0 mmol) in concentrated HCl (70 ml) was added sodium nitrite (4.36 g, 63.1 mmol) portion wise at 0-5 °C. After 1 hour at 0-5 °C, the reaction was warmed to room temperature and stirred for 50 hours. Ice (100 g) was added and the mixture was extracted with ether (2x50 ml) and dried over sodium sulfate.

10 The solvent was removed under reduced pressure and the resulted residue was purified by column chromatography (hexane-DCM = 1 : 5) to give the title compound as a white solid (1.47 g, 33%). ^1H NMR (400 MHz) 9.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

Method 92

15 4-Chloro-5-nitropyridine-2-amine

To 4-chloro-3-nitropyridine (10.0 g, 63.1 mmol) in 500 ml of liquid ammonium was added potassium permanganate (19.9 g, 126.1 mmol). The reaction was stirred at this temperature (-33 °C) for 5 hours then slowly warmed to room temperature. After evaporation of ammonia, water (1 L) was added. The solid formed was collected by filtration and washed with water (2 L). The solid was extracted with 1:1 DCM:EtOAc (5x500 ml). The solvent was removed and the resulting solid was recrystallized from EtOAc (400 ml) to give the title compound as a yellow solid (4.4 g, 33%). ^1H NMR (400 MHz) 8.88 (s, 1H), 7.65 (b, 2H), 6.62 (s, 1H).

25 Method 93

(R)-2-(5-Amino-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol

To a suspension of (R)-2-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-nitropyridin-2-ylamino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Method 94, 0.14 g, 0.36 mmol) and zinc dust (0.12 g, 1.78 mmol) in MeOH-THF (1 : 1, 16 ml) was slowly added saturated ammonium chloride (2.0 ml). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hour, to which was then added saturated ammonium acetate solution (5 ml). The resulting mixture was stirred for another 30 minutes. The Zn dust was removed by filtration and washed with EtOAc (20 ml). The organic