



Handwritten initials/signature



Organización y Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-44589

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE
PROTEIN QUINASAS

SOLICITANTE: IRM LLC y NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11, Bermudas y
Lichstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

Handwritten signature

BOGOTÁ 04 Mayo de 2009



No. 09-044589- -00000-0000

Fecha: 2009-05-04 16:36:09 Dep. 2020 NUECRLACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 231

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000071

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: IRM LLC y NOVARTIS AG
Dirección: Hurts Holme, 12 Trot Road,
Hamilton, HM 11 Bermudas y Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Bermudas, Suiza
Lugar de Constitución: Bermudas, Suiza

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

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

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/083543 Fecha Noviembre 2, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/058037 Fecha Mayo 15, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE
PROTEIN QUINASAS

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, C07D 403/12, C07D 405/14, C07D
407/14, C07D 413/14, C07D 417/14, C07D 471/04, A61K 31/506, A61P 33/06, A61P
25/00, A61P 35/00

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI	☒	NO	☐	
		US	Noviembre 3, 2006	60/864,378

9

Comprobante de pago No. 09- 31,476

Fecha Abril 27 de 2009

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-122.179
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

○

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/083543

3

1. **Donatella CHIANELLI,**
12782 Seabreeze Farms Drive,
San Diego, CA 92130
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Xiaolin LI,**
11785 Miro Circle,
San Diego, CA 92131
Estados Unidos
Nacionalidad: China
3. **Xiaodong LIU,**
8468 Capricorn Way, Unit 80,
San Diego, CA 92126
Estados Unidos
Nacionalidad: China
4. **Jon LOREN,**
4715 Lake Forest Avenue,
San Diego, CA 92117
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
5. **Valentina MOLTENI,**
2475 e Street, San Diego,
CA 92102
Estados Unidos
Nacionalidad: Italiana
6. **Juliet NABAKKA,**
10107 Carefree Drive,
Santee, CA 92071
Estados Unidos
Nacionalidad: Canadiense
7. **Laszlo REVESZ,**
Ob dem Fichtenrain 7,
CH-4106 Therwil
Suiza
Nacionalidad: Húngara
8. **Lawrence B. PEREZ,**
5 Meadowland Drive,
Hopkinton, MA 01748
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

9. **Clinton BROOKS,**
26 Myrtle St. Apt. A,
Boston, Massachusetts 02114
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

10. **Wojciech WRONA,**
15 Beaver Street, Waltham,
Massachusetts 02354
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

11. **Paul W. MANLEY,**
Bruggweg 12,
CH-4144 Arlesheim
Suiza
Nacionalidad: Britanica

12. **Werner BREITENSTEIN,**
St. Galler-Ring 179,
CH-4054 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 31,476
FECHA : ABRIL 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-044589-00000-0000

Fecha 2009-05-04 16:36:09 Dep. 2020 NUCLEACION
Tra. 11 PATENTAMIENTO Lve. 379 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 231

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105796272	27/04/2009	5,926,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	540,000.00
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

El documento de Poder adjunto de IRM LLC. a Delaware Limited Liability Company lleva la siguiente certificación notarial:

CERTIFICACIÓN

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, certifico la autenticidad de las firmas anteriores correspondientes al Dr. Dirk Hillebrand, ciudadano Alemán, residente en Bad Säckingen, Alemania y al Dr. Peter Roth, ciudadano Aleman, residente en Friburgo, Alemania, ambos actuando en nombre de IRM LLC, en Hamilton, Bermuda, ambos apoderados, ambos con firma mancomunada.

La autenticidad de las firmas se estableció por comparación.

Basilea, este día 20 (veinte) de Noviembre de 2006 (dos mil seis).

(Firmado)

Sello: "Dr. Mattias Staehelin - Notario de Basilea"

Protocolo de Legalización No. 1571/2006

Apostilla:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Dr. M. Staehelin

3. Actuando en calidad de: Notario

4. Lleva el sello/estampilla de: (Ilegible).

Certificado

5. En: Basilea.

6. El: 20 de Noviembre de 2006.

7. Por: Cancillería municipal del Cantón de la ciudad de Basilea.

8. Bajo el No.: 10413/17.594

9. Sello / estampilla: Cancillería municipal · Ciudad de Basilea.

10. Firma: Heidi Fischer

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:

Título: "IRM LLC – Cert."

Fecha: 29 de Noviembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. 8845



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

33842-CO-PCT

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company

domiciliado en

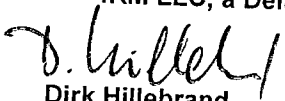
'Hurst Holme', 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11

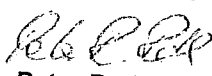
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company

Signature/Firma:


Dirk Hillebrand
Group Head Patents, MCD


Peter Roth
Snr. Patent Attorney

Date/Fecha: 08 November 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, CH

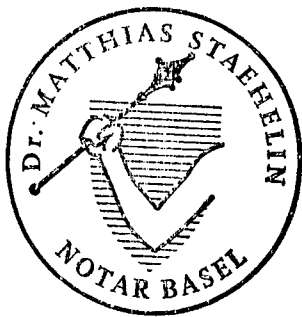
World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A - 37, Piso 10, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700. Fax + 57 1 601-7700. office@olarteraisbeck.com

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Dr. Dirk Hillebrand**, German citizen, residing in Bad Säckingen, Germany, and **Dr. Peter Roth**, German citizen, residing in Freiburg, Germany, both acting for **IRM LLC**, in Hamilton, Bermuda, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

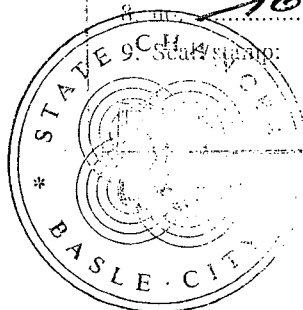
BASEL, this 20th (twentieth) day of November 2006 (twothousandandsix).



M. Staehelin, Note

Leg.Prot.Nr. 1571 /2006

APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	
This official document	
2. is signed by	<i>Dr. Hillebrand</i>
3. in his/her function	<i>off. Vert.</i>
4. and certified	<i>Gemeinsam</i>
Certified 20. NOV. 2006	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. State stamp:	10. Signature:
<i>10'423/17894</i>	<i>Heidi Fischer</i>
	Heidi Fischer



Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 176, 1997

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 de 1993

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

13

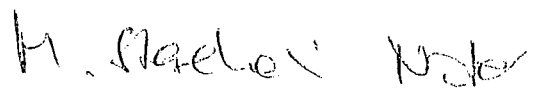
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

M

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified *20 Aug. 2006*

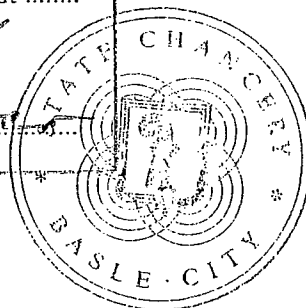
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2006/18084*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/058037 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/083543

(22) International Filing Date:

2 November 2007 (02.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/864,378 3 November 2006 (03.11.2006) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **IRM LLC** [US/—]; Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11 (BM). **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicants and

(72) Inventors: **CHIANELLI, Donatella** [IT/US]; 12782 Seabreeze Farms Drive, San Diego, California 92130 (US). **LI, Xiaolin** [CN/US]; 11785 Miro Circle, San Diego, California 92131 (US). **LIU, Xiaodong** [CN/US]; 8468 Capricorn Way, Unit 80, San Diego, California 92126 (US). **LOREN, Jon** [US/US]; 4715 Lake Forest Avenue, San Diego, California 92117 (US). **MOLTENI, Valentina** [IT/US]; 2475 E Street, San Diego, California 92102 (US). **NABAKKA, Juliet** [US/US]; 10107 Carefree Drive, San-tee, California 92071 (US). **REVESZ, Laszlo** [HU/CH]; Ob dem Fichtenrain 7, CH-4106 Therwil (CH). **PEREZ, Lawrence B.** [US/US]; 5 Meadowland Drive, Hopkinton, MA 01748 (US). **BROOKS, Clinton** [US/US]; 26 Myrtle St. Apt. A, Boston, Massachusetts 02114 (US). **WRONA, Wojciech** [US/US]; 15 Beaver Street, Waltham, Massachusetts 02354 (US). **MANLEY, Paul W.** [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). **BREITENSTEIN, Werner** [CH/CH]; St. Galler-Ring 179, CH-4054 Basel (CH).

(74) Agents: **RFID, Scott W.** et al.; 10675 John Jay Hopkins Drive, Genomics Institute of the Novartis Research Found., San Diego, California 92121 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

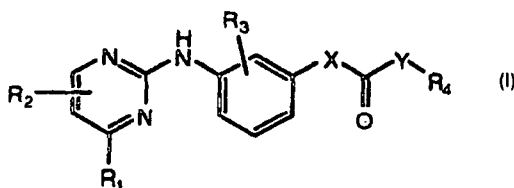
Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity, particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of c-kit, PDGFR α and PDGFR β kinases. Formula (I).

PATENT

Docket No.: P1254PC10

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of priority to U.S. Provisional Patent Application Number 60/864,378, filed 03 November 2006. The full disclosure of this application is incorporated herein by reference in its entirety and for all purposes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0002] The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity, particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of c-kit, PDGFR α and PDGFR β kinases.

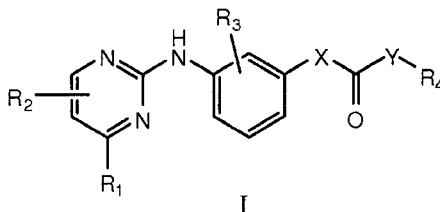
Background

[0003] The protein kinases represent a large family of proteins, which play a central role in the regulation of a wide variety of cellular processes and maintaining control over cellular function. A partial, non-limiting, list of these kinases include: receptor tyrosine kinases such as platelet-derived growth factor receptor kinase (PDGF-R), the nerve growth factor receptor, trkB, and the fibroblast growth factor receptor, FGFR3, B-RAF; non-receptor tyrosine kinases such as Abl and the fusion kinase BCR-Abl, Lck, Bmx and c-src; and serine/threonine kinases such as c-RAF, sgk, MAP kinases (e.g., MKK4, MKK6, etc.) and SAPK2 α and SAPK2 β . Aberrant kinase activity has been observed in many disease states including benign and malignant proliferative disorders as well as diseases resulting from inappropriate activation of the immune and nervous systems.

[0004] The novel compounds of this invention inhibit the activity of one or more protein kinases and are, therefore, expected to be useful in the treatment of kinase-associated diseases.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In one aspect, the present invention provides compounds of Formula I:



[0006] in which:

[0007] X is selected from a bond and NH;

[0008] Y is selected from a bond and NH;

[0009] R₁ is selected from cyclohexyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl and phenyl; wherein said cyclohexyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl or phenyl of R₁ can be optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} and heterocyclyl; wherein X₁ is independently selected from a bond and C₁₋₄alkylene; and R_{5a} and R_{5b} are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy;

[0010] R₂ is selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy;

[0011] R₃ is selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy;

[0012] R₄ is heteroaryl substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, C₆₋₁₀aryl-C₀₋₄alkyl, heteroaryl, heterocyclyl, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ and -X₁OX₁OR₅; wherein each X₁ is independently selected from a bond and C₁₋₄alkylene; X₂ is

C₁₋₄alkylene; and each R₅ is independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₁₂cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl-C₀₋₄alkyl, heteroaryl-C₀₋₄alkyl and heterocyclyl;

[0013] wherein said aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl substituents of R₄ can optionally be further substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, hydroxy, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ and -L-R₆; wherein L is selected from a bond and C₁₋₄alkylene; and R₆ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl and heterocyclyl; with the proviso that R₄ is not pyridin-3-yl substituted by a trifluoromethyl radical and the N-oxide derivatives, prodrug derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof; and the pharmaceutically acceptable salts and solvates (e.g. hydrates) of such compounds.

[0014] In a second aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition which contains a compound of Formula I or a N-oxide derivative, individual isomers and mixture of isomers thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with one or more suitable excipients.

[0015] In a third aspect, the present invention provides a method of treating a disease in an animal in which inhibition of kinase activity, particularly c-kit, PDGFR α and/or PDGFR β activity, can prevent, inhibit or ameliorate the pathology and/or symptomology of the diseases, which method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a N-oxide derivative, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0016] In a fourth aspect, the present invention provides the use of a compound of Formula I in the manufacture of a medicament for treating a disease in an animal in which kinase activity, particularly c-kit, PDGFR α and/or PDGFR β activity, contributes to the pathology and/or symptomology of the disease.

[0017] In a fifth aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of Formula I and the N-oxide derivatives, prodrug derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

[0018] "Alkyl" as a group and as a structural element of other groups, for example halo-substituted-alkyl and alkoxy, can be either straight-chained or branched. C₁₋₄-alkoxy includes, methoxy, ethoxy, and the like. Halo-substituted alkyl includes trifluoromethyl, pentafluoroethyl, trifluoroethoxy (and the isomers thereof) and the like.

[0019] "Aryl" means a monocyclic or fused bicyclic aromatic ring assembly containing six to ten ring carbon atoms. For example, aryl may be phenyl or naphthyl, preferably phenyl. "Arylene" means a divalent radical derived from an aryl group.

[0020] "Heteroaryl" is a 5 to 10 member, unsaturated ring system containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-, wherein R is hydrogen, C₁₋₄alkyl or a nitrogen protecting group. Examples as used in this application include, but are not limited to, pyrazolyl, pyridinyl, indolyl, thiazolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl, furanyl, benzo[b]furanyl, pyrrolyl, 1H-indazolyl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, oxazolyl, benzo[d]thiazol-6-yl, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl, quinolinyl, 1H-indolyl, 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridinyl and 2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridinyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl, etc.

[0021] "Cycloalkyl" means a saturated or partially unsaturated, monocyclic, fused bicyclic or bridged polycyclic ring assembly containing the number of ring atoms indicated. For example, C₃₋₁₀cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

[0022] "Heterocyclyl" means a 5 to 10 member, saturated or partially unsaturated ring system containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-, wherein R is hydrogen, C₁₋₄alkyl or a nitrogen protecting group. For example, heterocyclyl as used in this application to describe compounds of the invention includes morpholino, pyrrolidinyl, azepanyl, piperidinyl, isoquinolinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl-2-one, piperazinyl, piperidinylone, 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, etc.

[0023] "Halogen" (or halo) preferably represents chloro or fluoro, but may also be bromo or iodo.

[0024] "Kinase Panel" is a list of kinases comprising Abl(human), Abl(T315I), JAK2, JAK3, ALK, JNK1 α 1, ALK4, KDR, Aurora-A, Lck, Blk, MAPK1, Bmx, MAPKAP-

K2, BRK, MEK1, CaMKII(rat), Met, CDK1/cyclinB, p70S6K, CHK2, PAK2, CK1, PDGFR α , CK2, PDK1, c-kit, Pim-2, c-RAF, PKA(h), CSK, PKB α , cSrc, PKC α , DYRK2, Plk3, EGFR, ROCK-I, Fes, Ron, FGFR3, Ros, Flt3, SAPK2 α , Fms, SGK, Fyn, SIK, GSK3 β , Syk, IGF-1R, Tie-2, IKK β , TrkB, IR, WNK3, IRAK4, ZAP-70, ITK, AMPK(rat), LIMK1, Rsk2, Ax1, LKB1, SAPK2 β , BrSK2, Lyn (h), SAPK3, BTK, MAPKAP-K3, SAPK4, CaMKIV, MARK1, Snk, CDK2/cyclinA, MINK, SRPK1, CDK3/cyclinE, MKK4(m), TAK1, CDK5/p25, MKK6(h), TBK1, CDK6/cyclinD3, MLCK, TrkA, CDK7/cyclinH/MAT1, MRCK β , TSSK1, CHK1, MSK1, Yes, CK1d, MST2, ZIPK, c-Kit (D816V), MuSK, DAPK2, NEK2, DDR2, NEK6, DMPK, PAK4, DRAK1, PAR-1B α , EphA1, PDGFR β , EphA2, Pim-1, EphA5, PKB β , EphB2, PKC β I, EphB4, PKC δ , FGFR1, PKC η , FGFR2, PKC θ , FGFR4, PKD2, Fgr, PKG1 β , Flt1, PRK2, Hck, PYK2, HIPK2, Ret, IKK α , RIPK2, IRR, ROCK-II(human), JNK2 α 2, Rse, JNK3, Rsk1(h), PI3 K γ , PI3 K δ and PI3-K β . Compounds of the invention are screened against the kinase panel (wild type and/or mutation thereof) and inhibit the activity of at least one of said panel members.

[0025] "Mutant forms of BCR-Abl" means single or multiple amino acid changes from the wild-type sequence. Mutations in BCR-ABL act by disrupting critical contact points between protein and inhibitor (for example, Gleevec, and the like), more often, by inducing a transition from the inactive to the active state, i.e. to a conformation to which BCR-ABL and Gleevec is unable to bind. From analyses of clinical samples, the repertoire of mutations found in association with the resistant phenotype has been increasing slowly but inexorably over time. Mutations seem to cluster in four main regions. One group of mutations (G250E, Q252R, Y253F/H, E255K/V) includes amino acids that form the phosphate-binding loop for ATP (also known as the P-loop). A second group (V289A, F311L, T315I, F317L) can be found in the Gleevec binding site and interacts directly with the inhibitor via hydrogen bonds or Van der Waals' interactions. The third group of mutations (M351T, E355G) clusters in close proximity to the catalytic domain. The fourth group of mutations (H396R/P) is located in the activation loop, whose conformation is the molecular switch controlling kinase activation/inactivation. BCR-ABL point mutations associated with Gleevec resistance detected in CML and ALL patients include: M224V, L248V, G250E, G250R, Q252R, Q252H, Y253H, Y253F, E255K, E255V, D276G, T277A, V289A, F311L, T315I, T315N, F317L, M343T, M315T, E355G, F359V, F359A, V379I,

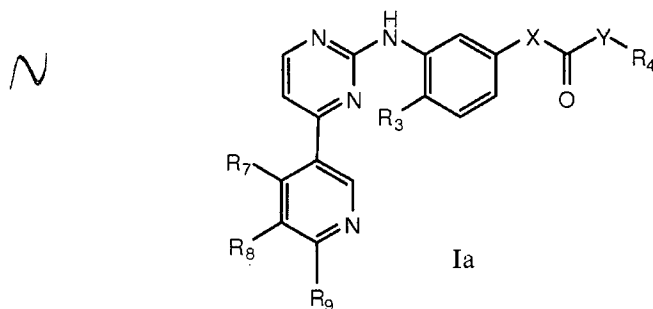
F382L, L387M, L387F, H396P, H396R, A397P, S417Y, E459K, and F486S (Amino acid positions, indicated by the single letter code, are those for the GenBank sequence, accession number AAB60394, and correspond to ABL type 1a; Martinelli et al., Haematologica/The Hematology Journal, 2005, April; 90-4). Unless otherwise stated for this invention, Bcr-Abl refers to wild-type and mutant forms of the enzyme.

[0026] "Treat", "treating" and "treatment" refer to a method of alleviating or abating a disease and/or its attendant symptoms.

Description of the Preferred Embodiments

[0027] The c-kit gene encodes a receptor tyrosine kinase and the ligand for the c-kit receptor is called the stem cell factor (SCF), which is the principal growth factor for mast cells. The activity of the c-kit receptor protein tyrosine kinase is regulated in normal cells, and the normal functional activity of the c-kit gene product is essential for maintenance of normal hematopoiesis, melanogenesis, genitogenesis, and growth and differentiation of mast cells. Mutations that cause constitutive activation of c-kit kinase activity in the absence of SCF binding are implicated in various diseases ranging from asthma to malignant human cancers.

[0028] In one embodiment, with reference to compounds of Formula I, are compounds of Formula Ia:



[0029] in which:

[0030] X is selected from a bond and NH;

[0031] Y is selected from a bond and NH; wherein either X or Y, but not both, is a bond;

92

[0032] R_3 is selected from halo, methyl, methoxy, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

[0033] R_4 is heteroaryl substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, heteroaryl, heterocyclyl, $-X_1NR_5R_5$, $-X_1NR_5OR_5$, $-X_1NR_5X_1OR_5$, $-X_1NR_5X_1C(O)NR_5R_5$, $-X_1S(O)_2NR_5R_5$, $-X_1S(O)_2R_5$, $-X_1NR_5R_5$, $-X_1NR_5OR_5$, $-X_1C(O)R_5$, $-X_1OX_2OR_5$, $-OX_1R_5$, $-X_1R_5$, $-X_1C(O)OR_5$, $-X_1OR_5$ and $-X_1OX_1OR_5$; wherein each X_1 is independently selected from a bond and C_{1-4} alkylene; X_2 is C_{1-4} alkylene; and each R_5 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, heteroaryl- C_{0-4} alkyl and heterocyclyl;

[0034] wherein said aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl substituents of R_4 can optionally be further substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, hydroxy, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, $-L-OR_6$, $-L-C(O)OR_6$, $-L-C(O)NR_6R_6$ and $-L-R_6$; wherein L is selected from a bond and C_{1-4} alkylene; and R_6 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and heterocyclyl;

[0035] R_7 is hydrogen;

[0036] R_8 is selected from hydrogen, halo, methoxy, amino, difluoromethoxy, trifluoromethyl, pyrrolidinyl, morpholino, 2-methyl-morpholino, 2,6-dimethyl-morpholino, cyano, $-NR_{5a}R_{5b}$ and methyl; or R_7 and R_8 together with the carbon atoms to which R_7 and R_8 are attached form phenyl; wherein R_{5a} and R_{5b} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy;

[0037] R_9 is selected from hydrogen, morpholino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, $-NR_{5a}R_{5b}$, $-OX_1NR_{5a}R_{5b}$ and heterocyclyl; wherein X_1 is independently selected from a bond and C_{1-4} alkylene; and R_{5a} and R_{5b} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy;

[0038] In another embodiment R_3 is methyl; and R_4 is pyrazolyl, pyridinyl, indolyl, indolin-2-yl, thienyl, thiazolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl, furanyl, benzo[b]furanyl, 1,3,4-thiadiazolyl, benzo[b]thiophenyl, pyrrolyl, 1H-indazolyl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, oxazolyl, benzo[d]thiazol-6-yl, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl,

13

quinolinyl, 1H-indolyl, 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridinyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl and 2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridinyl;

[0039] wherein said heteroaryls of R₄ are substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, hydroxy, cyano, methyl, amino, phenyl, hydroxy-ethyl(methyl)amino, piperidinyl, trifluoromethyl, 2-methylallyloxy, cyclopropyl-methyl(propyl)amino-methyl, trifluoromethoxy, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, amino-carbonyl-methyl(ethyl)amino-methyl, pyridinyl-methyl(ethyl)-amino-methyl, isopropyl(ethyl)-amino-methyl, propyl(ethyl)-amino-methyl, morpholino, butyl(methyl)amino-methyl, isobutyl(methyl)amino-methyl, benzyl(ethyl)amino-methyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, azepanyl, hydroxy-propyloxy, ethyl, methoxy, methyl-carbonyl, ethoxy, propyloxy, t-butyl, benzyl, propyl, isopropoxy, isopropyl, diethylamino-sulfonyl, methyl-sulfonyl, isopropyl-sulfonyl, diethyl-amino-methyl, trifluoroethoxy, piperidinyl, isoquinolinyl, (hydroxy-ethyl)(methyl)amino, difluoro-ethoxy, cyclopropyl, cyclopropyl-methoxy and tetrahydrofuranyl-oxy;

[0040] wherein said aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl substituents of R₄ can optionally be further substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, methyl, pyrrolidinyl-methyl, trifluoromethyl, hydroxy-methyl, hydroxy and cyano. *OK*

[0041] In another embodiment, R₉ is selected from hydrogen and dimethyl-amino-propyloxy. *A*

[0042] In another embodiment are compounds selected from: *S* N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-methyloxazole-4-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-morpholinopyridine-4-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-6-methoxypyridine-3-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-6-methoxypyridine-3-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide; N-(3-(4-(5-methylpyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide; N-(3-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-

24

ylamino)-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide; 2-(2,2-difluoroethoxy)-N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)pyridine-4-carboxamide; 6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)pyridine-3-carboxamide; 3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-N-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-4-methylbenzamide; and N-(3-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide.

[0043] A representative number of compounds of the invention are detailed in the Examples and Table I, *infra*.

[0044] In one embodiment, the invention provides methods for treating a disease or condition modulated by the c-kit and PDGFR α / β kinase receptors, comprising administering compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof.

[0045] Examples of c-kit mediated ~~disease~~ conditions which may be mediated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to a neoplastic disorder, an allergy disorder, an inflammatory disorder, an autoimmune disorder, a graft-versus-host disease, a Plasmodium related disease, a mast cell associated disease, a metabolic syndrome, a CNS related disorder, a neurodegenerative disorder, a pain condition, a substance abuse disorder, a prion disease, a cancer, a heart disease, a fibrotic disease, idiopathic arterial hypertension (IPAH), or primary pulmonary hypertension (PPH).

[0046] Examples of a plasmodium related disease which may be treated using compounds and compositions of the invention include but are not limited to malaria.

[0047] Examples of a mast cell associated disease which may be treated using compounds and compositions of the invention include but are not limited to acne and Propionibacterium acnes, Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), inflammation and tissue destruction induced by exposure to chemical or biological weapons (such as anthrax and sulfur-mustard), Cystic fibrosis; renal disease, inflammatory muscle disorders, HIV, type II diabetes, cerebral ischemia, mastocytosis, drug dependence and withdrawal symptoms, CNS disorders, preventing and minimizing hair loss, bacterial infections, interstitial cystitis, inflammatory bowel diseases, tumor angiogenesis, autoimmune diseases,



inflammatory diseases, Multiple Sclerosis (MS), allergic disorders (including asthma), irritable bowel syndrome (IBS), nasal polyposis, and bone loss.

[0048] Examples of neoplastic disorders which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to mastocytosis, gastrointestinal stromal tumor, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, acute myelocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia, myelodysplastic syndrome, chronic myelogenous leukemia, colorectal carcinoma, gastric carcinoma, testicular cancer, glioblastoma or astrocytoma.

[0049] Examples of allergy disorders which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to asthma, allergic rhinitis, allergic sinusitis, anaphylactic syndrome, urticaria, angioedema, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, erythema nodosum, erythema multiforme, cutaneous necrotizing vasculitis, insect bite skin inflammation, or blood sucking parasite infestation.

[0050] Examples of inflammatory disorders which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to rheumatoid arthritis, conjunctivitis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis or gouty arthritis.

[0051] Examples of autoimmune disorders which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to multiple sclerosis, psoriasis, intestine inflammatory disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, polyarthritis, local or systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, cutaneous lupus, dermatomyositis, polymyositis, Sjogren's syndrome, nodular panarteritis, autoimmune enteropathy or proliferative glomerulonephritis.

[0052] Examples of graft-versus-host diseases which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to organ transplantation graft rejection, such as kidney transplantation, pancreas transplantation, liver transplantation, heart transplantation, lung transplantation, or bone marrow transplantation.

[0053] Examples of metabolic syndrome which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to type I diabetes, type II diabetes, or obesity.

[0054] Examples of CNS related disorders which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to depression, dysthymic disorder, cyclothymic disorder, anorexia, bulimia, premenstrual syndrome, post-menopause syndrome, mental slowing, loss of concentration, pessimistic worry, agitation, self-deprecation and decreased libido, an anxiety disorder, a psychiatric disorder or schizophrenia.

[0055] Examples of depression conditions which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to bipolar depression, severe or melancholic depression, atypical depression, refractory depression, or seasonal depression. Examples of anxiety disorders which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to anxiety associated with hyperventilation and cardiac arrhythmias, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, acute stress disorder, and generalized anxiety disorder. Examples of psychiatric disorders which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to panic attacks, including psychosis, delusional disorders, conversion disorders, phobias, mania, delirium, dissociative episodes including dissociative amnesia, dissociative fugue and dissociative suicidal behavior, self-neglect, violent or aggressive behavior, trauma, borderline personality, and acute psychosis such as schizophrenia, including paranoid schizophrenia, disorganized schizophrenia, catatonic schizophrenia, and undifferentiated schizophrenia.

[0056] Examples of neurodegenerative disorder which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, the prion diseases, Motor Neuron Disease (MND), or Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).

[0057] Examples of pain conditions which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to acute pain, postoperative pain, chronic pain, nociceptive pain, cancer pain, neuropathic pain or psychogenic pain syndrome.

[0058] Examples of substance use disorders which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to drug addiction, drug abuse, drug habituation, drug dependence, withdrawal syndrome or overdose.

[0059] Examples of cancers which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to melanoma, gastrointestinal stromal tumor (GIST), small cell lung cancer, colorectal cancer or other solid tumors.

[0060] Examples of fibrotic diseases which may be treated using the compounds and compositions of the invention include but are not limited to hepatitis C (HCV), liver fibrosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis in liver, pulmonary fibrosis, cardiac fibrosis, or bone marrow fibrosis.

[0061] In another embodiment, the invention provides methods for treating a disease or condition modulated by the c-kit kinase receptor, comprising administering compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof

Pharmacology and Utility

[0062] Compounds of the invention modulate the activity of kinases and, as such, are useful for treating diseases or disorders in which kinases, contribute to the pathology and/or symptomology of the disease. Examples of kinases that are inhibited by the compounds and compositions described herein and against which the methods described herein are useful include, but are not limited to c-kit, Abl, Lyn, MAPK14 (p38delta), PDGFR α , PDGFR β , ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, LCK, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 and TrkB kinase.

[0063] Malaria is caused by protozoan parasites of the genus Plasmodium. Four species of Plasmodium can produce the disease in its various forms: Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium ovale; and Plasmodium malaria. P. falciparum, the most widespread and dangerous, can lead to fatal cerebral malaria if left untreated. Protein tyrosine kinase activity is distributed in all the stages of P. falciparum parasite maturation and kinase inhibitors of the present invention can be used for treating Plasmodium related diseases. Tyrosine kinase inhibitors of the present invention, in particular c-kit inhibitors can be a route for treating Plasmodium related diseases through inhibition of the growth of Plasmodium falciparum. The in vitro assay, infra, is used as a means to determine the activity of compounds of the invention against a variety of malarial parasite strains.

[0064] Mast cells (MC) are tissue elements derived from a particular subset of hematopoietic stem cells that produce a large variety of mediators most of which having strong pro-inflammatory activities. Since MCs are distributed in almost all the body sites, hypersecretion of mediators by activated elements can lead to multiple organ failures. Mast cells are, therefore, central players involved in many diseases. The present invention relates to a method for treating mast cell associated diseases comprising administering a compound capable of depleting mast cells or a compound inhibiting mast cell degranulation, to a human in need of such treatment. Such compounds can be chosen from c-kit inhibitors and more particularly non-toxic, selective and potent c-kit inhibitors. Preferably, said inhibitors are unable to promote death of IL-3 dependent cells cultured in presence of IL-3.

[0065] Mast cell associated diseases include, but are not limited to: acne and Propionibacterium acnes (acne encompasses all forms of chronic inflammation of the skin including those induced by Propionibacterium acnes); an extremely rare and disabling genetic disorder of connective tissue known as Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP); the detrimental effects of inflammation and tissue destruction induced by exposure to chemical or biological weapons (such as anthrax, sulfur-mustard, etc.); Cystic fibrosis (a lung, digestive and reproductive systems genetic disease); renal disease such as Acute nephritic syndrome, glomerulonephritis, renal amyloidosis, renal interstitial fibrosis (the final common pathway leading to end-stage renal disease in various nephropathies); inflammatory muscle disorders including myositis and muscular dystrophy; HIV (for example, depleting HIV infected mast cells can be a new route for treating HIV infection and related diseases); treating type II diabetes, obesity and related disorders (mast cells regulate a number of the processes that contribute to the development of atherosclerosis, including hyperglycemia, hypercholesterolemia, hypertension, endothelial dysfunction, insulin resistance, and vascular remodeling; cerebral ischemia; mastocytosis (a very heterogeneous group of disorders characterized by an abnormal accumulation of mast cells in different tissues, mainly in the skin and the bone marrow, but also in spleen, liver, lymph nodes, and the gastrointestinal tract); drug dependence and withdrawal symptoms (particularly drug addiction, drug abuse, drug habituation, drug dependence, withdrawal syndrome and overdose); CNS disorders (particularly depression, schizophrenia, anxiety, migraine, memory loss, pain and neurodegenerative diseases); promoting hair growth (including preventing and minimizing hair loss); bacterial infections (particularly infections



caused by FimH expressing bacteria); interstitial cystitis (a chronic inflammation of the bladder wall resulting in tissue damage, especially at the interstices between the cells in the lining of the bladder); Inflammatory bowel diseases (generally applied to four diseases of the bowel, namely Crohn's disease, ulcerative colitis, indeterminate colitis, and infectious colitis); tumor angiogenesis; autoimmune diseases (particularly multiple sclerosis, ulcerative colitis, Crohn's disease, rheumatoid arthritis and polyarthritis, scleroderma, lupus erythematosus, dermatomyositis, pemphigus, polymyositis, vasculitis and graft- versus host diseases); inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis (RA); Multiple Sclerosis (MS); allergic disorders (particularly allergic rhinitis, allergic sinusitis, anaphylactic syndrome, urticaria, angioedema, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, erythema nodosum, erythema multiforme, cutaneous necrotizing venulitis and insect bite skin inflammation, bronchial asthma); and bone loss.

[0066] Abelson tyrosine kinase (i.e. Abl, c-Abl) is involved in the regulation of the cell cycle, in the cellular response to genotoxic stress, and in the transmission of information about the cellular environment through integrin signaling. Overall, it appears that the Abl protein serves a complex role as a cellular module that integrates signals from various extracellular and intracellular sources and that influences decisions in regard to cell cycle and apoptosis. Abelson tyrosine kinase includes sub-types derivatives such as the chimeric fusion (oncoprotein) BCR-Abl with deregulated tyrosine kinase activity or the v-Abl. BCR-Abl is critical in the pathogenesis of 95% of chronic myelogenous leukemia (CML) and 10% of acute lymphocytic leukemia. STI-571 (Gleevec) is an inhibitor of the oncogenic BCR-Abl tyrosine kinase and is used for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). However, some patients in the blast crisis stage of CML are resistant to STI-571 due to mutations in the BCR-Abl kinase. Over 22 mutations have been reported to date with the most common being G250E, E255V, T315I, F317L and M351T.

[0067] Some compounds of the present invention inhibit abl kinase, especially v-abl kinase. Some of the compounds of the present invention also inhibit wild-type BCR-Abl kinase and mutations of BCR-Abl kinase and are thus suitable for the treatment of Bcr-abl-positive cancer and tumor diseases, such as leukemias (especially chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia, where especially apoptotic mechanisms of action are found), and also shows effects on the subgroup of leukemic stem cells as well as potential

for the purification of these cells *in vitro* after removal of said cells (for example, bone marrow removal) and reimplantation of the cells once they have been cleared of cancer cells (for example, reimplantation of purified bone marrow cells).

[0068] The Ras-Raf-MEK-ERK signaling pathway mediates cellular response to growth signals. Ras is mutated to an oncogenic form in ~15% of human cancer. The Raf family belongs to the serine/threonine protein kinase and it includes three members, A-Raf, B-Raf and c-Raf (or Raf-1). The focus on Raf being a drug target has centered on the relationship of Raf as a downstream effector of Ras. However, recent data suggests that B-Raf may have a prominent role in the formation of certain tumors with no requirement for an activated Ras allele (Nature 417, 949 - 954 (01 Jul 2002)). In particular, B-Raf mutations have been detected in a large percentage of malignant melanomas.

[0069] Existing medical treatments for melanoma are limited in their effectiveness, especially for late stage melanomas. The compounds of the present invention also inhibit cellular processes involving b-Raf kinase, providing a new therapeutic opportunity for treatment of human cancers, especially for melanoma.

[0070] The compounds of the present invention also inhibit cellular processes involving c-Raf kinase. c-Raf is activated by the ras oncogene, which is mutated in a wide number of human cancers. Therefore inhibition of the kinase activity of c-Raf may provide a way to prevent ras mediated tumor growth [Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)].

[0071] PDGF (Platelet-derived Growth Factor) is a very commonly occurring growth factor, which plays an important role both in normal growth and also in pathological cell proliferation, such as is seen in carcinogenesis and in diseases of the smooth-muscle cells of blood vessels, for example in atherosclerosis and thrombosis. Compounds of the invention can inhibit PDGF receptor (PDGFR) activity and are, therefore, suitable for the treatment of: tumor diseases, such as gliomas, sarcomas, prostate tumors, and tumors of the colon, breast, and ovary; hypereosinophilia; fibrosis; pulmonary hypertension; and cardiovascular diseases.

[0072] Compounds of the present invention, can be used not only as a tumor-inhibiting substance, for example in small cell lung cancer, but also as an agent to treat non-malignant proliferative disorders, such as atherosclerosis, thrombosis, psoriasis, scleroderma and fibrosis, as well as for the protection of stem cells, for example to combat the hemotoxic

31

effect of chemotherapeutic agents, such as 5-fluoruracil, and in asthma. Compounds of the invention can especially be used for the treatment of diseases, which respond to an inhibition of the PDGF receptor kinase.

[0073] Compounds of the present invention show useful effects in the treatment of disorders arising as a result of transplantation, for example, allogenic transplantation, especially tissue rejection, such as especially obliterative bronchiolitis (OB), i.e. a chronic rejection of allogenic lung transplants. In contrast to patients without OB, those with OB often show an elevated PDGF concentration in bronchoalveolar lavage fluids.

[0074] Compounds of the present invention are also effective in diseases associated with vascular smooth-muscle cell migration and proliferation (where PDGF and PDGF-R often also play a role), such as restenosis and atherosclerosis. These effects and the consequences thereof for the proliferation or migration of vascular smooth-muscle cells *in vitro* and *in vivo* can be demonstrated by administration of the compounds of the present invention, and also by investigating its effect on the thickening of the vascular intima following mechanical injury *in vivo*.

[0075] The trk family of neurotrophin receptors (trkA, trkB, trkC) promotes the survival, growth and differentiation of the neuronal and non-neuronal tissues. The TrkB protein is expressed in neuroendocrine-type cells in the small intestine and colon, in the alpha cells of the pancreas, in the monocytes and macrophages of the lymph nodes and of the spleen, and in the granular layers of the epidermis (Shibayama and Koizumi, 1996). Expression of the TrkB protein has been associated with an unfavorable progression of Wilms tumors and of neuroblastomas. TrkB is, moreover, expressed in cancerous prostate cells but not in normal cells. The signaling pathway downstream of the trk receptors involves the cascade of MAPK activation through the Shc, activated Ras, ERK-1 and ERK-2 genes, and the PLC-gamma transduction pathway (Sugimoto et al., 2001).

[0076] The kinase, c-Src transmits oncogenic signals of many receptors. For example, over-expression of EGFR or HER2/neu in tumors leads to the constitutive activation of c-src, which is characteristic for the malignant cell but absent from the normal cell. On the other hand, mice deficient in the expression of c-src exhibit an osteopetrotic phenotype, indicating a key participation of c-src in osteoclast function and a possible involvement in related disorders.

32

[0077] The Tec family kinase, Bmx, a non-receptor protein-tyrosine kinase, controls the proliferation of mammary epithelial cancer cells.

[0078] Fibroblast growth factor receptor 3 was shown to exert a negative regulatory effect on bone growth and an inhibition of chondrocyte proliferation. Thanatophoric dysplasia is caused by different mutations in fibroblast growth factor receptor 3, and one mutation, TDII FGFR3, has a constitutive tyrosine kinase activity which activates the transcription factor Stat1, leading to expression of a cell-cycle inhibitor, growth arrest and abnormal bone development (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR3 is also often expressed in multiple myeloma-type cancers. Inhibitors of FGFR3 activity are useful in the treatment of T-cell mediated inflammatory or autoimmune diseases including but not limited to rheumatoid arthritis (RA), collagen II arthritis, multiple sclerosis (MS), systemic lupus erythematosus (SLE), psoriasis, juvenile onset diabetes, Sjogren's disease, thyroid disease, sarcoidosis, autoimmune uveitis, inflammatory bowel disease (Crohn's and ulcerative colitis), celiac disease and myasthenia gravis.

[0079] The activity of serum and glucocorticoid-regulated kinase (SGK), is correlated to perturbed ion-channel activities, in particular, those of sodium and/or potassium channels and compounds of the invention can be useful for treating hypertension.

[0080] Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 and P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, have shown an inhibition of tumor growth and vascularization and also a decrease in lung metastases during adenoviral infections or during injections of the extracellular domain of Tie-2 (Tek) in breast tumor and melanoma xenograft models. Tie2 inhibitors can be used in situations where neovascularization takes place inappropriately (i.e. in diabetic retinopathy, chronic inflammation, psoriasis, Kaposi's sarcoma, chronic neovascularization due to macular degeneration, rheumatoid arthritis, infantile haemangioma and cancers).

[0081] Lck plays a role in T-cell signaling. Mice that lack the Lck gene have a poor ability to develop thymocytes. The function of Lck as a positive activator of T-cell signaling suggests that Lck inhibitors may be useful for treating autoimmune disease such as rheumatoid arthritis.

[0082] JNKs, along with other MAPKs, have been implicated in having a role in mediating cellular response to cancer, thrombin-induced platelet aggregation,

immunodeficiency disorders, autoimmune diseases, cell death, allergies, osteoporosis and heart disease. The therapeutic targets related to activation of the JNK pathway include chronic myelogenous leukemia (CML), rheumatoid arthritis, asthma, osteoarthritis, ischemia, cancer and neurodegenerative diseases. As a result of the importance of JNK activation associated with liver disease or episodes of hepatic ischemia, compounds of the invention may also be useful to treat various hepatic disorders. A role for JNK in cardiovascular disease such as myocardial infarction or congestive heart failure has also been reported as it has been shown JNK mediates hypertrophic responses to various forms of cardiac stress. It has been demonstrated that the JNK cascade also plays a role in T-cell activation, including activation of the IL-2 promoter. Thus, inhibitors of JNK may have therapeutic value in altering pathologic immune responses. A role for JNK activation in various cancers has also been established, suggesting the potential use of JNK inhibitors in cancer. For example, constitutively activated JNK is associated with HTLV-1 mediated tumorigenesis [Oncogene 13:135-42 (1996)]. JNK may play a role in Kaposi's sarcoma (KS). Other proliferative effects of other cytokines implicated in KS proliferation, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-6 and TNF α , may also be mediated by JNK. In addition, regulation of the c-jun gene in p210 BCR-ABL transformed cells corresponds with activity of JNK, suggesting a role for JNK inhibitors in the treatment for chronic myelogenous leukemia (CML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

[0083] Certain abnormal proliferative conditions are believed to be associated with raf expression and are, therefore, believed to be responsive to inhibition of raf expression. Abnormally high levels of expression of the raf protein are also implicated in transformation and abnormal cell proliferation. These abnormal proliferative conditions are also believed to be responsive to inhibition of raf expression. For example, expression of the c-raf protein is believed to play a role in abnormal cell proliferation since it has been reported that 60% of all lung carcinoma cell lines express unusually high levels of c-raf mRNA and protein. Further examples of abnormal proliferative conditions are hyper-proliferative disorders such as cancers, tumors, hyperplasia, pulmonary fibrosis, angiogenesis, psoriasis, atherosclerosis and smooth muscle cell proliferation in the blood vessels, such as stenosis or restenosis following angioplasty. The cellular signaling pathway of which raf is a part has also been implicated in inflammatory disorders characterized by T-

34

cell proliferation (T-cell activation and growth), such as tissue graft rejection, endotoxin shock, and glomerular nephritis, for example.

[0084] The stress activated protein kinases (SAPKs) are a family of protein kinases that represent the penultimate step in signal transduction pathways that result in activation of the c-jun transcription factor and expression of genes regulated by c-jun. In particular, c-jun is involved in the transcription of genes that encode proteins involved in the repair of DNA that is damaged due to genotoxic insults. Therefore, agents that inhibit SAPK activity in a cell prevent DNA repair and sensitize the cell to agents that induce DNA damage or inhibit DNA synthesis and induce apoptosis of a cell or that inhibit cell proliferation.

[0085] Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) are members of conserved signal transduction pathways that activate transcription factors, translation factors and other target molecules in response to a variety of extracellular signals. MAPKs are activated by phosphorylation at a dual phosphorylation motif having the sequence Thr-X-Tyr by mitogen-activated protein kinase kinases (MKKs). In higher eukaryotes, the physiological role of MAPK signaling has been correlated with cellular events such as proliferation, oncogenesis, development and differentiation. Accordingly, the ability to regulate signal transduction via these pathways (particularly via MKK4 and MKK6) could lead to the development of treatments and preventive therapies for human diseases associated with MAPK signaling, such as inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer.

[0086] The family of human ribosomal S6 protein kinases consists of at least 8 members (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K and p70S6 Kb). Ribosomal protein S6 protein kinases play important pleotropic functions, among them is a key role in the regulation of mRNA translation during protein biosynthesis (Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999;151(1-2):65-77). The phosphorylation of the S6 ribosomal protein by p70S6 has also been implicated in the regulation of cell motility (Immunol. Cell Biol. 2000 August;78(4):447-51) and cell growth (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000;65:101-27), and hence, may be important in tumor metastasis, the immune response and tissue repair as well as other disease conditions.

[0087] The SAPK's (also called "jun N-terminal kinases" or "JNK's") are a family of protein kinases that represent the penultimate step in signal transduction pathways that result in activation of the c-jun transcription factor and expression of genes regulated by c-jun. In particular, c-jun is involved in the transcription of genes that encode proteins involved in the repair of DNA that is damaged due to genotoxic insults. Agents that inhibit SAPK activity in a cell prevent DNA repair and sensitize the cell to those cancer therapeutic modalities that act by inducing DNA damage.

[0088] BTK plays a role in autoimmune and/or inflammatory disease such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, multiple vasculitides, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), myasthenia gravis, and asthma. Because of BTK's role in B-cell activation, inhibitors of BTK are useful as inhibitors of B-cell mediated pathogenic activity, such as autoantibody production, and are useful for the treatment of B-cell lymphoma and leukemia.

[0089] CHK2 is a member of the checkpoint kinase family of serine/threonine protein kinases and is involved in a mechanism used for surveillance of DNA damage, such as damage caused by environmental mutagens and endogenous reactive oxygen species. As a result, it is implicated as a tumor suppressor and target for cancer therapy.

[0090] CSK influences the metastatic potential of cancer cells, particularly colon cancer.

[0091] Fes is a non-receptor protein tyrosine kinase that has been implicated in a variety of cytokine signal transduction pathways, as well as differentiation of myeloid cells. Fes is also a key component of the granulocyte differentiation machinery.

[0092] Flt3 receptor tyrosine kinase activity is implicated in leukemias and myelodysplastic syndrome. In approximately 25% of AML the leukemia cells express a constitutively active form of auto-phosphorylated (p) FLT3 tyrosine kinase on the cell surface. The activity of p-FLT3 confers growth and survival advantage on the leukemic cells. Patients with acute leukemia, whose leukemia cells express p-FLT3 kinase activity, have a poor overall clinical outcome. Inhibition of p-FLT3 kinase activity induces apoptosis (programmed cell death) of the leukemic cells.

[0093] Inhibitors of IKK α and IKK β (1 & 2) are therapeutics for diseases which include rheumatoid arthritis, transplant rejection, inflammatory bowel disease, osteoarthritis,

36

asthma, chronic obstructive pulmonary disease, atherosclerosis, psoriasis, multiple sclerosis, stroke, systemic lupus erythematosus, Alzheimer's disease, brain ischemia, traumatic brain injury, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, subarachnoid hemorrhage or other diseases or disorders associated with excessive production of inflammatory mediators in the brain and central nervous system.

[0094] Met is associated with most types of the major human cancers and expression is often correlated with poor prognosis and metastasis. Inhibitors of Met are therapeutics for diseases which include cancers such as lung cancer, NSCLC (non small cell lung cancer), bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e. g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e. g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e. g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), pediatric malignancy, neoplasms of the central nervous system (e. g., primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma or pituitary adenomas), cancers of the blood such as acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, etc, Barrett's esophagus (pre-malignant syndrome) neoplastic cutaneous disease, psoriasis, mycoses fungoides and benign prostatic hypertrophy, diabetes related diseases such as diabetic retinopathy, retinal ischemia and retinal neovascularization, hepatic cirrhosis, cardiovascular disease such as atherosclerosis, immunological disease such as autoimmune disease and renal disease. Preferably, the disease is cancer such as acute myeloid leukemia and colorectal cancer.

[0095] The Nima-related kinase 2 (Nek2) is a cell cycle-regulated protein kinase with maximal activity at the onset of mitosis that localizes to the centrosome. Functional studies have implicated Nek2 in regulation of centrosome separation and spindle formation. Nek2 protein is elevated 2- to 5-fold in cell lines derived from a range of human tumors including those of cervical, ovarian, prostate, and particularly breast.

[0096] p70S6K-mediated diseases or conditions include, but are not limited to, proliferative disorders, such as cancer and tuberous sclerosis.

[0097] In accordance with the foregoing, the present invention further provides a method for preventing or treating any of the diseases or disorders described above in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject a therapeutically effective amount (*See, "Administration and Pharmaceutical Compositions", infra*) of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For any of the above uses, the required dosage will vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired.

Administration and Pharmaceutical Compositions

[0098] In general, compounds of the invention will be administered in therapeutically effective amounts via any of the usual and acceptable modes known in the art, either singly or in combination with one or more therapeutic agents. A therapeutically effective amount may vary widely depending on the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used and other factors. In general, satisfactory results are indicated to be obtained systemically at daily dosages of from about 0.03 to 2.5mg/kg per body weight. An indicated daily dosage in the larger mammal, e.g. humans, is in the range from about 0.5mg to about 100mg, conveniently administered, e.g. in divided doses up to four times a day or in retard form. Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 1 to 50mg active ingredient.

[0099] Compounds of the invention can be administered as pharmaceutical compositions by any conventional route, in particular enterally, e.g., orally, e.g., in the form of tablets or capsules, or parenterally, e.g., in the form of injectable solutions or suspensions, topically, e.g., in the form of lotions, gels, ointments or creams, or in a nasal, inhaled or suppository form. Pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent can be manufactured in a conventional manner by mixing, granulating or coating methods. For example, oral compositions can be tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together

38

with a) diluents, e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine; b) lubricants, e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also c) binders, e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or polyvinylpyrrolidone; if desired d) disintegrants, e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners. Injectable compositions can be aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories can be prepared from fatty emulsions or suspensions. The compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Suitable formulations for transdermal applications include an effective amount of a compound of the present invention with a carrier. A carrier can include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound to the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin. Matrix transdermal formulations may also be used. Suitable formulations for topical application, e.g., to the skin and eyes, are preferably aqueous solutions, ointments, creams or gels well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

[00100] Compounds of the invention can be administered in therapeutically effective amounts in combination with one or more therapeutic agents (pharmaceutical combinations). For example, synergistic effects can occur with other asthma therapies, for example, steroids and leukotriene antagonists.

[00101] For example, synergistic effects can occur with other immunomodulatory or anti-inflammatory substances, for example when used in combination with cyclosporin, rapamycin, or ascomycin, or immunosuppressant analogues thereof, for example cyclosporin A (CsA), cyclosporin G, FK-506, rapamycin, or comparable compounds, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, brequinar, leflunomide, mizoribine, mycophenolic acid, mycophenolate mofetil, 15-deoxyspergualin, immunosuppressant

antibodies, especially monoclonal antibodies for leukocyte receptors, for example MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 or their ligands, or other immunomodulatory compounds, such as CTLA41g. Where the compounds of the invention are administered in conjunction with other therapies, dosages of the co-administered compounds will of course vary depending on the type of co-drug employed, on the specific drug employed, on the condition being treated and so forth.

[00102] The invention also provides for a pharmaceutical combinations, e.g. a kit, comprising a) a first agent which is a compound of the invention as disclosed herein, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, and b) at least one co-agent. The kit can comprise instructions for its administration.

[00103] The terms "co-administration" or "combined administration" or the like as utilized herein are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time.

[00104] The term "pharmaceutical combination" as used herein means a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term "fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term "non-fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the 2 compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of 3 or more active ingredients.

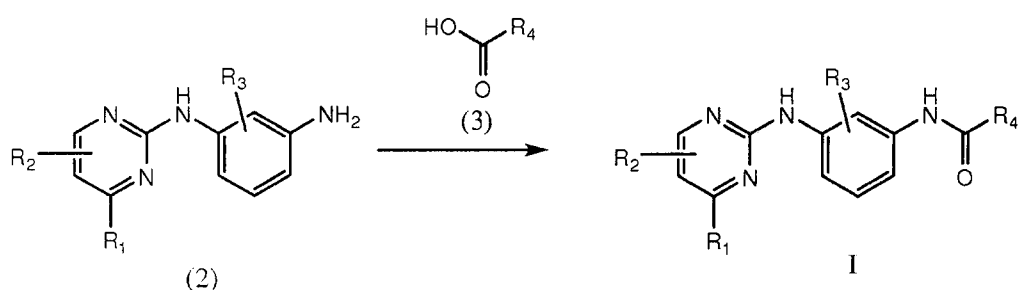
Processes for Making Compounds of the Invention

[00105] The present invention also includes processes for the preparation of compounds of the invention. In the reactions described, it can be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups,

where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups can be used in accordance with standard practice, for example, see T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

[00106] Compounds of Formula I, wherein Y is a bond and X is NH, can be prepared by proceeding as in the following Reaction Schemes I:

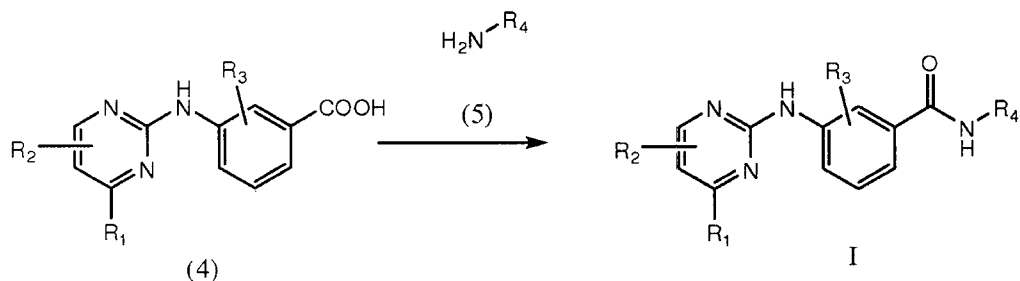
Reactions Scheme I



[00107] wherein R₁, R₂, R₃ and R₄ are as described in the Summary of the Invention. A compound of Formula I can be prepared by reacting of a compound of formula 2 with a compound of formula 3 in the presence of a suitable solvent (for example, DMF, and the like), a suitable coupling agent (for example, HATU, and the like) and a suitable base (for example, DIEA, and the like). The reaction is carried out in a temperature range of about 0°C to about 60°C and can take up to 24 hours to complete.

[00108] Compounds of Formula I, wherein X is a bond and Y is NH, can be prepared by proceeding as in the following Reaction Schemes II:

Reactions Scheme II



[00109] wherein R₁, R₂, R₃ and R₄ are as described in the Summary of the Invention. A compound of Formula I can be prepared by reacting of a compound of formula 4 with a compound of formula 5 in the presence of a suitable solvent (for example, DMF, and the like), a suitable coupling agent (for example, HATU, and the like) and a suitable base (for example, DIEA, and the like). The reaction is carried out in a temperature range of about 0°C to about 60°C and can take up to 24 hours to complete.

[00110] Detailed examples of the synthesis of compounds of formula I can be found in the Examples, *infra*.

Additional Processes for Making Compounds of the Invention

[00111] A compound of the invention can be prepared as a pharmaceutically acceptable acid addition salt by reacting the free base form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid. Alternatively, a pharmaceutically acceptable base addition salt of a compound of the invention can be prepared by reacting the free acid form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic base. Alternatively, the salt forms of the compounds of the invention can be prepared using salts of the starting materials or intermediates.

[00112] The free acid or free base forms of the compounds of the invention can be prepared from the corresponding base addition salt or acid addition salt from, respectively. For example a compound of the invention in an acid addition salt form can be converted to the corresponding free base by treating with a suitable base (e.g., ammonium hydroxide solution, sodium hydroxide, and the like). A compound of the invention in a base addition salt form can be converted to the corresponding free acid by treating with a suitable acid (e.g., hydrochloric acid, etc.).

[00113] Compounds of the invention in unoxidized form can be prepared from N-oxides of compounds of the invention by treating with a reducing agent (e.g., sulfur, sulfur dioxide, triphenyl phosphine, lithium borohydride, sodium borohydride, phosphorus trichloride, tribromide, or the like) in a suitable inert organic solvent (e.g. acetonitrile, ethanol, aqueous dioxane, or the like) at 0 to 80°C.

[00114] Prodrug derivatives of the compounds of the invention can be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art (e.g., for further details see Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). For example, appropriate prodrugs can be prepared by reacting a non-derivatized compound of the invention with a suitable carbamylating agent (e.g., 1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate, para-nitrophenyl carbonate, or the like).

[00115] Protected derivatives of the compounds of the invention can be made by means known to those of ordinary skill in the art. A detailed description of techniques applicable to the creation of protecting groups and their removal can be found in T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[00116] Compounds of the present invention can be conveniently prepared, or formed during the process of the invention, as solvates (e.g., hydrates). Hydrates of compounds of the present invention can be conveniently prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxin, tetrahydrofuran or methanol.

[00117] Compounds of the invention can be prepared as their individual stereoisomers by reacting a racemic mixture of the compound with an optically active resolving agent to form a pair of diastereoisomeric compounds, separating the diastereomers and recovering the optically pure enantiomers. While resolution of enantiomers can be carried out using covalent diastereomeric derivatives of the compounds of the invention, dissociable complexes are preferred (e.g., crystalline diastereomeric salts). Diastereomers have distinct physical properties (e.g., melting points, boiling points, solubilities, reactivity, etc.) and can be readily separated by taking advantage of these dissimilarities. The diastereomers can be separated by chromatography, or preferably, by separation/resolution techniques based upon differences in solubility. The optically pure enantiomer is then recovered, along with the resolving agent, by any practical means that would not result in racemization. A more detailed description of the techniques applicable to the resolution of stereoisomers of compounds from their racemic mixture can be found in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[00118] In summary, the compounds of Formula I can be made by a process, which involves:

- (a) those of reaction schemes I and II, and
- (b) optionally converting a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable salt;
- (c) optionally converting a salt form of a compound of the invention to a non-salt form;
- (d) optionally converting an unoxidized form of a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable N-oxide;
- (e) optionally converting an N-oxide form of a compound of the invention to its unoxidized form;
- (f) optionally resolving an individual isomer of a compound of the invention from a mixture of isomers;
- (g) optionally converting a non-derivatized compound of the invention into a pharmaceutically acceptable prodrug derivative; and
- (h) optionally converting a prodrug derivative of a compound of the invention to its non-derivatized form.

[00119] Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or can be prepared analogously to methods known in the art or as disclosed in the Examples hereinafter.

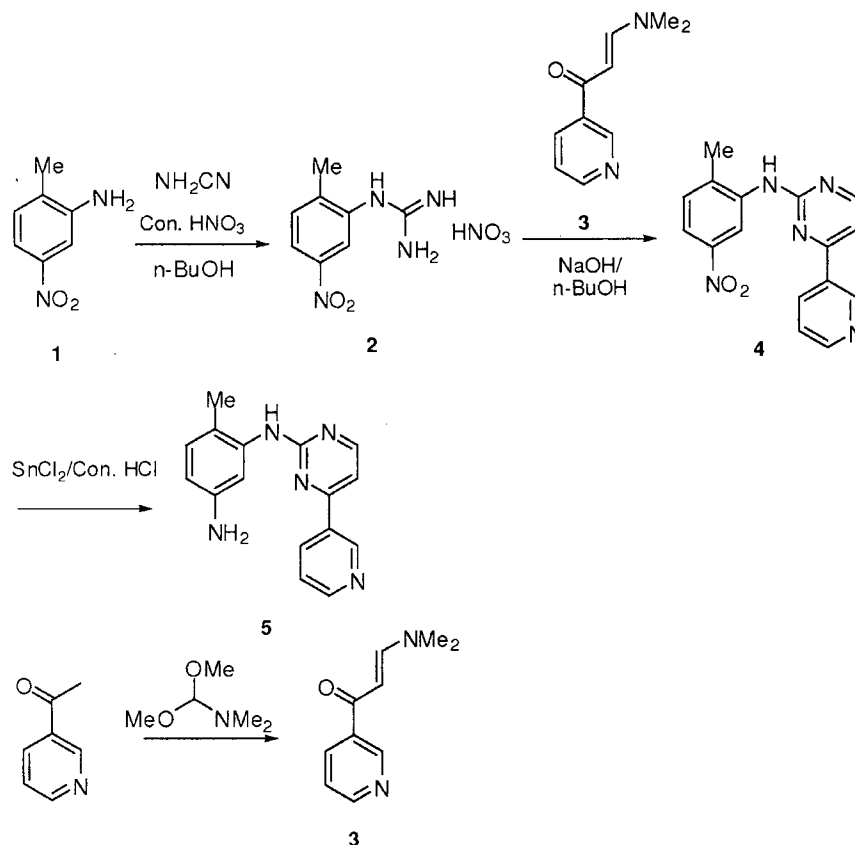
[00120] One of skill in the art will appreciate that the above transformations are only representative of methods for preparation of the compounds of the present invention, and that other well known methods can similarly be used.

Examples

[00121] The present invention is further exemplified, but not limited, by the following examples that illustrate the preparation of compounds of Formula I according to the invention.

Preparation of intermediates

Synthesis of 6-methyl-N1-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzene-1,3-diamine 5



[00122] To 2-amino-4-nitro toluene **1** (0.033 mol) in *n*-butanol (29 mL) is added 2.1 g of 65% aq. nitric acid to form the nitrate salt followed by condensation with cyanamide (0.047 mmol) in water (2 mL). The resulting mixture is heated at reflux for 25 h. After cooling to 0 °C, the precipitate is collected by filtration and washed with ethanol/diethyl ether (1 : 1 v/v, 30 mL) to afford 2-methyl-5-nitrophenyl guanidine nitrate **2**.

[00123] To 2-methyl-5-nitrophenyl guanidine **2** (0.0074 mol) in *n*-butanol (15 mL) is added **3** (0.0074 mol) and sodium hydroxide flakes (0.008 mol). The resulting mixture is heated at reflux for 12 h. After cooling to 0 °C, the precipitate is collected by filtration and washed with isopropanol (6 mL) and methanol (3 mL) to afford **4**. ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.31 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 2.39 (s, 3H).

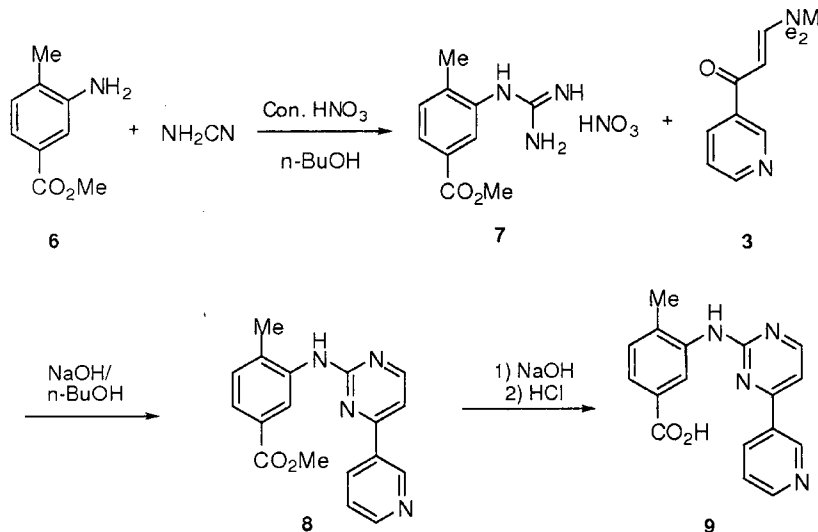
VS

[00124] Reactant **3** is obtained by the following procedures. A mixture of 3-acetylpyridine (2.47 mol) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (240 mL) is heated at reflux for 16 h. The solvent is removed in vacuo and hexanes (100 mL) added to the residue to crystallize a solid. The solid is recrystallized from dichloromethane -hexanes to give 3-dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-one. ¹H NMR (400MHz, *d*-chloroform) δ 9.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 5.68 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

[00125] A reactor is charged with concentrated hydrochloric acid (17 mL) followed by stannous chloride dehydrate (0.03 mol). The mixture is stirred for 10 min and then cooled to 0-5 °C. A solution of compound **4** (5.6 mmol) in ethyl acetate (3 mL) is slowly added (during 3-4 minutes) while maintaining the temperature at 0-5 °C. The reaction mixture is brought to rt and stirred for 1.5 h. To this is added water (50 mL) followed by a slow addition of 50% sodium hydroxide solution (40 mL). The resulting mixture is extracted with chloroform (2 x 25 mL). The organic layer is washed with water thoroughly and evaporated. The residue is dissolved in ethyl acetate (2 mL), cooled to 0-10 °C and maintained at this temperature for 1 h. The resulting precipitate is collected by filtration and washed with ethyl acetate (1 mL) to provide 1.0 g of **5**. ¹H NMR (400MHz, *d*-chloroform) δ 9.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 3.50 (bs, 2H), 2.24 (s, 3H).

Synthesis of 3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylbenzoic acid **9**

Vfb

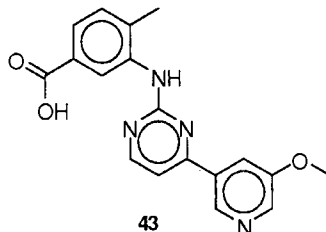


[00126] To a solution of 3-amino-4-methylbenzoic acid methyl ester (0.6 mol) in nBuOH (50 mL) is added 70% nitric acid (2.7 mL) to form the nitrate salt followed by condensation with aqueous cyanamide solution (50% wt., 7 mL, 0.09 mol). The resulting mixture is heated at reflux for 16 h and cooled to rt followed by addition of diethyl ether (100 mL). After cooling at 0 °C for 30 min, filtration and washing with methanol/diethyl ether (1 : 1 v/v, 120 mL) afford 3-guanidino-4-methylbenzoic acid methyl ester nitrate **7**.

[00127] To 3-guanidino-4-methylbenzoic acid methyl ester nitrate **7** (0.02 mol) in nBuOH (40 mL) is added **3** (0.02 mol) and sodium hydroxide flakes (0.02 mol). The resulting mixture is heated at reflux for 12 h to yield **8**. 1 N aq. NaOH (20 mL) is added to the nBuOH solution of **8** and heated at reflux for 30 min. After cooling to rt 1 N aq. HCl (20 mL) is slowly added to the mixture with vigorous stirring. The product is collected by filtration and washed with water to afford **9**. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.7 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (dt, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 307.2.

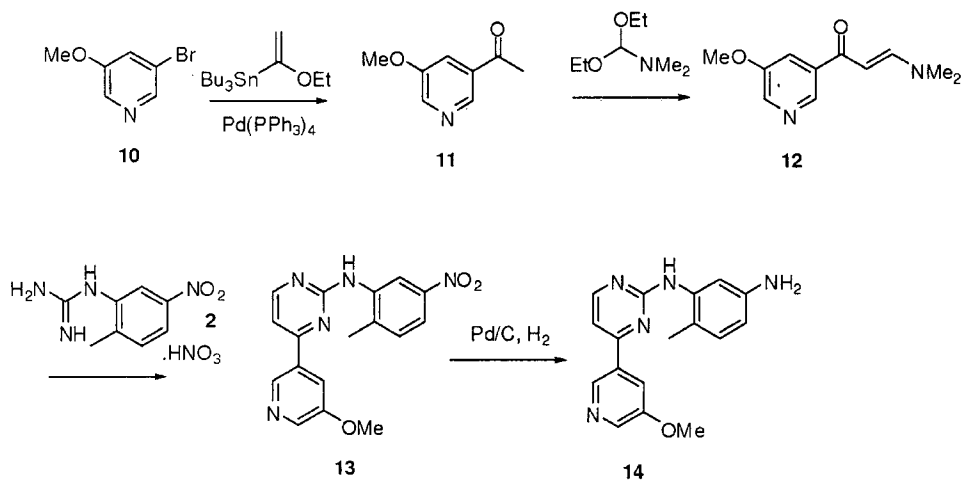
[00128]

The same protocol is used to make compounds of type **9** with substitution on the pyridine ring as for the preparation of 3-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylbenzoic acid **43**.



Synthesis of N1-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-6-methylbenzene-1,3-diamine

14



[00129] A solution of 3-Bromo-5-methoxypyridine (3 g, 16 mmol), tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane (7 mL, 21 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (0.92 g, 0.8 mmol) in dry toluene (15 mL) is heated in a microwave at 150 °C for 30 min. After cooling, the mixture is filtered through celite with MeOH and concentrated to give a residue which is purified by silica gel chromatography (ethyl acetate : hexanes = 1 : 1 v/v) to yield 1-(5-methoxypyridin-3-yl)ethanone **11** (1.6 g, 66%). MS (m/z) (M+1)⁺: 152.1.

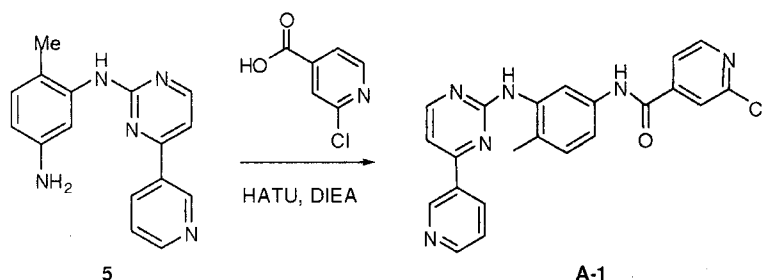
[00130] (E)-3-(dimethylamino)-1-(5-methoxypyridin-3-yl)prop-2-en-1-one **12** is prepared using similar procedures to the synthesis of **3**. N-(2-methyl-5-nitrophenyl)-4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine **13** is prepared using similar procedures to the synthesis of **4**.

[00131] To a solution of N-(2-methyl-5-nitrophenyl)-4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine **13** (5.0 mmol) in MeOH (20 mL) is added Pd (5% on carbon, 50% wet, 10% weight). The suspension is stirred under hydrogen for 2 h. The reaction is filtered

through celite and the celite cake is washed with MeOH. The solvent is removed under reduced pressure to afford **14** which is used without further purification. MS (m/z) (M+1)⁺: 308.2.

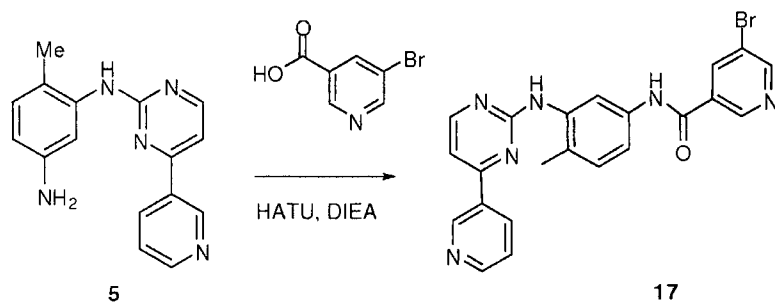
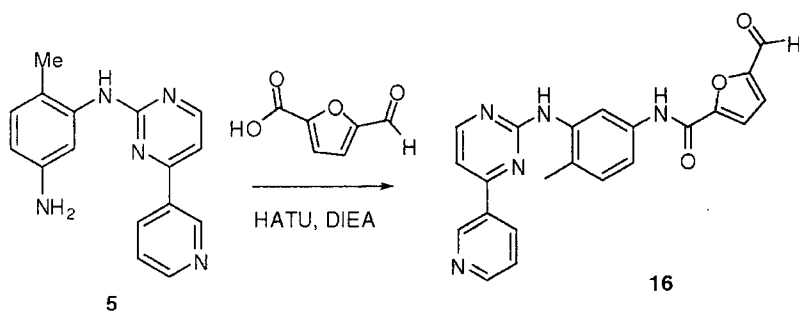
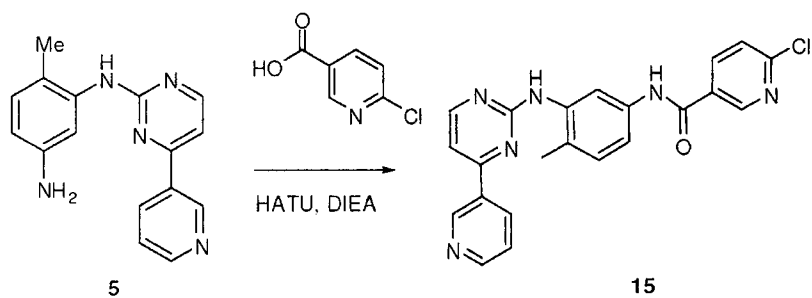
[00132] Aniline **14** can be used to make the same variety of compounds that are made with aniline **5**.

Synthesis of N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-chloropyridine-4 carboxamide **A-1**



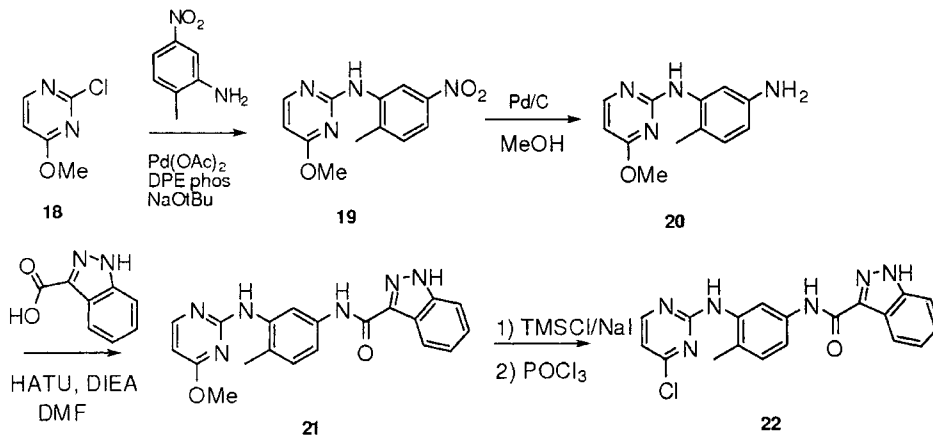
[00133] 6-Methyl-N1-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzene-1,3-diamine **5** (5 mmol), 2-chloro-isonicotinic acid (6 mmol) and HATU (6 mmol) are dissolved in dry DMF (5 mL) at rt. Diisopropylethylamine (6 mmol) is added dropwise to the solution. After 30 min, the mixture is added slowly to saturated aq. NaHCO₃. The solid is filtered, washed with water and dried under vacuum overnight to afford the product **A1** as a light yellow solid. ¹H NMR (400MHz, d₄-methanol) δ 9.3 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.4 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 417.1.

[00134] A similar procedure can be used in the preparation of intermediates, 6-chloro-N-(4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)nicotinamide **15**, 5-formyl-N-(4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)furan-2-carboxamide **16** and 5-bromo-N-(4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)nicotinamide **17**.



Synthesis of N-(3-(4-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1H-indazole-3-carboxamide 22

30



[00135] To the mixture of 2-chloro-4-methoxypyrimidine **18** (10.0 mmol), 2-methyl-5-nitrobenzenamine (15.0 mmol), Pd(OAc)₂ (1 mmol), DPE-Phos (1.5 mmol) and NaO-tBu (20.0 mmol) under nitrogen is added 1,4-dioxane (15 mL). The resulting mixture is heated at 150 °C for 20 min under microwave conditions. The reaction mixture is filtered through a pad of celite and the filtrate is diluted in ethyl acetate (100 ml) and washed with water, dried over NaSO₄ and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 1 : 4 v/v) to afford 4-methoxy-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine **19** as a light yellow solid. MS (m/z) (M+1)⁺: 261.1.

[00136] To a solution of 4-methoxy-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine **19** (5.0 mmol) in MeOH (20 mL) is added Pd (5% on carbon, 50% wet, 10% weight). The suspension is stirred under hydrogen for 2 h. The reaction is filtered through celite and the celite cake is washed with MeOH. The solvent is removed under reduced pressure to afford the crude product **20** which is further purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 1 : 2 v/v). MS (m/z) (M+1)⁺: 231.1.

[00137] N1-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-6-methylbenzene-1,3-diamine **20** (0.65 mmol), 1H-indazole-3-carboxylic acid (0.68 mmol) and HATU (0.79 mmol) are dissolved in dry DMF (4.0 mL) at rt. Diisopropylethylamine (4 mmol) is added to the solution. After 1h, the mixture is diluted with water (100 mL). The precipitate is filtered, washed with water and dried under vacuum to afford **21** as a light yellow solid. MS (m/z) (M+1)⁺: 375.1.

[00138] A mixture of N-(3-(4-methoxypyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1H-indazole-3-carboxamide **21** (0.53 mmol), TMSCl (2 M in THF, 2.12 mmol) and NaI (2.12

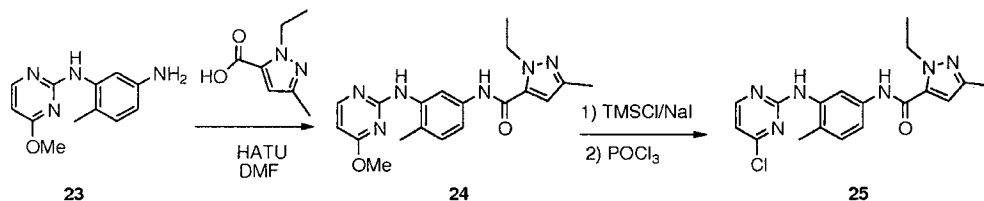
51

mmol) in ACN (2 mL) is heated at 140 °C for 20 min under microwave condition. To the reaction mixture is added aqueous 2M Na₂CO₃ (50 mL) and then extracted with ethyl acetate (100 mL × 2). The organic layer is washed with water, dried on Na₂SO₄ and concentrated to afford a residue. To this residue is added POCl₃ (5 ml) and the resulting mixture is refluxed for 15 min. Excess POCl₃ is removed in vacuo. The residue is dissolved in ethyl acetate (100 mL), washed with Na₂CO₃ solution, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent is evaporated in vacuo to afford the crude product **22** which is purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 1 : 2 v/v). ¹H NMR (400MHz, *d*-chloroform) δ 8.9 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.22-8.29 (m, 3H), 7.43-7.58 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 379.1.

[00139] Compounds similar to **22** can be made by coupling compound **20** with different carboxylic acids as in the preparation of **25**.

[00140]

Synthesis of N-(3-(4-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **25**

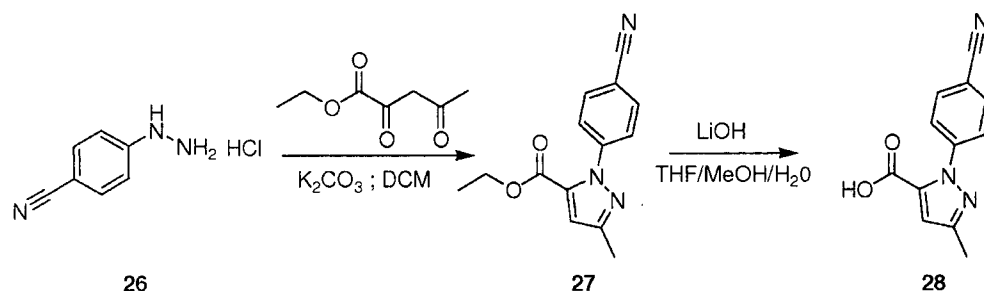


[00141] N1-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-6-methylbenzene-1,3-diamine **23** (0.65 mmol), 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (0.68 mmol) and HATU (0.79 mmol) are dissolved in dry DMF (4.0 mL) at rt. Diisopropylethylamine (4 mmol) is added to the solution. After 1h, the mixture is diluted with water (100 mL). The precipitate is filtered, washed with water and dried under vacuum to afford **24** as a light yellow solid. ¹H NMR (400MHz, *d*-chloroform) δ 8.49 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.94 (bs, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 367.2.

[00142] A mixture of N-(3-(4-methoxypyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **24** (0.53 mmol), TMSCl (2 M in THF, 2.12 mmol) and NaI (2.12 mmol) in ACN (2 mL) is heated at 140 °C for 20 min under microwave

condition. To the reaction mixture is added aqueous 2M Na₂CO₃ (50 mL) and is extracted with ethyl acetate (100 mL × 2). The organic layer is washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford a residue. To the residue is added POCl₃ (5 ml) and the resulting mixture is refluxed for 15 min. Excess POCl₃ is removed in vacuo. The residue is dissolved in ethyl acetate (100 mL), washed with Na₂CO₃ solution, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent is evaporated in vacuo to afford the crude product **25** which is further purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate: hexanes = 1: 2 v/v). MS (m/z) (M+1)⁺: 371.1.

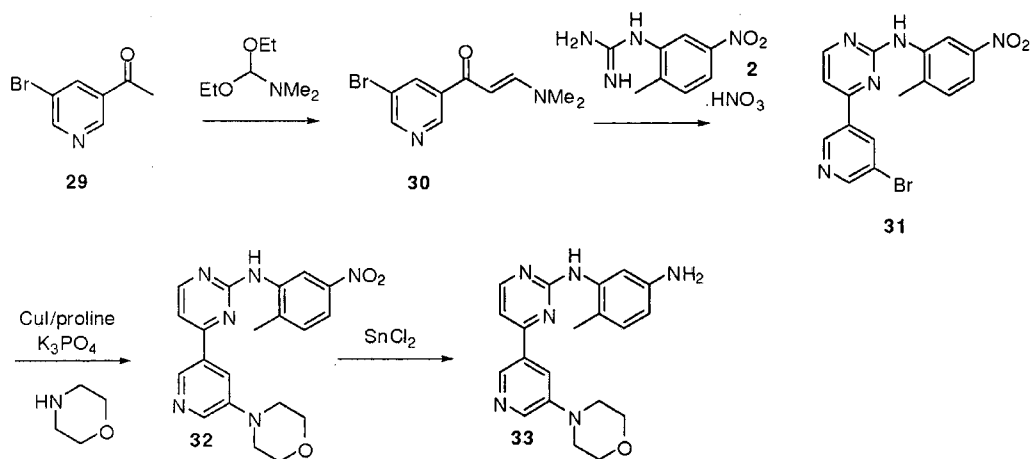
Synthesis of 1-(4-cyanophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid **28**



[00143] To a solution of 4-hydrazinylbenzonitrile hydrochloride **26** (2.06 mmol) in dichloromethane at 0°C is added potassium carbonate (1.59 mmol) followed by ethyl 2,4-dioxopentanoate (3.16 mmol). The reaction mixture is left to stir overnight at rt. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried over sodium sulfate and the solvent is removed to afford the crude product **27** which is used without further purification.

[00144] Ethyl 1-(4-cyanophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate **27** is dissolved in a solution of THF/MeOH/H₂O (3 : 2 : 1 v/v) and 6 N lithium hydroxide (3 eq) is added. The mixture is stirred overnight. The solvent is removed in vacuo and the residue is diluted in H₂O, extracted with dichloromethane (3 times) and the pH of the aqueous layer is adjusted to pH 5. The precipitate is filtered and dried to yield 1-(4-cyanophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid **28** which is used to make compounds **A-71-A-73**. MS (m/z) (M+1)⁺: 228.1.

Synthesis of 6-methyl-N1-(4-(5-morpholinopyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzene-1,3-

diamine 33

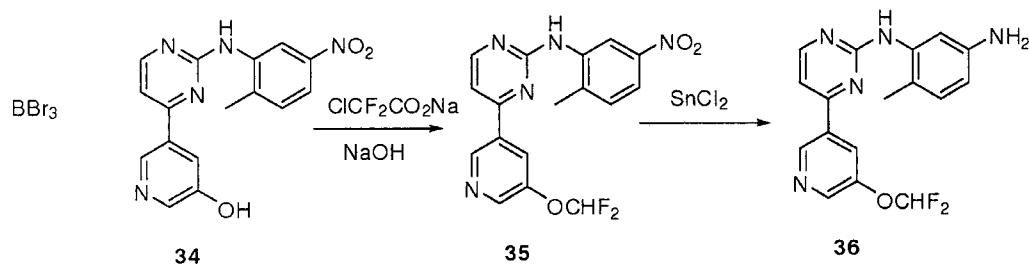
[00145] (E)-1-(5-Bromopyridin-3-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-one **30** is prepared from **29** using similar procedures to the synthesis of **3**. 4-(5-Bromopyridin-3-yl)-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine **31** is prepared from **30** using similar procedures to the synthesis of **4**.

[00146] Compound **31** (152 mg, 0.4 mmol), morpholine (1.2 mmol), K_3PO_4 (168 mg, 0.8 mmol), CuI (15 mg, 0.04 mmol) and L-proline (19 mg, 0.08 mmol) are heated in dry DMSO under nitrogen at 90°C for 16 h. The mixture is diluted with EtOAc and washed with water. After removal of the solvent in vacuo, the residue containing mainly **32** is used in the next step without further purification. MS (m/z) $(\text{M}+1)^+$: 393.2.

[00147] Crude N-(2-methyl-5-nitrophenyl)-4-(5-morpholinopyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine **32** is heated with SnCl_2 (0.78 g, 4 mmol) in EtOH (5 mL) at reflux for 2 h. Aq. 1 N NaOH is added until pH > 14. The mixture is filtered and washed with dichloromethane. The combined organic phases are concentrated and purified by preparative HPLC to give **33**. MS (m/z) $(\text{M}+1)^+$: 363.2.

[00148] Compounds similar to **33** can be made by coupling compound **31** with different amines.

Synthesis of N1-(4-(5-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-6-methylbenzene-1,3-diamine **36**

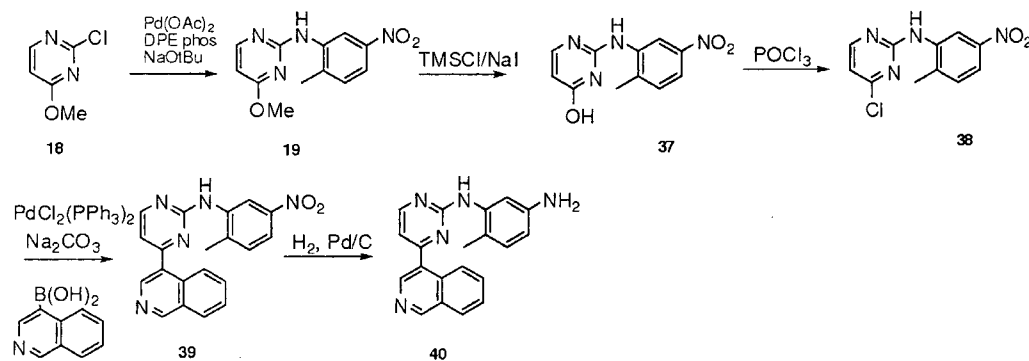


[00149] 4-(5-Methoxypyridin-3-yl)-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine **13** (3 g, 10 mmol) is suspended in dry dichloromethane. BBr_3 (3 mL, 32 mmol) is introduced slowly at rt. The mixture is stirred for 3 days and quenched by slow addition to ice water. Solid NaOH is added until $\text{pH} > 14$. The mixture is extracted with dichloromethane. Concentrated aqueous HCl is added slowly to the aqueous phase until $\text{pH} = 7$. The solid is filtered and dried under vacuum to give **34** which is used without further purification.

[00150] 5-(2-(2-methyl-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)pyridin-3-ol **34** (97 mg, 0.3 mmol) is heated with NaOH (24 mg, 0.6 mmol) and $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (92 mg, 0.6 mmol) in dry DMF (1 mL) in a microwave oven at 180°C for 45 min. The residue is dissolved in ethyl acetate and washed with water. After concentration, the crude mixture is purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 1 : 1 v/v) to give **35**. MS (m/z) ($M+1$)⁺: 374.1.

[00151] **35** (50 mg, 0.13 mmol) is heated with SnCl_2 (0.39 g, 2 mmol) in EtOH (2 mL) at reflux for 2 h. 1N NaOH is added until $\text{pH} > 14$. The mixture is filtered and washed with dichloromethane. The combined organic phases are concentrated to give **36** which is used without further purification. MS (m/z) ($M+1$)⁺: 344.2.

Synthesis of N1-(4-(isoquinolin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-6-methylbenzene-1,3-diamine **40**

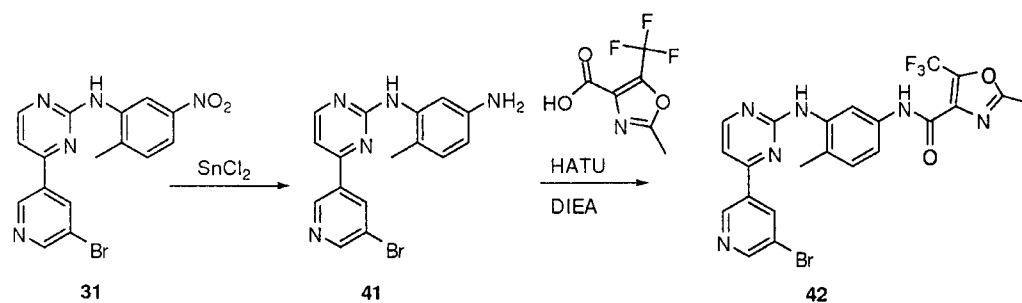


[00152] A mixture of **19** (1 g, 3.8 mmol), TMSCl (1M in dichloromethane, 6.7 mL, 6.7 mmol) and NaI (1.45 g, 7.7 mmol) in ACN (10 mL) is heated at 120 °C for 20 min under microwave conditions. To the reaction mixture is added aqueous 2 M Na₂CO₃ (50 mL) and dichloromethane (2X100 mL). The organic layer is separated, washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford a residue of crude 2-(2-methyl-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-ol **37**. To this residue is added POCl₃ (5 mL) and the resulting mixture is refluxed for 2 h. Excess POCl₃ is removed in vacuo. The residue is dissolved in dichloromethane (100 mL), washed with Na₂CO₃ solution, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent is evaporated in vacuo to afford the crude product **38** which is used without further purification. MS (m/z) (M+1)⁺: 265.2, 267.2.

[00153] 4-Chloro-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine **38** (1 g, 4 mmol), isoquinolin-4-ylboronic acid (1 g, 4 mmol) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 0.2 mmol) are added to a 40-mL vial equipped with a stir bar. The vial is vented and refilled with nitrogen five times. 1,4-Dioxane (20 mL) and aqueous 3 M Na₂CO₃ (8 mL, 24 mmol) are added by syringe. The vial is sealed and heated at 150 °C for 10 min under microwave conditions. The mixture is filtered and diluted with dichloromethane. After washing with 1 N NaOH (50 mL), the organic phase is washed with 1N HCl (20 mL). The aqueous phase is stored in freezer overnight to give product **39** as a solid precipitate which is filtered and dried. MS (m/z) (M+1)⁺: 358.2.

[00154] 4-(Isoquinolin-4-yl)-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine **39** (200 mg, 0.55 mmol) is dissolved in MeOH (10 mL) and stirred at rt under 1 atm of hydrogen in the presence of 5% Pd/C (140 mg) for 3 h. After filtration, the solvent is removed to yield N-1-(4-(isoquinolin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-6-methylbenzene-1,3-diamine **40** which is used without further purification. MS (m/z) (M+1)⁺: 328.2.

Synthesis of N-(3-(4-(5-bromopyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)oxazole-4-carboxamide **42**

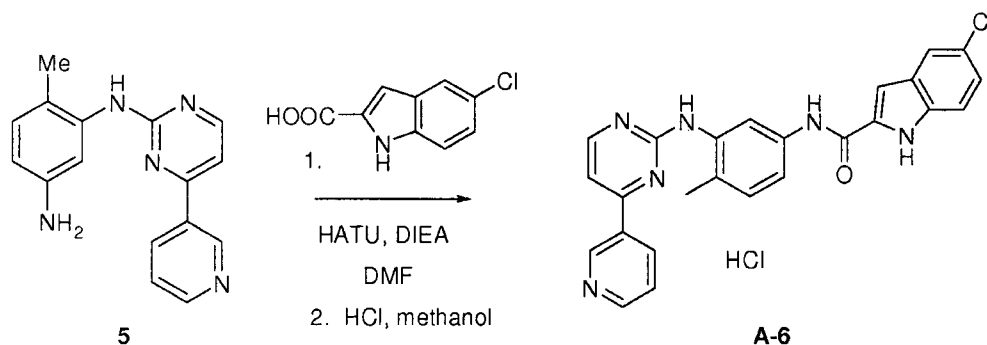


[00155] 4-(5-Bromopyridin-3-yl)-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine **31** (210 mg, 0.55 mmol) is heated with SnCl_2 (311 mg, 1.64 mmol) in EtOH (5 mL) at reflux for 2 h. Aq. 1 N NaOH is added until pH > 14. The mixture is filtered and washed with dichloromethane. The combined organic phases are concentrated to give **41** which is used without further purification. MS (m/z) (M+1)⁺: 356.2, 358.2.

[00156] Crude N-1-(4-(5-bromopyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-6-methylbenzene-1,3-diamine **41** (0.5 mmol) is stirred with 2-methyl-5-(trifluoromethyl)oxazole-4-carboxylic acid (107 mg, 0.55 mol), HATU (251 mg, 0.66 mmol) and DIPEA (0.35 mL, 2 mmol) in dry DMF (2 mL) at rt for 30 min. The mixture is purified by preparative HPLC to yield N-(3-(4-(5-bromopyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)oxazole-4-carboxamide **42**. MS (m/z) (M+1)⁺: 533.3, 535.3.

Example 1

N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide **A-6**.

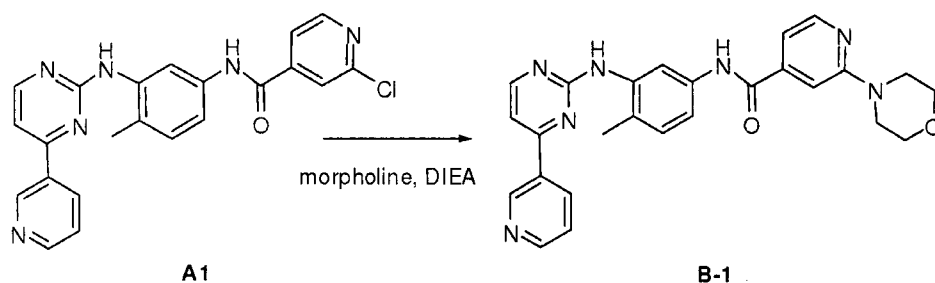


[00157] 6-Methyl-N1-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzene-1,3-diamine **5** (0.27 mmol), 5-chloroindole-2-carboxylic acid (0.30 mmol) and HATU (0.32 mmol) are dissolved in dry DMF (1.5 mL) at rt. Diisopropylethylamine (6 mmol) is added to the solution. After 12 h, the mixture is diluted with methanol (5 mL). The precipitate is filtered, washed with methanol and dried under vacuum to afford a light yellow solid, which is then suspended in methanol and treated with HCl (0.2 mL of a 2.0M solution in 1,4-dioxane). After 1h the mixture is reduced to dryness and dried under vacuum to afford the product **A6** as a bright orange solid. ¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 455.1.

[00158] Anilines **14**, **33**, **36**, **40** or others made in similar fashion are used to make other type **A** final compounds using a similar procedure to make **A-6** from intermediate **5**.

Example 2

N-(3-(4-(Pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-morpholinopyridine-4-carboxamide **B-1**.



[00159] N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-chloropyridine-4 carboxamide **A-1** (2 mmol), morpholine (10 mmol) and diisopropylethylamine (4 mmol) are heated at 250 °C in a microwave oven for 8 min. The mixture is purified by preparative HPLC (ACN/water gradient 10-70%). The combined solution of product is concentrated and solid Na₂CO₃ is added until pH = 10. Extraction with dichloromethane and drying over anhydrous K₂CO₃ affords a mixture of solid and oil after

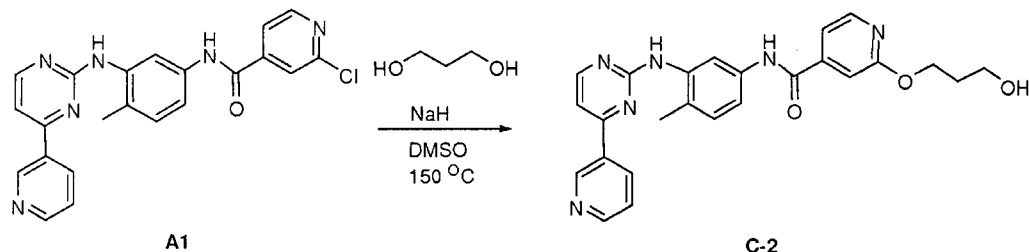
56

concentration which is further triturated in MeOH/Et₂O. After filtration, the product **B1** is obtained as off-white solid. ¹H NMR (400MHz, *d*₆-acetone) δ 9.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.3 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.44 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 468.1.

A similar procedure utilizing 6-chloro-*N*-(4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)nicotinamide **15** as intermediate was used to prepare examples **B-12** and **B-13**, **B-16** and **B-17**.

Example 3

2-(3-Hydroxypropoxy)-*N*-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)pyridine-4-carboxamide **C-2**



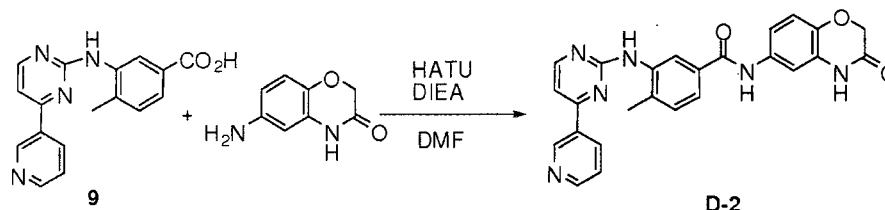
[00160] *N*-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-chloropyridine-4 carboxamide **A1** (0.048 mmol) is added to a mixture of propane-1,3-diol (0.48 mmol) and NaH (0.24 mmol) in DMSO (1 mL) and the reaction mixture is heated at 150 °C for 2 h. The mixture is purified by preparative HPLC (ACN/water gradient 10-70%) to afford the corresponding product **C2** as a TFA salt. ¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 1.44 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.83-8.88 (m, 2H), 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 457.1.

sa

A similar procedure utilizing 6-chloro-N-(4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)nicotinamide **15** as intermediate was used to prepare examples **C-9** to **C-12**.

Example 4

3-(4-(Pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-N-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-4-methylbenzamide **D-2**



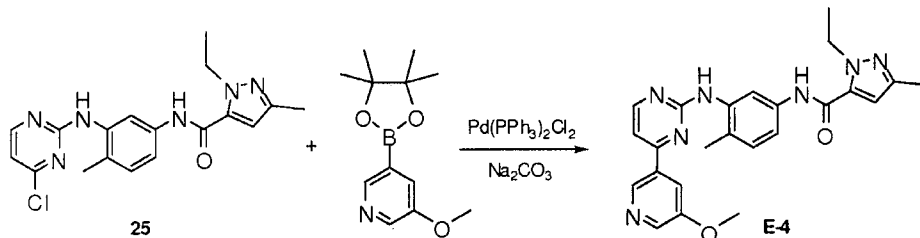
[00161] 3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylbenzoic acid **9** (0.1 mmol), 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (0.1 mmol) and HATU (0.15 mmol) are dissolved in dry DMF (0.5 mL) at rt. Diisopropylethylamine (0.50 mmol) is added to the solution. The reaction mixture is stirred for 1 h at rt. HPLC purification affords the target compound **D2** as a TFA salt. ¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 1.4, 4.9 Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 453.2.

A similar procedure utilizing 3-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylbenzoic acid **43** as intermediate was used to prepare examples **D-5** to **D-12**.

Example 5

N-(3-(4-(5-Methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **E-4**

60

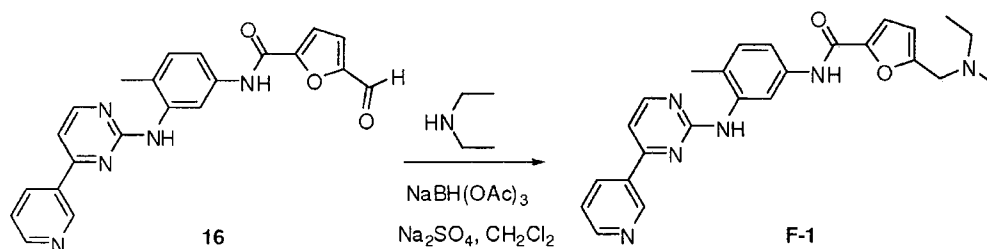


[00162] N-(3-(4-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **25** (0.021 mmol), 3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (0.025 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.0014 mmol) are added to a 10-mL Schlenk flask equipped with a stir bar. The flask is evacuated and refilled with nitrogen five times. 1,4-Dioxane (0.8 mL) and aqueous Na_2CO_3 (3.1 M, 0.12 mmol) are added by syringe. The Schlenk flask is sealed and heated at 150 °C for 10 min under microwave conditions. HPLC purification gives product **E4** as a TFA salt. ^1H NMR (400MHz, d_4 -methanol) δ 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (m/z) ($M+1$) $^+$: 444.2.

A similar procedure utilizing N-(3-(4-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1H-indazole-3-carboxamide **22** as intermediate was used to prepare examples **E-1** to **E-3**.

Example 6

5-((Diethylamino)methyl)-N-(4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)furan-2-carboxamide **F-1**

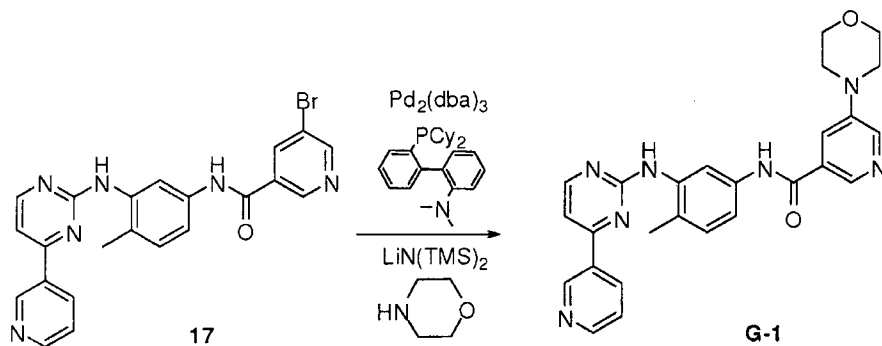


61

[00163] A mixture of N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-4-formylcyclopenta-1,3-dienecarboxamide **16** (0.03 mmol), diethylamine (0.09 mmol) and excess Na_2SO_4 in dichloromethane (0.5 mL) is stirred at rt for 1 h. Then $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.15 mmol) is added and stirred overnight. The mixture is purified by preparative HPLC (ACN/water gradient 10-70%) to afford the corresponding product **F1** as a TFA salt. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). MS (m/z) ($M+1$) $^+$: 479.2.

Example 7

N-(4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-5-morpholinonicotinamide **G-1**



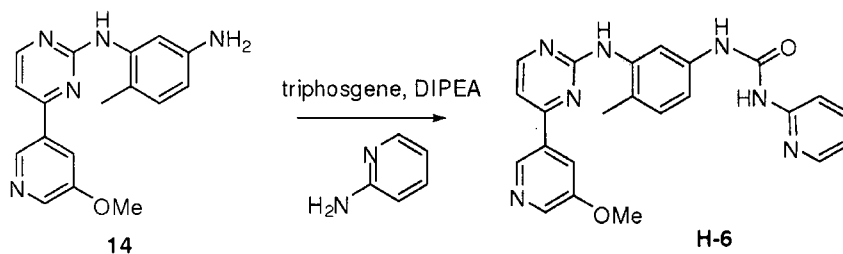
[00164] An oven-dried vial is charged with $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.011 mmol), 2'-(dicyclohexylphosphino)-N,N-dimethylbiphenyl-2-amine (0.013 mmol) and N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-5-bromopyridine-3-carboxamide (0.216 mmol). The vial is evacuated and back-filled with N_2 . Then $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ solution (1M in THF, 1.0 mL), 1,4-dioxane (1 mL) and morpholine (0.26 mmol) are added via syringe. The mixture is heated at 140 $^\circ\text{C}$ under microwave conditions for 45 min. The resulting mixture is purified by preparative HPLC (ACN/water gradient 10-70%) to afford the corresponding product **G1** as a TFA salt. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.62 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67

62

(m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.25 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 468.2.

Example 8

1-(3-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-3-(pyridin-2-yl)urea

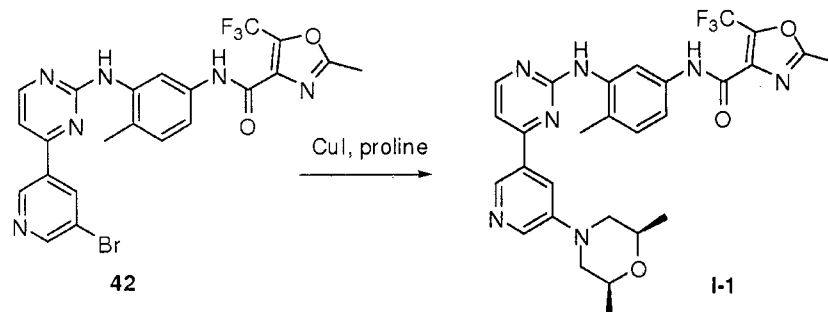
H-6

[00165] Pyridin-2-amine (5 mg, 0.05 mmol) is mixed with triphosgene (4.9 mg, 0.017 mmol) in dry THF at rt for 20 min. N-1-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-6-methylbenzene-1,3-diamine **14** (15 mg, 0.05 mmol) is added and reaction is quenched by adding MeOH after 20 min. Solvent is removed and the residue is purified by preparative HPLC to give urea **H-6**. ¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.03 (1H, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 434.2.

[00166] *Anilines 14, 33, 36, 40 or others made in similar fashion are used to make other type H final compounds using a similar procedure to make H-6 from intermediate 14.*

Example 9

N-(3-(4-(5-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)oxazole-4-carboxamide I-1



Compound **42** (30 mg, 0.056 mmol), dimethylmorpholine (13 mg, 0.12 mmol), K_3PO_4 (24 mg, 0.11 mmol), CuI (2.2 mg, 0.006 mmol) and L-proline (2.7 mg, 0.012 mmol) are heated in dry DMSO under nitrogen at 90°C for 16 h. The mixture is filtered and purified by preparative HPLC to give **I-1**. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.7 (dd, $J = 5.5, 3.4$ Hz, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 6H). MS (m/z) ($\text{M}+1$) $^+$: 568.3.

[00167] By repeating the procedures described in the above examples, using appropriate starting materials, the following compounds of Formula I, as identified in Table I, are obtained.

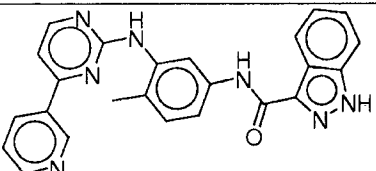
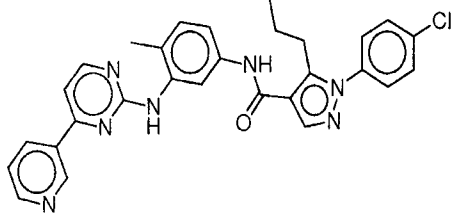
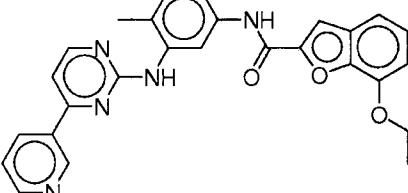
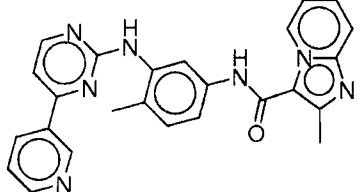
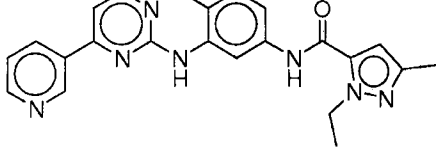
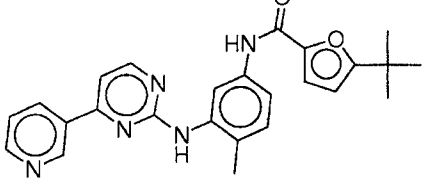
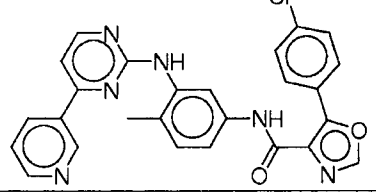
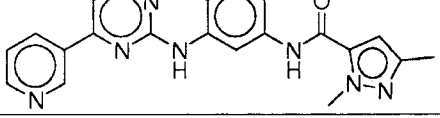
Table 1

Example #	Structure	MS [$\text{M}+1$] $^+$	NMR
A-1		417.1	^1H NMR (400MHz, d_4 -methanol) δ 9.3 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.4 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

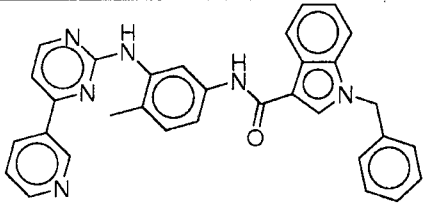
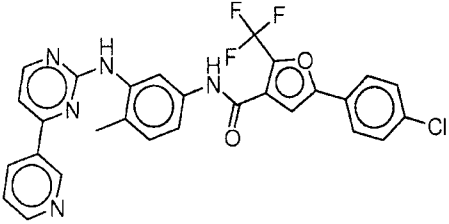
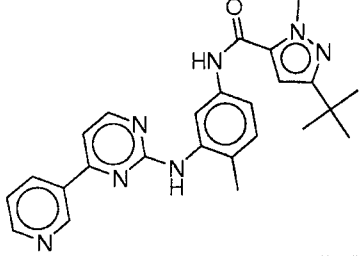
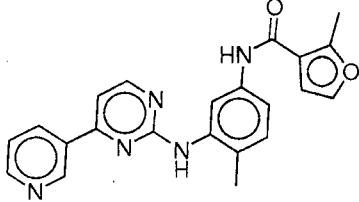
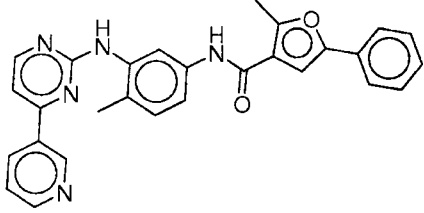
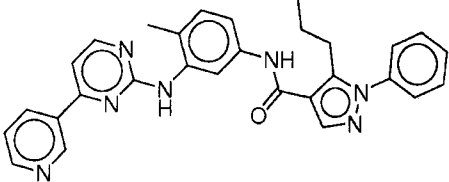
A-2		421.1	
A-3		516.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
A-4		452.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).
A-5		441.2	
A-6		455.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H).

A-7		451.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.5 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).
A-8		400.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
A-9		482.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).
A-10		386.2	
A-11		435.2	

66

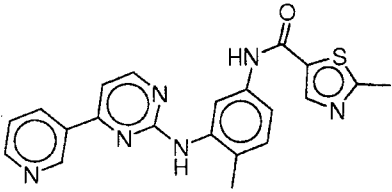
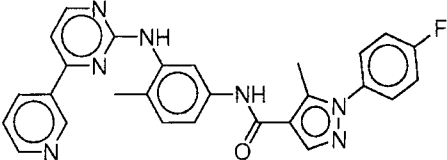
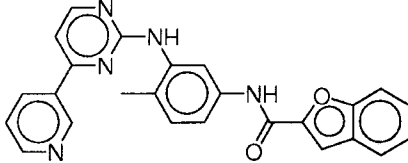
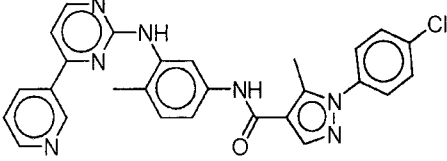
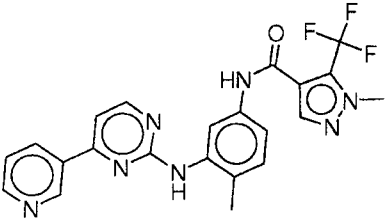
A-12		422.2	
A-13		524.2	
A-14		466.2	
A-15		436.2	
A-16		414.3	
A-17		428.3	
A-18		483.1	
A-19		400.2	

67

A-20		511.2	
A-21		550.2	
A-22		442.3	
A-23		386.2	
A-24		462.2	
A-25		490.3	

A-26		400.2	
A-27		455.2	
A-28		413.2	
A-29		397.2	
A-30		439.2	
A-31		447.1	
A-32		465.3	
A-33		433.17	

6a

A-34		403.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -acetone) δ 9.63 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.9 (m, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
A-35		480.3	
A-36		422.2	
A-37		496.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 9.32 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 8.57-8.64 (m, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-38		454.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.1 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79-8.83 (m, 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

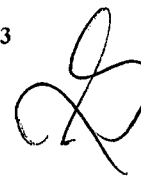
A-39		496.2	
A-40		401.2	
A-41		499.1	
A-42		439.2	
A-43		417.1	
A-44		451.2	
A-45		401.2	

A-46		455.1	
A-47		414.2	
A-48		526.2	
A-50		466.1	
A-53		453.2	
A-54		400.2	
A-55		436.2	
A56		436.2	

A-57		428.2	
A-58		469.2	
A-59		414.2	
A-60		482.2	
A-61		505.2	
A-62		499.2	
A-63		439.1	
A-64		372.2	

A-65		423.2	
A-66		417.2	
A-67		517.2	
A-68		446.2	
A-69		466.1	
A-70		500.2	
A-71		462.2	

H-72		487.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.1 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).
A-73		497.2, 499.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).
A-74		524.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (m, 4H).
A-75		508.3	
A-76		537.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.51 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (m, 4H).



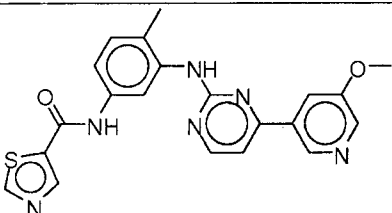
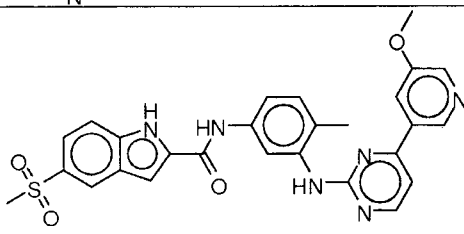
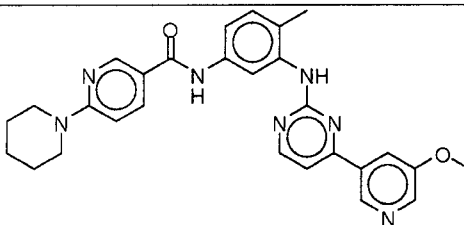
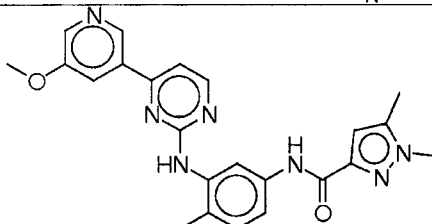
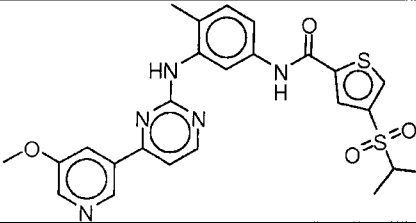
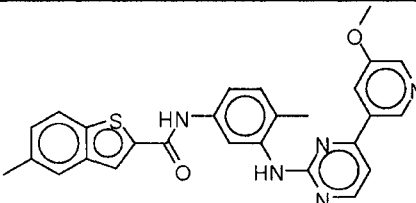
A-77		472.2	
A-78		576.3	
A-79		535.3	
A-80		539.9	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.8 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 4.9 Hz, 4H), 3.23 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 4.8 Hz, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
A-81		524.2	
A-82		488.3	

A-83		592.3	
A-84		486.2	
A-85		469.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
A-86		485.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-87		452.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

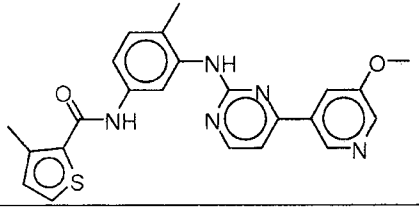
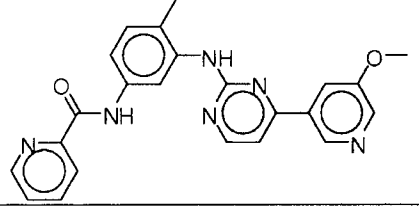
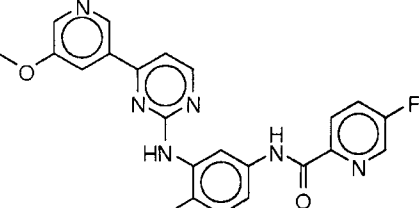
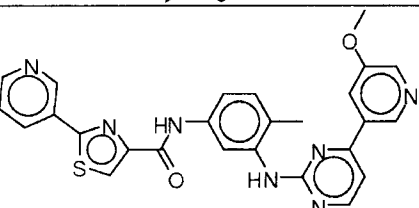
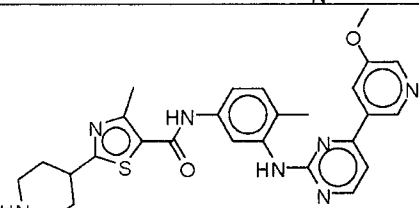
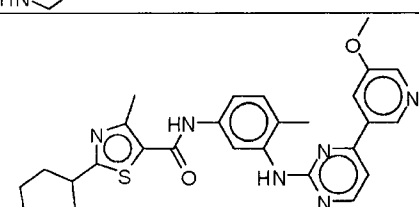
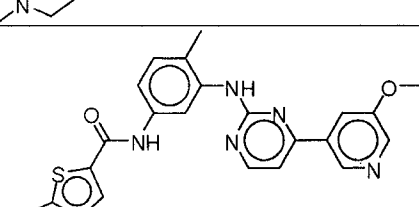
A-88		430.2	
A-89		485.2	
A-90		498.2	
A-91		501.1	
A-92		433.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
A-93		431.2	

A-94		537.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
A-95		432.1	
A-96		468.1	
A-97		511.2	
A-98		482.2	
A-99		535.2	

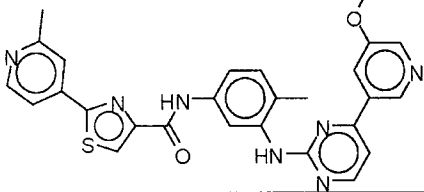
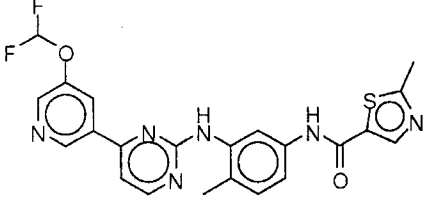
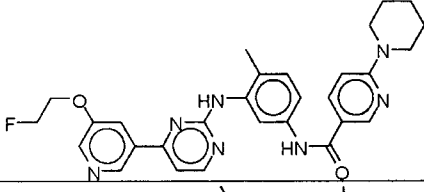
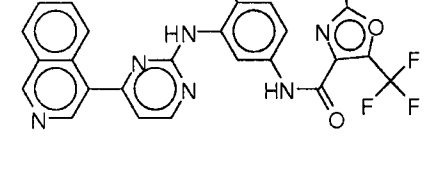
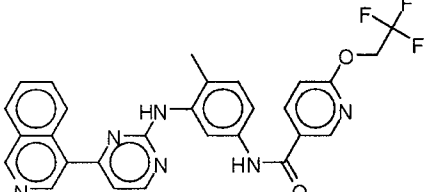
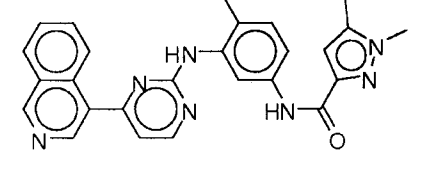
79

A-100		419.1	
A-101		529.2	
A-102		496.2	
A-103		430.2	
A-104		524.0	
A-105		482.2	

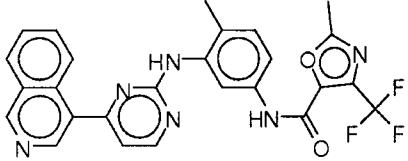
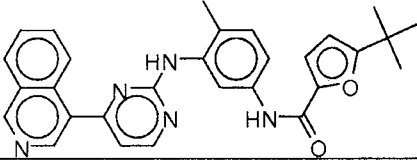
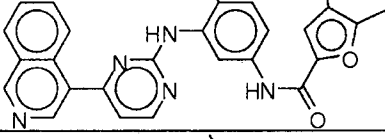
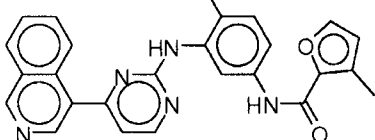
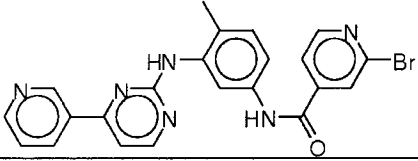
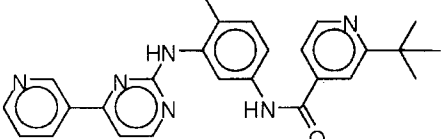


A-106		432.2	
A-107		413.2	
A-108		431.1	
A-109		496.1	
A-110		516.2	
A-111		530.2	
A-112		435.1	

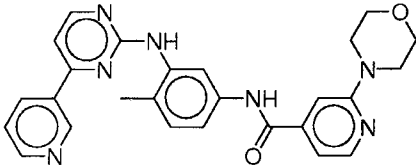
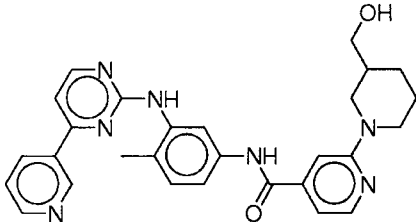
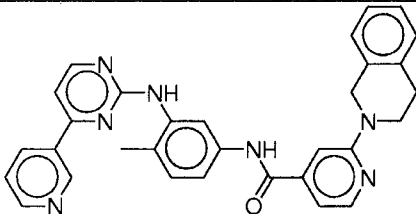
81

A-113		510.2	
A-114		469.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₅ -DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.5 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 73.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-115		528.3	
A-116		505.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₅ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58(d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-117		531.2	
A-118		450.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₅ -DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 7.1

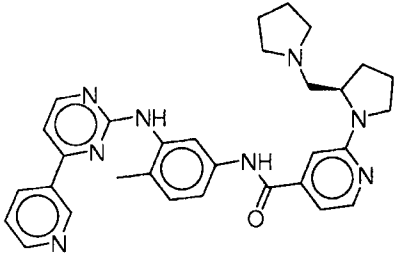
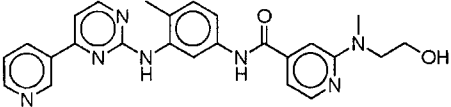
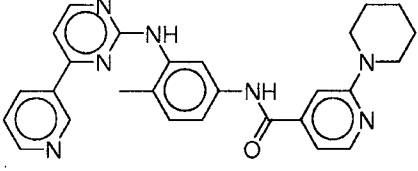
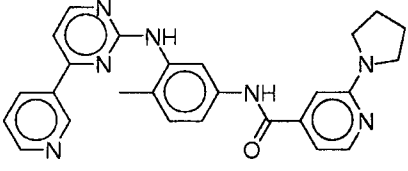
82

			Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
A-119		505.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-120		478.2	
A-121		450.2	
A-122		436.2	
A-123		461.32	
A-124		438.54	

CB

B-1		468.4	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -acetone) δ 9.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.3 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.44 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).
B-2		496.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).
B-3		514.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.13 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

84

B-4		535.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.88 (bs, 1H), 9.38 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.77-8.80 (m, 1H), 8.64-8.69 (m, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.5-4.0 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.80-2.13 (m, 8H).
B-5		456.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
B-6		466.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.64 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.61 (m, 4H).
B-7		452.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -methanol) δ 9.51 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 4H).



B-8		484.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).
B-9		480.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -methanol) δ 9.61 (s, 1H), 9.10 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 4H), 1.66-1.72 (m, 4H).
B-10		482.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).
B-11		491.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.95 (m,

			1H), 3.67 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).
B-12		496.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -methanol) δ 9.53 (s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 4.25 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.93 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.46 (m, 1H).
B-13		466.2	
B-14		482.3	
B-15		484.2	
B-16		498.2	

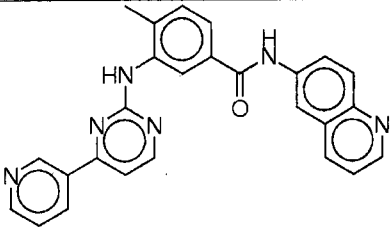
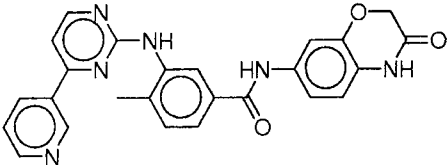
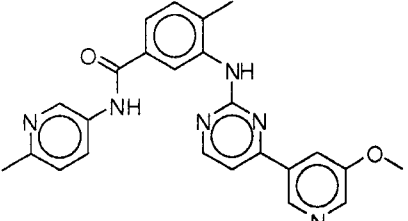
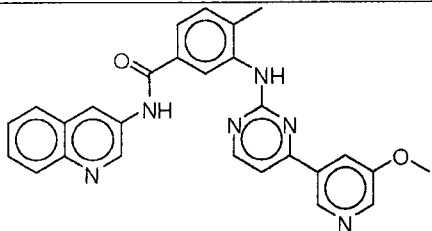
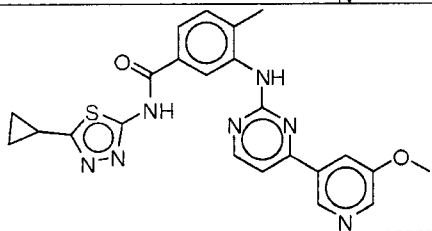
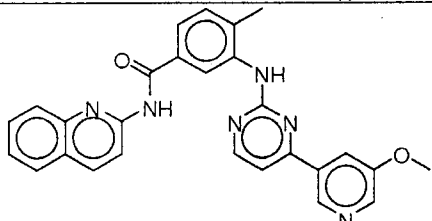
B-17		484.2	
C-1		464.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 58.4 Hz, 1H), 4.64 (dt, <i>J</i> = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
C-2		457.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.41 (d, <i>J</i> = 1.44 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.83-8.88 (m, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H).
C-3		453.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 0.34 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H).

C-4		453.2	
C-5		480.3	
C-6		481.2	
C-7		441.3	
C-8		413.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
C-9		463.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -Methanol) δ 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.23 (tt, <i>J</i> = 55.2, 4 Hz, 1H), 4.62 (td, <i>J</i> = 14, 4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).
C-10		453.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09

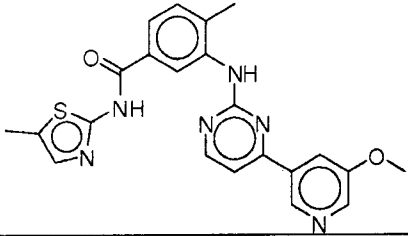
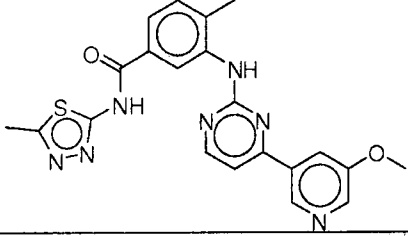
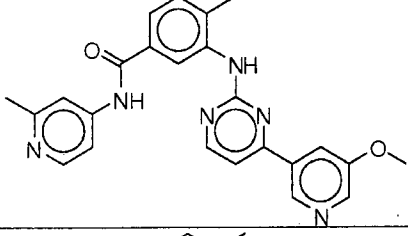
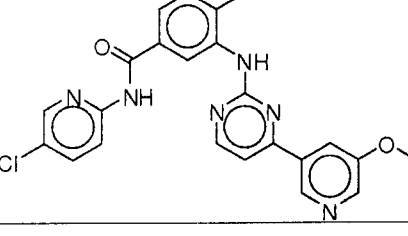
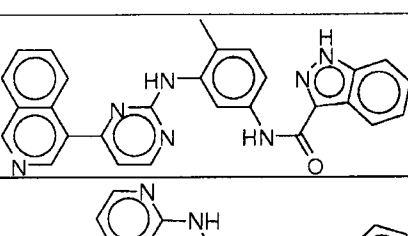
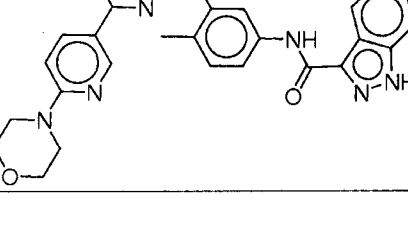
89

			(s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).
C-11		441.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
C-12		481.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.10 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
D-1		439.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 9.29 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).
D-2		453.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 1.4, 4.9$ Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd,

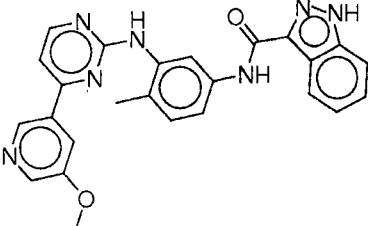
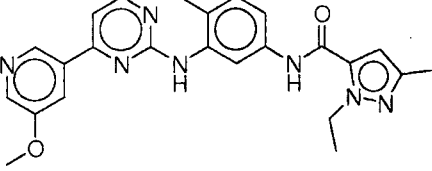
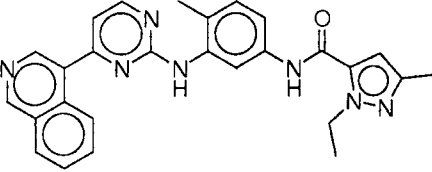
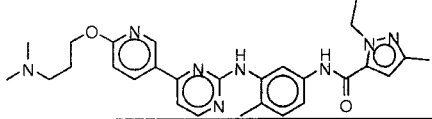
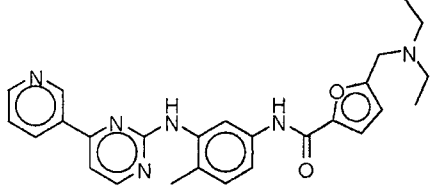
90

			$J = 2.4, 8.7 \text{ Hz, 1H}$, 6.92 (d, $J = 8.7 \text{ Hz, 1H}$), 4.54 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).
D-3		433.3	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.69 (m, 2H), 8.53 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).
D-4		453.2	
D-5		427.2	
D-6		463.2	
D-7		460.2	
D-8		463.2	

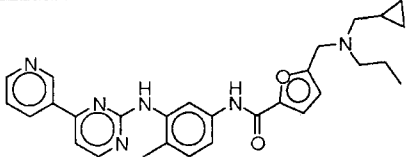
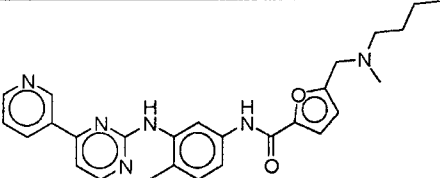
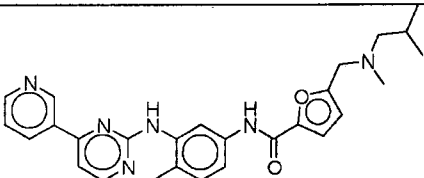
d1

D-9		433.1	
D-10		434.2	
D-11		427.0	
D-12		447.1 449.1	
E-1		472.2	
E-2		507.2	

a2

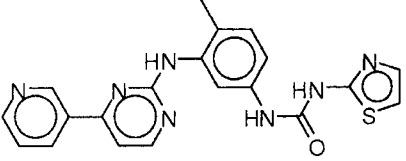
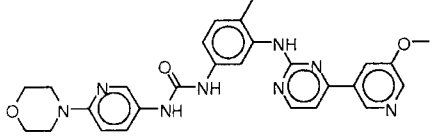
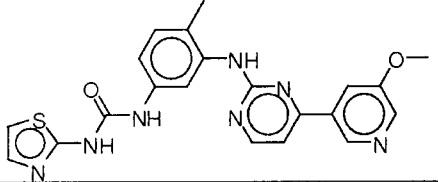
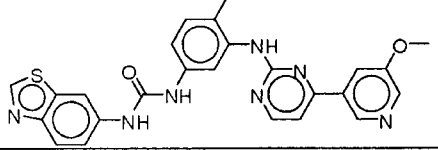
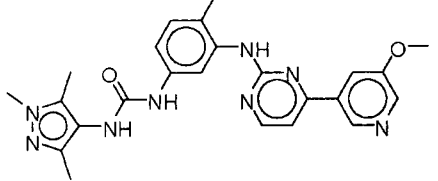
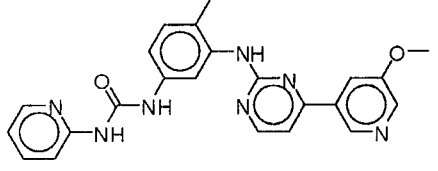
E-3		452.2	
E-4		444.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -Methanol) δ 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
E-5		464.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -Methanol) δ 9.61 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.42-4.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
E-6		515.3	
F1		457.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

93

F-2		497.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.896 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.66 (m, 2H), 0.41 (m, 2H).
F-3		471.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
F-4		471.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

F-5		519.3	
F-6		486.3	
F-7		520.2	
F-8		471.2	
F-9		471.2	
G-1		468.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.79 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H).
G-2		466.2	
G-3		452.2	

95

H-1		404.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
H-2		513.5	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
H-3		434.2	
H-4		484.2	
H-5		459.3	
H-6		428.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.03 (1H, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s,

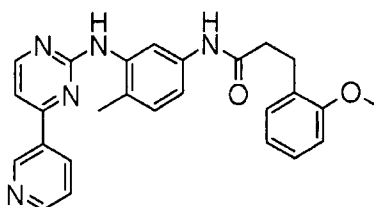
96

H-7		448.2	1H), 2.21 (s, 3H).
H-8		442.2	
H-9		428.2	
H-10		442.2	
I-1		568.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.7 (dd, <i>J</i> = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 6H).
I-2		554.3	

I-3		554.3	
-----	--	-------	--

Example 11

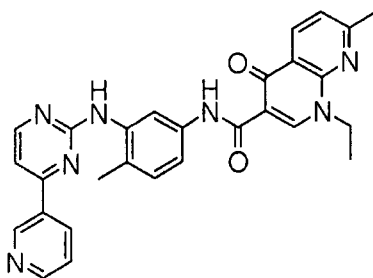
3-(2-Methoxy-phenyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-propionamide



[00168] A solution containing approximately 50% of propylphosphonic anhydride in N,N-dimethylformamide (0.77 mL, ~1.2 mmol) is added in three portions within 20 minutes to a stirred mixture of 4-methyl-N3-[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1,3-benzenediamine (221.9 mg, 0.8 mmol), 3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid (144.2 mg, 0.8 mmol) and triethylamine (0.887 mL, 6.4 mmol) in 2 mL N,N-dimethylacetamide. After stirring for 24 hours at room temperature, the mixture is treated with a half-saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried (Na₂SO₄) and the solvent is evaporated off under reduced pressure. The crude product is purified by crystallization from acetone to yield the title compound as a brownish solid: MS: 440.2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O + 0.1%TFA for 5 min, flow 1.5 ml/min): 3.91 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.16 (s, 3H); 2.55 (t, 2H); 2.84 (t, 2H); 3.78 (s, 3H); 6.83 (t, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.09-7.19 (m, 3H); 7.26 (m, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.87 (m, 1H); 8.45 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 8.91 (s, 1H); 9.24 (m, 1H); 9.80 (s, 1H).

Example 12

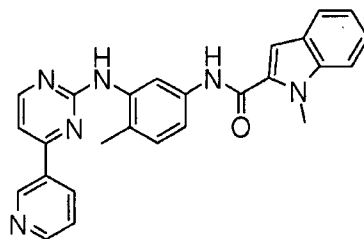
1-Ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1.8]naphthyridine-3-carboxylic acid [4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amide



[00169] A solution containing approximately 50% of propylphosphonic anhydride in N,N-dimethylformamide (0.77 mL, ~1.2 mmol) is added in three portions within 20 minutes to a stirred mixture of 4-methyl-N3-[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1,3-benzenediamine (221.9 mg, 0.8 mmol), 1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid (185.8 mg, 0.8 mmol) and triethylamine (0.887 mL, 6.4 mmol) in 2 mL N,N-dimethylacetamide. After stirring for 24 hours at room temperature, the mixture is distributed between a half-saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate. The precipitate is filtered off, washed with H₂O, methanol and diethyl ether and dried *in vacuo* to yield the title compound as a brownish solid: MS: 492.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O + 0.1%TFA for 5 min, flow 1.5 ml/min): 4.23 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.41 (t, 3H); 2.22 (s, 3H); 2.67 (s, 3H); 4.61 (q, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.50-7.58 (m, 2H); 8.07 (d, 1H); 8.47-8.55 (m, 2H); 8.63 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.96 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 12.19 (s, 1H).

Example 13

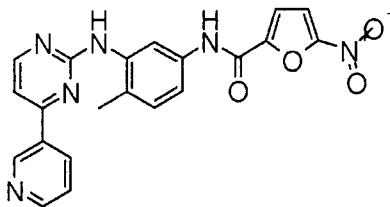
1-Methyl-1H-indole-2-carboxylic acid [4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amide



[00170] The title compound is prepared analogously as described in Example 11 using 1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid instead of 3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid: Brownish solid; MS: 435.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN + 0.1% TFA/H₂O + 0.1% TFA for 5 min, flow 1.5 ml/min): 4.15 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.22 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 7.11 (t, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (m, 2H); 7.41-7.58 (m, 4H); 7.68 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.46-8.52 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.30 (m, 1H); 10.28 (s, 1H).

Example 14

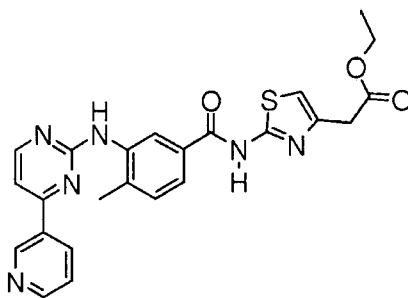
5-Nitro-furan-2-carboxylic acid [4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-
amide



[00171] The title compound is prepared analogously as described in Example 11 using 5-nitro-furan-2-carboxylic acid instead of 3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid: Brownish solid; MS: 417.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN+0.1%TFA/H₂O+0.1%TFA for 5 min, flow 1.5 ml/min): 3.65 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.22 (s, 3H); 7.22 (d, 1H); 7.41-7.54 (m, 3H); 7.63 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.02 (m, 1H); 8.44 (dt, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.25 (d, 1H); 10.59 (s, 1H).

Example 15

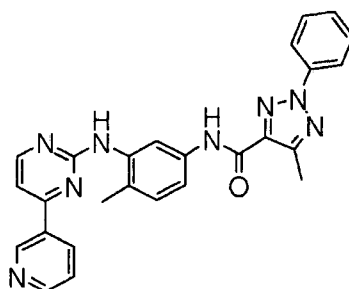
{2-[4-Methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-benzoylamino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester



[00172] A solution containing approximately 50% of propylphosphonic anhydride in N,N-dimethylformamide (0.674 mL, ~1.05 mmol) is added in three portions within 20 minutes to a stirred mixture of 4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-benzoic acid (214.4 mg, 0.7 mmol), (2-amino-thiazol-4-yl)-acetic acid ethyl ester (130.4 mg, 0.7 mmol) and triethylamine (0.776 mL, 5.6 mmol) in 2 mL N,N-dimethylformamide. After stirring for 24 hours at room temperature; the mixture is distributed between a half-saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate. The precipitate is filtered off, washed with H₂O and ethyl acetate and dried *in vacuo* to yield the title compound as a beige solid: MS: 475.1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.16 (t, 3H); 2.32 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 4.06 (q, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.47-7.55 (m, 2H); 7.85 (dd, 1H); 8.38-8.46 (m, 2H); 8.54 (m, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.11 (s, 1H); 9.26 (m, 1H); 12.58 (br. s, 1H).

Example 16

5-Methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid [4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amide

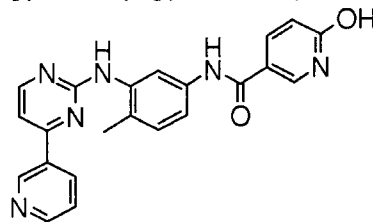


101

[00173] A solution containing approximately 50% of propylphosphonic anhydride in N,N-dimethylformamide (0.70 mL, ~1.08 mmol) is added in three portions within 20 minutes to a stirred mixture of 4-methyl-N3-[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1,3-benzenediamine (200 mg, 0.72 mmol), 5-methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid (146.3 mg, 0.72 mmol) and triethylamine (0.798 mL, 5.76 mmol) in 2 mL N,N-dimethylformamide. After stirring for 72 hours at room temperature, the solvent is removed in vacuo and the residue is distributed between a half-saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate. The precipitate is filtered off, washed with H₂O and ethyl acetate and dried *in vacuo* to afford the title compound as a beige solid: MS: 463.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN+0.1%TFA/H₂O+0.1%TFA for 5 min, flow 1.5 ml/min): 4.49 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.23 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 7.22 (d, 1H); 7.41-7.63 (m, 6H); 8.12 (m, 2H); 8.17 (m, 1H); 8.46-8.54 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.98 (s, 1H); 9.27 (d, 1H); 10.32 (s, 1H).

Example 17

6-Hydroxy-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-nicotinamide

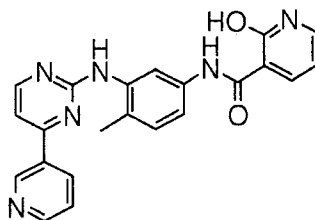


[00174] The title compound is prepared analogously as described in Example 16 using 6-hydroxy-nicotinic acid instead of 5-methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid. The filtered precipitate is washed with H₂O, methanol, CH₂Cl₂ and diethyl ether and dried *in vacuo* to yield the title compound as a beige powder: MS: 399.2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN+0.1%TFA/H₂O+0.1%TFA for 5 min, flow 1.5 ml/min): 2.99 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.21 (s, 3H); 6.40 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.37-7.54 (m, 3H); 7.93-8.02 (m, 2H); 8.18 (m, 1H); 8.43-8.53 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.27 (d, 1H); 9.90 (s, 1H); (12.02 (br. s, 1H).

Example 18

2-Hydroxy-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-nicotinamide

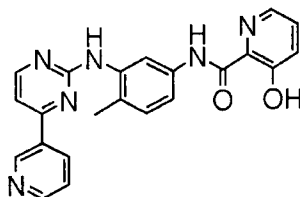
102



[00175] The title compound is prepared analogously as described in Example 16 using 2-hydroxy-nicotinic acid instead of 5-methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid: Brownish solid; MS: 399.2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN + 0.1% TFA/H₂O + 0.1%TFA for 5 min, flow 1.5 ml/min): 3.29 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.22 (s, 3H); 6.57 (m, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.30-7.60 (m, 3H); 7.77 (m, 1H); 8.07 (m, 1H); 8.39-8.55 (m, 3H); 8.67 (m, 1H); 8.92 (s, 1H); 9.26 (m, 1H); 12.17 (s, 1H); 12.72 (br. S, 1H).

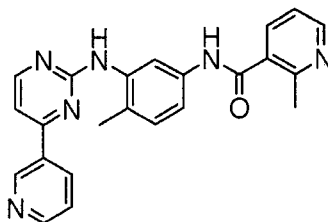
Example 19

3-Hydroxy-pyridine-2-carboxylic acid [4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amide



[00176] The title compound is prepared analogously as described in Example 16 using 3-hydroxy-pyridine-2-carboxylic acid instead of 5-methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid. The ethyl acetate layer is diluted with CH₂Cl₂/methanol (9:1), dried over Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo*. The residue thus obtained is crystallized with methanol to yield the title compounds as a beige solid: MS: 399.2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN+0.1%TFA/H₂O+0.1%TFA for 5 min, flow 1.5 ml/min): 3.89 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.24 (s, 3H); 7.23 (d, 1H); 7.41-7.61 (m, 5H); 8.25 (m, 2H); 8.45-8.55 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.97 (s, 1H); 9.31 (d, 1H); 10.82 (s, 1H); 12.17 (s, 1H).

103

Example 202-Methyl-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-nicotinamide

[00177] A solution containing approximately 50% of propylphosphonic anhydride in N,N-dimethylformamide (0.77 mL, ~1.2 mmol) is added in three portions within 20 minutes to a stirred mixture of 4-methyl-N3-[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1,3-benzenediamine (221.9 mg, 0.8 mmol), 2-methyl-nicotinic acid (109.7 mg, 0.8 mmol) and triethylamine (0.887 mL, 6.4 mmol) in 2 mL N,N-dimethylformamide. After stirring for 24 hours at room temperature, the mixture is treated with a half-saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried (Na₂SO₄) and the solvent is evaporated off under reduced pressure. The crude product is purified by crystallization from CH₂Cl₂ / diethyl ether to yield the title compound as a brownish solid: MS: 397.2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN+0.1%TFA/H₂O+0.1%TFA for 5 min, then 100% CH₃CN+0.1%TFA for 2 min, flow 1.5 ml/min): 2.91 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.21 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); (q, 4H); 7.20 (d, 1H); 7.30-7.54 (m, 4H); 7.84 (m, 1H); 8.06 (m, 1H); 8.42-8.57 (m, 3H); 8.68 (dd, 1H); 9.00 (s, 1H); 9.26 (d, 1H); 10.40 (s, 1H).

Assays

[00178] Compounds of the present invention are assayed to measure their capacity to selectively inhibit the proliferation of wild type Ba/F3 cells and Ba/F3 cells transformed with Tel c-kit kinase and Tel PDGFR fused tyrosine kinases. In addition, compounds of the invention selectively inhibit SCF dependent proliferation in Mo7e cells. Further, compounds are assayed to measure their capacity to inhibit Abl, ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, c-Kit, LCK, PDGF-R, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 and TrkB kinases.

109

Ba/F3 FL FLT3 proliferation assay

[00179] The murine cell line used is the Ba/F3 murine pro-B cell line that overexpresses full length FLT3 construct. These cells are maintained in RPMI 1640/10% fetal bovine serum (RPMI/FBS) supplemented with penicillin 50 µg/mL, streptomycin 50 µg/mL and L-glutamine 200 mM with the addition of murine recombinant IL3. Ba/F3 full length FLT3 cells undergo IL3 starvation for 16 hours and then plated into 384 well TC plates at 5,000 cells in 25µL media per well and test compound at 0.06 nM to 10 µM is added. After the compound addition FLT3 ligand or IL3 for cytotoxicity control are added in 25µL media per well at the appropriate concentrations. The cells are then incubated for 48 hours at 37 °C, 5% CO₂. After incubating the cells, 25 µL of BRIGHT GLO® (Promega) is added to each well following manufacturer's instructions and the plates are read using Analyst GT – Luminescence mode – 50000 integration time in RLU.

Human TG-HA-VSMC proliferation assay

[00180] Human TG-HA-VSMC cells (ATCC) are grown in DMEM supplemented with 10% FBS to 80-90% confluence prior to resuspending in DMEM supplemented with 1% FBS and 30 ng/mL recombinant human PDGF-BB at 6e4 cells/mL. Cells are then aliquoted into 384 well plates at 50uL/well, incubated for 20 h at 37 °C, then treated with 0.5 uL of 100x compounds for 48 h at 37° C. After the treatment, 25uL of CellTiter-Glo is added to each well for 15 min, then the plates are read on the CLIPR (Molecular Devices)

Proliferation Assay : BaF3 Library –Bright glo Readout Protocol

[00181] Compounds are tested for their ability to inhibit the proliferation of wt Ba/F3 cells and Ba/F3 cells transformed with Tel fused tyrosine kinases. Untransformed Ba/F3 cells are maintained in media containing recombinant IL3. Cells are plated into 384 well TC plates at 5,000 cells in 50uL media per well and test compound at 0.06 nM to 10 µM is added. The cells are then incubated for 48 hours at 37 °C, 5% CO₂. After incubating the cells, 25 µL of BRIGHT GLO® (Promega) is added to each well following manufacturer's instructions and the plates are read using Analyst GT – Luminescence mode – 50000 integration time in RLU. IC₅₀ values, the concentration of compound required for 50% inhibition, are determined from a dose response curve.

105

Mo7e Assay

[00182] The compounds described herein are tested for inhibition of SCF dependent proliferation using Mo7e cells which endogenously express c-kit in a 96 well format. Briefly, two-fold serially diluted test compounds ($C_{max}=10\mu M$) are evaluated for their antiproliferative activity of Mo7e cells stimulated with human recombinant SCF. After 48 hours of incubation at 37 °C, cell viability is measured by using a MTT colorimetric assay from Promega.

Inhibition of cellular BCR-Abl dependent proliferation (High Throughput method)

[00183] The murine cell line used is the 32D hemopoietic progenitor cell line transformed with BCR-Abl cDNA (32D-p210). These cells are maintained in RPMI/10% fetal calf serum (RPMI/FCS) supplemented with penicillin 50 $\mu g/mL$, streptomycin 50 $\mu g/mL$ and L-glutamine 200 mM. Untransformed 32D cells are similarly maintained with the addition of 15% of WEHI conditioned medium as a source of IL3.

[00184] 50 μL of a 32D or 32D-p210 cells suspension are plated in Greiner 384 well microplates (black) at a density of 5000 cells per well. 50nL of test compound (1 mM in DMSO stock solution) is added to each well (STI571 is included as a positive control). The cells are incubated for 72 hours at 37 °C, 5% CO₂. 10 μL of a 60% Alamar Blue solution (Tek diagnostics) is added to each well and the cells are incubated for an additional 24 hours. The fluorescence intensity (Excitation at 530 nm, Emission at 580 nm) is quantified using the Acquest™ system (Molecular Devices).

Inhibition of cellular BCR-Abl dependent proliferation

[00185] 32D-p210 cells are plated into 96 well TC plates at a density of 15,000 cells per well. 50 μL of two fold serial dilutions of the test compound (C_{max} is 40 μM) are added to each well (STI571 is included as a positive control). After incubating the cells for 48 hours at 37 °C, 5% CO₂, 15 μL of MTT (Promega) is added to each well and the cells are incubated for an additional 5 hours. The optical density at 570 nm is quantified spectrophotometrically and IC₅₀ values, the concentration of compound required for 50% inhibition, determined from a dose response curve.

106

Effect on cell cycle distribution

[00186] 32D and 32D-p210 cells are plated into 6 well TC plates at 2.5×10^6 cells per well in 5 mL of medium and test compound at 1 or 10 μM is added (STI571 is included as a control). The cells are then incubated for 24 or 48 hours at 37 °C, 5% CO_2 . 2 mL of cell suspension is washed with PBS, fixed in 70% EtOH for 1 hour and treated with PBS/EDTA/RNase A for 30 minutes. Propidium iodide ($\text{Cf} = 10 \mu\text{g/ml}$) is added and the fluorescence intensity is quantified by flow cytometry on the FACScalibur™ system (BD Biosciences). Test compounds of the present invention demonstrate an apoptotic effect on the 32D-p210 cells but do not induce apoptosis in the 32D parental cells.

Effect on Cellular BCR-Abl Autophosphorylation

[00187] BCR-Abl autophosphorylation is quantified with capture Elisa using a c-abl specific capture antibody and an antiphosphotyrosine antibody. 32D-p210 cells are plated in 96 well TC plates at 2×10^5 cells per well in 50 μL of medium. 50 μL of two fold serial dilutions of test compounds (C_{max} is 10 μM) are added to each well (STI571 is included as a positive control). The cells are incubated for 90 minutes at 37 °C, 5% CO_2 . The cells are then treated for 1 hour on ice with 150 μL of lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA and 1% NP-40) containing protease and phosphatase inhibitors. 50 μL of cell lysate is added to 96 well optiplates previously coated with anti-abl specific antibody and blocked. The plates are incubated for 4 hours at 4 °C. After washing with TBS-Tween 20 buffer, 50 μL of alkaline-phosphatase conjugated anti-phosphotyrosine antibody is added and the plate is further incubated overnight at 4 °C. After washing with TBS-Tween 20 buffer, 90 μL of a luminescent substrate are added and the luminescence is quantified using the Acquest™ system (Molecular Devices). Test compounds of the invention that inhibit the proliferation of the BCR-Abl expressing cells, inhibit the cellular BCR-Abl autophosphorylation in a dose-dependent manner.

1
4**Effect on proliferation of cells expressing mutant forms of Bcr-abl**

[00188] Compounds of the invention are tested for their antiproliferative effect on Ba/F3 cells expressing either wild type or the mutant forms of BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) that confers resistance or diminished sensitivity to STI571. The antiproliferative effect of these compounds on the mutant-BCR-Abl expressing cells and on

107

the non transformed cells were tested at 10, 3.3, 1.1 and 0.37 μ M as described above (in media lacking IL3). The IC_{50} values of the compounds lacking toxicity on the untransformed cells were determined from the dose response curves obtained as describe above.

FGFR3 (Enzymatic Assay)

[00189] Kinase activity assay with purified FGFR3 (Upstate) is carried out in a final volume of 10 μ L containing 0.25 μ g/mL of enzyme in kinase buffer (30 mM Tris-HCl pH7.5, 15 mM $MgCl_2$, 4.5 mM $MnCl_2$, 15 μ M Na_3VO_4 and 50 μ g/mL BSA), and substrates (5 μ g/mL biotin-poly-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) and 3 μ M ATP). Two solutions are made: the first solution of 5 μ L contains the FGFR3 enzyme in kinase buffer was first dispensed into 384- format ProxiPlate® (Perkin-Elmer) followed by adding 50 nL of compounds dissolved in DMSO, then 5 μ L of second solution contains the substrate (poly-EY) and ATP in kinase buffer was added to each wells. The reactions are incubated at room temperature for one hour, stopped by adding 10 μ L of HTRF detection mixture, which contains 30 mM Tris-HCl pH7.5, 0.5 M KF, 50 mM ETDA, 0.2 mg/mL BSA, 15 μ g/mL streptavidin-XL665 (CIS-US, Inc.) and 150 ng/mL cryptate conjugated anti-phosphotyrosine antibody (CIS-US, Inc.). After one hour of room temperature incubation to allow for streptavidin-biotin interaction, time resolved florescent signals are read on Analyst GT (Molecular Devices Corp.). IC_{50} values are calculated by linear regression analysis of the percentage inhibition of each compound at 12 concentrations (1:3 dilution from 50 μ M to 0.28 nM). In this assay, compounds of the invention have an IC_{50} in the range of 10 nM to 2 μ M.

FGFR3 (Cellular Assay)

[00190] Compounds of the invention are tested for their ability to inhibit transformed Ba/F3-TEL-FGFR3 cells proliferation, which is depended on FGFR3 cellular kinase activity. Ba/F3-TEL-FGFR3 are cultured up to 800,000 cells/mL in suspension, with RPMI 1640 supplemented with 10% fetal bovine serum as the culture medium. Cells are dispensed into 384-well format plate at 5000 cell/well in 50 μ L culture medium. Compounds of the invention are dissolved and diluted in dimethylsulfoxide (DMSO). Twelve points 1:3 serial dilutions are made into DMSO to create concentrations gradient

108

ranging typically from 10 mM to 0.05 μ M. Cells are added with 50 nL of diluted compounds and incubated for 48 hours in cell culture incubator. AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), which can be used to monitor the reducing environment created by proliferating cells, are added to cells at final concentration of 10%. After an additional four hours of incubation in a 37 °C cell culture incubator, fluorescence signals from reduced AlamarBlue® (Excitation at 530 nm, Emission at 580 nm) are quantified on Analyst GT (Molecular Devices Corp.). IC₅₀ values are calculated by linear regression analysis of the percentage inhibition of each compound at 12 concentrations.

FLT3 and PDGFR β (Cellular Assay)

[00191] The effects of compounds of the invention on the cellular activity of FLT3 and PDGFR β are conducted using identical methods as described above for FGFR3 cellular activity, except that instead of using Ba/F3-TEL-FGFR3, Ba/F3-FLT3-ITD and Ba/F3-Tel-PDGFR β are used, respectively.

b-Raf – enzymatic assay

[00192] Compounds of the invention are tested for their ability to inhibit the activity of b-Raf. The assay is carried out in 384-well MaxiSorp plates (NUNC) with black walls and clear bottom. The substrate, I κ B α is diluted in DPBS (1:750) and 15 μ L is added to each well. The plates are incubated at 4 °C overnight and washed 3 times with TBST (25 mM Tris, pH 8.0, 150 mM NaCl and 0.05% Tween-20) using the EMBLA plate washer. Plates are blocked by Superblock (15 μ L/well) for 3 hours at room temperature, washed 3 times with TBST and pat-dried. Assay buffer containing 20 μ M ATP (10 μ L) is added to each well followed by 100nL or 500nL of compound. B-Raf is diluted in the assay buffer (1 μ L into 25 μ L) and 10 μ L of diluted b-Raf is added to each well (0.4 μ g/well). The plates are incubated at room temperature for 2.5 hours. The kinase reaction is stopped by washing the plates 6 times with TBST. Phosph-I κ B α (Ser32/36) antibody is diluted in Superblock (1:10,000) and 15 μ L is added to each well. The plates are incubated at 4 °C overnight and washed 6 times with TBST. AP-conjugated goat-anti-mouse IgG is diluted in Superblock (1:1,500) and 15 μ L is added to each well. Plates are incubated at room temperature for 1 hour and washed 6 times with TBST. 15 μ L of fluorescent Attophos AP substrate (Promega) is added to each well and plates are incubated at room temperature for 15 minutes. Plates are

109

read on Acquest or Analyst GT using a Fluorescence Intensity Program (Excitation 455 nm, Emission 580 nm).

b-Raf – cellular assay

[00193] Compounds of the invention are tested in A375 cells for their ability to inhibit phosphorylation of MEK. A375 cell line (ATCC) is derived from a human melanoma patient and it has a V599E mutation on the B-Raf gene. The levels of phosphorylated MEK are elevated due to the mutation of B-Raf. Sub-confluent to confluent A375 cells are incubated with compounds for 2 hours at 37 °C in serum free medium. Cells are then washed once with cold PBS and lysed with the lysis buffer containing 1% Triton X100. After centrifugation, the supernatants are subjected to SDS-PAGE, and then transferred to nitrocellulose membranes. The membranes are then subjected to western blotting with anti-phospho-MEK antibody (ser217/221) (Cell Signaling). The amount of phosphorylated MEK is monitored by the density of phospho-MEK bands on the nitrocellulose membranes.

Upstate KinaseProfiler™ – Radio-enzymatic filter binding assay

[00194] Compounds of the invention are assessed for their ability to inhibit individual members of the kinase panel. The compounds are tested in duplicates at a final concentration of 10 µM following this generic protocol. Note that the kinase buffer composition and the substrates vary for the different kinases included in the "Upstate KinaseProfiler™" panel. Kinase buffer (2.5µL, 10x - containing MnCl₂ when required), active kinase (0.001-0.01 Units; 2.5µL), specific or Poly(Glu4-Tyr) peptide (5-500µM or .01mg/ml) in kinase buffer and kinase buffer (50µM; 5µL) are mixed in an eppendorf on ice. A Mg/ATP mix (10µL; 67.5 (or 33.75) mM MgCl₂, 450 (or 225) µM ATP and 1 µCi/µl [³²P]-ATP (3000Ci/mmol)) is added and the reaction is incubated at about 30°C for about 10 minutes. The reaction mixture is spotted (20µL) onto a 2cm x 2cm P81 (phosphocellulose, for positively charged peptide substrates) or Whatman No. 1 (for Poly (Glu4-Tyr) peptide substrate) paper square. The assay squares are washed 4 times, for 5 minutes each, with 0.75% phosphoric acid and washed once with acetone for 5 minutes. The assay squares are transferred to a scintillation vial, 5 ml scintillation cocktail are added and ³²P incorporation

(cpm) to the peptide substrate is quantified with a Beckman scintillation counter. Percentage inhibition is calculated for each reaction.

Antimalarial Assay using SYBR Green I

[00195] Compounds of the present invention can be assayed to measure their capacity to inhibit the proliferation of parasitemia in infected red blood cells. The proliferation is quantified by addition of SYBR Green I (Invitrogen)[®] dye which has a high affinity for double stranded DNA.

[00196] For drug screening, 20 μ L of screening media, containing no human serum, is dispensed into 3 assay plates. 50nL of each of the compounds of the invention, including antimalarial controls (chloroquine and artemisinin), are then transferred into the assay plates. 50nL of DMSO is transferred into the baseline and background control plates. Then 30 μ L of a suspension of *P. falciparum* infected human red blood cells in screening media is dispensed into the assay plates and the baseline control plate such that the final hematocrit is 2.5% with a final parasitemia of 3%. Non-infected red blood cells are dispensed into the background control plate such that the final hematocrit is 2.5%. The plates are placed in a 37 °C incubator for 72 hours with a 93% N₂, 4% CO₂, and 3% O₂ gas mixture. 10 μ L of a 10X solution of SYBR Green I[®] is dispensed into the plates. The plates are sealed and placed in a -80°C freezer overnight for the lysis of the red blood cells. The plates are thawed and left at room temperature overnight for optimal staining. The fluorescence intensity is measured (excitation 497 nm, emission 520 nm) using the Acquest system (Molecular Devices). The percentage inhibition is calculated for each compound.

[00197] Compounds of Formula I, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, for example, as indicated by the *in vitro* tests described in this application.

[00198] It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview

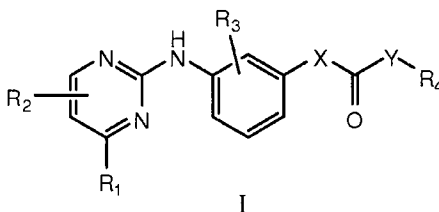
111

of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

112

WE CLAIM:

1. A compound of Formula I:



in which

X is selected from a bond and NH;

Y is selected from a bond and NH;

R₁ is selected from cyclohexyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl and phenyl; wherein said cyclohexyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl or phenyl of R₁ can be optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} and heterocyclyl; wherein X₁ is independently selected from a bond and C₁₋₄alkylene; and R_{5a} and R_{5b} are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy;

R₂ is selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy;

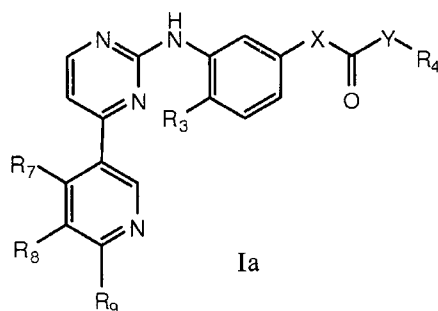
R₃ is selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy;

R₄ is heteroaryl substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, C₆₋₁₀aryl-C₀₋₄alkyl, heteroaryl, heterocyclyl, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ and -X₁OX₁OR₅; wherein each X₁ is independently selected from a bond and C₁₋₄alkylene; X₂ is C₁₋₄alkylene; and each R₅ is independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₁₂cycloalkyl, C₆₋₁₀aryl-C₀₋₄alkyl, heteroaryl-C₀₋₄alkyl and heterocyclyl;

113

wherein said aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl substituents of R_4 can optionally be further substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, hydroxy, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, $-L-OR_6$, $-L-C(O)OR_6$, $-L-C(O)NR_6R_6$ and $-L-R_6$; wherein L is selected from a bond and C_{1-4} alkylene; and R_6 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and heterocyclyl; with the proviso that R_4 is not pyridin-3-yl substituted by a trifluoromethyl radical and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compound of claim 1 of Formula Ia:



in which:

X is selected from a bond and NH;

Y is selected from a bond and NH; wherein either X or Y, but not both, is a bond;

R_3 is selected from halo, methyl, methoxy, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

R_4 is heteroaryl substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, heteroaryl, heterocyclyl, $-X_1NR_5R_5$, $-X_1NR_5OR_5$, $-X_1NR_5X_1OR_5$, $-X_1NR_5X_1C(O)NR_5R_5$, $-X_1S(O)_2NR_5R_5$, $-X_1S(O)_2R_5$, $-X_1NR_5R_5$, $-X_1NR_5OR_5$, $-X_1C(O)R_5$, $-X_1OX_2OR_5$, $-OX_1R_5$, $-X_1R_5$, $-X_1C(O)OR_5$, $-X_1OR_5$ and $-X_1OX_1OR_5$; wherein each X_1 is independently selected from a bond and C_{1-4} alkylene; X_2 is C_{1-4} alkylene; and each R_5 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, heteroaryl- C_{0-4} alkyl and heterocyclyl;

114

wherein said aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl substituents of R₄ can optionally be further substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, hydroxy, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ and -L-R₆; wherein L is selected from a bond and C₁₋₄alkylene; and R₆ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl and heterocyclyl;

R₇ is hydrogen;

R₈ is selected from hydrogen, halo, methoxy, amino, difluoromethoxy, trifluoromethyl, pyrrolidinyl, morpholino, 2-methyl-morpholino, 2,6-dimethyl-morpholino, cyano, -NR_{5a}R_{5b} and methyl; or R₇ and R₈ together with the carbon atoms to which R₇ and R₈ are attached form phenyl; wherein R_{5a} and R_{5b} are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy;

R₉ is selected from hydrogen, morpholino, halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} and heterocyclyl; wherein X₁ is independently selected from a bond and C₁₋₄alkylene; and R_{5a} and R_{5b} are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy.

3. The compound of claim 2 in which: R₃ is methyl; and R₄ is pyrazolyl, pyridinyl, indolyl, indolin-2-yl, thienyl, thiazolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl, furanyl, benzo[b]furanyl, 1,3,4-thiadiazolyl, benzo[b]thiophenyl, pyrrolyl, 1H-indazolyl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, oxazolyl, benzo[d]thiazol-6-yl, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl, quinolinyl, 1H-indolyl, 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridinyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl and 2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridinyl;

wherein said heteroaryls of R₄ are substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, hydroxy, cyano, methyl, amino, phenyl, hydroxy-ethyl(methyl)amino, piperidinyl, trifluoromethyl, 2-methylallyloxy, cyclopropyl-methyl(propyl)amino-methyl, trifluoromethoxy, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, amino-carbonyl-methyl(ethyl)amino-methyl, pyridinyl-methyl(ethyl)-amino-methyl, isopropyl(ethyl)-amino-methyl, propyl(ethyl)-amino-methyl, morpholino, butyl(methyl)amino-methyl, isobutyl(methyl)amino-methyl, benzyl(ethyl)amino-methyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, azepanyl, hydroxy-propyloxy, ethyl, methoxy, methyl-carbonyl, ethoxy, propyloxy, t-butyl,

115

benzyl, propyl, isopropoxy, isopropyl, diethylamino-sulfonyl, methyl-sulfonyl, isopropyl-sulfonyl, diethyl-amino-methyl, trifluoroethoxy, piperidinyl, isoquinolinyl, (hydroxy-ethyl)(methyl)amino, difluoro-ethoxy, cyclopropyl, cyclopropyl-methoxy and tetrahydrofuran-yl-oxy;

wherein said aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl substituents of R₄ can optionally be further substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, methyl, pyrrolidinyl-methyl, trifluoromethyl, hydroxy-methyl, hydroxy and cyano.

4. The compound of claim 3 in which R₉ is selected from hydrogen and dimethyl-amino-propyloxy.

5. The compound of claim 4 selected from: N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-methyloxazole-4-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-2-morpholinopyridine-4-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-6-methoxypyridine-3-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-6-methoxypyridine-3-carboxamide; N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide; N-(3-(4-(5-methylpyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide; N-(3-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide; 2-(2,2-difluoroethoxy)-N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)pyridine-4-carboxamide; 6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-N-(3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)pyridine-3-carboxamide; 3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-N-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-4-methylbenzamide; and N-(3-(4-(5-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide.

116

6. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable excipient.

7. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the pharmaceutically acceptable excipient is suitable for parenteral administration.

(27)

8. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the pharmaceutically acceptable excipient is suitable for oral administration.

9. A method for modulating kinase activity, comprising administering to a system or a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of the compound of claim 1 or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, thereby modulating said kinase activity.

10. The method of claim 9, wherein said kinase is selected from c-kit, Abl, Lyn, MAPK14 (p38delta), PDGFR α , PDGFR β , ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, LCK, PDGF-R, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 and TrkB, or a combination thereof.

11. The method of claim 9, wherein said kinase is c-kit kinase receptor.

12. The method of claim 11, wherein the compound of claim 1 directly contacts the c-kit, PDGFR α and/or PDGFR β kinase receptors.

13. The method of claim 12, wherein the contacting occurs in vitro or in vivo.

14. A method for treating a disease or condition wherein modulation of kinase activity can prevent, inhibit or ameliorate the pathology and/or symptomology of the disease or condition, comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 1 or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, and optionally a therapeutically effective amount of a second agent.

117

15. The method of claim 14, wherein said kinase is selected from c-kit, PDGFR α and PADGR β kinase receptors.
16. The method of claim 14, wherein the second agent is a bronchodilator, an anti-inflammatory agent, a leukotriene antagonist, or an IgE blocker.
17. The method of claim 14, wherein the compound of claim 1 is administered prior to, simultaneously with, or after the second agent.
18. The method of claim 14, wherein said disease or condition is a neoplastic disorder, an allergy disorder, an inflammatory disorder, an autoimmune disorder, a Plasmodium related disease, a mast cell associated disease, a graft-versus-host disease, a metabolic syndrome, a CNS related disorder, a neurodegenerative disorder, a pain condition, a substance abuse disorder, a prion disease, a cancer, a heart disease, a fibrotic disease, idiopathic arterial hypertension (IPAH), or primary pulmonary hypertension (PPH).
19. The method of claim 18, wherein the neoplastic disorder is mastocytosis, gastrointestinal stromal tumor, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, acute myelocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia, myelodysplastic syndrome, chronic myelogenous leukemia, colorectal carcinoma, gastric carcinoma, testicular cancer, glioblastoma or astrocytoma.
20. The method of claim 18, wherein the allergy disorder is asthma, allergic rhinitis, allergic sinusitis, anaphylactic syndrome, urticaria, angioedema, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, erythema nodosum, erythema multiforme, cutaneous necrotizing venulitis, insect bite skin inflammation, or blood sucking parasite infestation.
21. The method of claim 18, wherein the inflammatory disorder is rheumatoid arthritis, conjunctivitis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis or gouty arthritis.

118

22. The method of claim 18, wherein the autoimmune disorder is multiple sclerosis, psoriasis, intestine inflammatory disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, polyarthritis, local or systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, cutaneous lupus, dermatomyositis, polymyositis, Sjogren's syndrome, nodular panarteritis, autoimmune enteropathy or proliferative glomerulonephritis.

23. The method of claim 18, wherein the graft-versus-host disease is organ transplantation graft rejection.

24. The method of claim 18, wherein the organ transplantation is kidney transplantation, pancreas transplantation, liver transplantation, heart transplantation, lung transplantation, or bone marrow transplantation.

25. The method of claim 18, wherein the metabolic syndrome is type I diabetes, type II diabetes, or obesity.

26. The method of claim 18, wherein the CNS related disorder is depression, dysthymic disorder, cyclothymic disorder, anorexia, bulimia, premenstrual syndrome, post-menopause syndrome, mental slowing, loss of concentration, pessimistic worry, agitation, self-deprecation and decreased libido, an anxiety disorder, a psychiatric disorder or schizophrenia.

27. The method of claim 18, wherein the neurodegenerative disorder is Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, the prion diseases, Motor Neuron Disease (MND), or Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).

28. The method of claim 18, wherein the pain condition is acute pain, postoperative pain, chronic pain, nociceptive pain, cancer pain, neuropathic pain or psychogenic pain syndrome.

119

29. The method of claim 18, wherein the substance use disorder is drug addiction, drug abuse, drug habituation, drug dependence, withdrawal syndrome or overdose.

30. The method of claim 18, wherein the cancer is melanoma, gastrointestinal stromal tumor (GIST), small cell lung cancer, or other solid tumors.

31. The method of claim 18, wherein the fibrotic disease is hepatitis C (HCV), liver fibrosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis in liver, pulmonary fibrosis, or bone marrow fibrosis.

32. The method of claim 18, wherein the Plasmodium related disease is malaria.

120

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE PROTEIN KINASAS

REFERENCIA CRUZADA DE SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica beneficio de prioridad de la Solicitud Estadounidense provisional número 60/864,378, presentada el 03 de noviembre de 2006. La descripción completa de esta solicitud se incorpora aquí enteramente como referencia y para todos los propósitos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

[0002] La invención proporciona una nueva clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos para el uso de dichos compuestos para el tratamiento o prevención de enfermedades o desórdenes asociados con una actividad de quinasas anormal o desregulada, particularmente enfermedades o desórdenes que involucran una activación anormal de las quinasas c-kit, PDGFR α y PDGFR β .

Antecedentes

[0003] Las proteínas quinasas representan una amplia familia de proteínas, que juegan un rol central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y mantenimiento del control sobre el funcionamiento celular. Una lista parcial, no limitativa, de estas quinasas incluyen: receptor de tirosin quinasa como el factor de crecimiento receptor de quinasa derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento nervioso, trkB, y el receptor del factor de crecimiento fibroblástico, FGFR3, B-RAF; los no-receptores de tirosina quinasas tales como Abl y la quinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Bmx y c-src; y quinasas serina/treonina tales como las quinasas c-RAF, sgk, MAP (e.g., MKK4, MKK6, etc.) y SAPK2 α

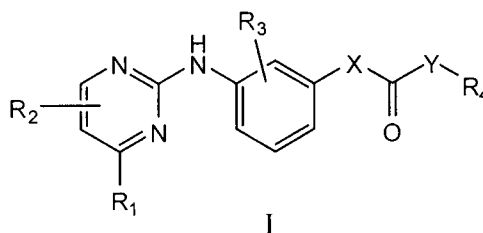
121

y SAPK2 β . Actividad aberrante de quinasas se ha observado en muchas enfermedades benignas y malignas incluyendo los trastornos de proliferación, así como enfermedades derivadas de la activación inapropiada de los sistemas inmunológico y nervioso.

[0004] Los nuevos compuestos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteínas quinasas y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a quinasas.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



[0006] En donde:

[0007] X se selecciona de un enlace y NH;

[0008] Y se selecciona de un enlace y NH;

[0009] R₁ se selecciona de ciclohexil, piridinil, quinolinil, isoquinolinil y fenil; donde dicho ciclohexil, piridinil, quinolinil, isoquinolinil o fenil de R₁ puede estar opcionalmente sustituido con 1 un 3 radicales independientemente seleccionado de halo, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido, C₁₋₆alcoxi-halo-sustituido, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} y heterociclil; donde X₁ es independientemente seleccionado de un enlace y C₁₋₄alquilenos; y R_{5a} y R_{5b} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido y C₁₋₆alcoxi-halo-sustituido;

[0010] R₂ se selecciona de halo, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil y halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi;

[0011] R₃ se selecciona de halo, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil y halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi;

[0012] R₄ es heteroaril sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido, C₁₋₆alcoxi-

halo-sustituido, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alquil, heteroaril, heterociclil, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ y -X₁OX₁OR₅; donde cada X₁ es independientemente seleccionado de un enlace y C₁₋₄alquileo; X₂ es C₁₋₄alquileo; y cada R₅ es independientemente seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenoil, C₃₋₁₂cicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alquil, heteroaril-C₀₋₄alquil y heterociclil;

[0013] donde dichos sustituyentes aril, cicloalquil, heteroaril o heterociclil de R₄ pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, hidroxil, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido, C₁₋₆alcoxi-halo-sustituido, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ y -L-R₆; donde L se selecciona de un enlace y C₁₋₄alquileo; y R₆ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆alquil y heterociclil; con la condición que R₄ no es piridin-3-il sustituido por un radical trifluorometil; y N-óxido derivados, derivados profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros del mismo; y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, los hidratos) de tales compuestos.

[0014] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o un derivado N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

[0015] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un animal en el que la inhibición de la actividad de quinasa, particularmente actividad de c-kit, PDGFR α y/o PDGFR β , puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, método que comprende administrar a un animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o un derivado N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0016] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en el cual la actividad de quinasa, particularmente la actividad de

13

c-kit, PDGFR α y/o PDGFR β , contribuye en la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

[0017] En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula I y derivados N-óxido, derivados profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[0018] “Alquil” como un grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquil-halo-sustituido y alcoxi, puede ser de cadena recta o ramificada. C₁₋₄-alcoxi incluye, metoxi, etoxi, y similares. Alquil-halo-sustituido incluye trifluormetil, pentafluoretil, trifluoretoxi (e isómeros del mismo) y similares.

[0019] “Aril” significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene seis a diez átomos de carbono. Por ejemplo, aril puede ser fenil o naftil, preferiblemente fenil. “Arieno” significa un radical divalente derivado de un grupo aril.

[0020] “Heteroaril” es un sistema de anillos no saturados de 5 a 10 miembros, que contiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) - o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, C₁₋₄alquil o grupo protector de nitrógeno. Ejemplos como se usa en la presente solicitud incluyen, pero no se limitan a, pirazolil, piridinil, indolil, tiazolil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, furanil, benzo[b]furanil, pirrolil, 1H-indazolil, imidazo[1,2-a]piridin-3-il, oxazolil, benzo[d]tiazol-6-il, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il, quinolinil, 1H-indolil, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinil y 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il, etc.

[0021] “Cicloalquil” significa un conjunto de anillos saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puentes, que contiene el número de átomos en el anillo indicado. Por ejemplo, C₃₋₁₀cicloalquil incluye ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, etc.

pd

[0022] “Heterociclil” significa un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, C₁-alquil o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterociclil como se usa en esta solicitud describe compuestos de la invención que incluyen morfolino, pirrolidinil, azepanil, piperidinil, isoquinolinil, tetrahidrofuranil, pirrolidinil, pirrolidinil-2-ona, piperazinil, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-il, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il, etc.

[0023] “Halogeno” (o halo) preferiblemente representa cloro o fluor, pero también puede ser bromo o yodo.

[0024] “Panel de Quinasa” es una lista de quinasas que comprende Abl(humana), Abl(T315I), JAK2, JAK3, ALK, JNK1 α 1, ALK4, KDR, Aurora-A, Lck, Blk, MAPK1, Bmx, MAPKAP-K2, BRK, MEK1, CaMKII(rat), Met, CDK1/ciclinaB, p70S6K, CHK2, PAK2, CK1, PDGFR α , CK2, PDK1, c-kit, Pim-2, c-RAF, PKA(h), CSK, PKB α , cSrc, PKC α , DYRK2, Plk3, EGFR, ROCK-I, Fes, Ron, FGFR3, Ros, Flt3, SAPK2 α , Fms, SGK, Fyn, SIK, GSK3 β , Syk, IGF-1R, Tie-2, IKK β , TrKB, IR, WNK3, IRAK4, ZAP-70, ITK, AMPK(rat), LIMK1, Rsk2, Axl, LKB1, SAPK2 β , BrSK2, Lyn (h), SAPK3, BTK, MAPKAP-K3, SAPK4, CaMKIV, MARK1, Snk, CDK2/ciclinaA, MINK, SRPK1, CDK3/ciclinaE, MKK4(m), TAK1, CDK5/p25, MKK6(h), TBK1, CDK6/ciclinD3, MLCK, TrkA, CDK7/ciclinaH/MAT1, MRCK β , TSSK1, CHK1, MSK1, Yes, CK1d, MST2, ZIPK, c-Kit (D816V), MuSK, DAPK2, NEK2, DDR2, NEK6, DMPK, PAK4, DRAK1, PAR-1B α , EphA1, PDGFR β , EphA2, Pim-1, EphA5, PKB β , EphB2, PKC β I, EphB4, PKC δ , FGFR1, PKC η , FGFR2, PKC θ , FGFR4, PKD2, Fgr, PKG1 β , Flt1, PRK2, Hck, PYK2, HIPK2, Ret, IKK α , RIPK2, IRR, ROCK-II(humana), JNK2 α 2, Rse, JNK3, Rsk1(h), PI3 K γ , PI3 K δ y PI3-K β . Compuestos de la invención se ensayan contra el panel de quinasa (tipo Silvestre y/o mutaciones del mismo) e inhiben la actividad de al menos un miembro de dicho panel.

[0025] “Formas mutantes de BCR-Abl” significa el cambio de un único o múltiples amino ácidos de la secuencia de tipo silvestre. Mutaciones en BCR-ABL actúan por la ruptura de puntos críticos de contacto entre la proteína y el inhibidor (Por ejemplo, Gleevec, y similares), más frecuentemente, por inducción de una transición del estado inactivo al estado activo, i.e. de una conformación que BCR-ABL y Gleevec es incapaz de formar una unión. De los análisis de las muestras clínicas, el repertorio de mutación encontrado en

129

asociación con el fenotipo resistente se ha incrementado lentamente pero inexorablemente con el tiempo. Las mutaciones aparentemente se agrupan en cuatro regiones principales. Un grupo de mutaciones (G250E, Q252R, Y253F/H, E255K/V) incluye amino ácidos que forman el bucle de unión a fosfato para ATP (también conocido como el P-loop). Un segundo grupo (V289A, F311L, T315I, F317L) puede encontrarse en el sitio de unión Gleevec e interactuar directamente con el inhibidor vía uniones de hidrógeno o interacciones de Van der Waals'. El tercer grupo de mutaciones (M351T, E355G) se agrupa en cercanía del dominio catalítico. El cuarto grupo de mutaciones (H396R/P) se localiza en el bucle de activación, cuya conformación es el interruptor molecular que controla la activación/inactivación de quinasa. Mutaciones puntuales BCR-ABL se asocian con la resistencia Gleevec detectada en CML y TODOS los pacientes incluyen: M224V, L248V, G250E, G250R, Q252R, Q252H, Y253H, Y253F, E255K, E255V, D276G, T277A, V289A, F311L, T315I, T315N, F317L, M343T, M315T, E355G, F359V, F359A, V379I, F382L, L387M, L387F, H396P, H396R, A397P, S417Y, E459K, y F486S (posiciones de amino ácidos, indicadas por el código de una única letra, que corresponde a la secuencia GenBank, número de acceso AAB60394, y corresponde al tipo 1a ABL; Martinelli et al., Haematologica/The Hematology Journal, 2005, April; 90-4). A menos que se indique de otra manera en esta invención, Bcr-Abl se refiere al tipo silvestre y las formas mutadas de la enzima.

[0026] "Tratar", "tratando" y "tratamiento" se refiere a un método de alivio o cura de una enfermedad y/o sus síntomas.

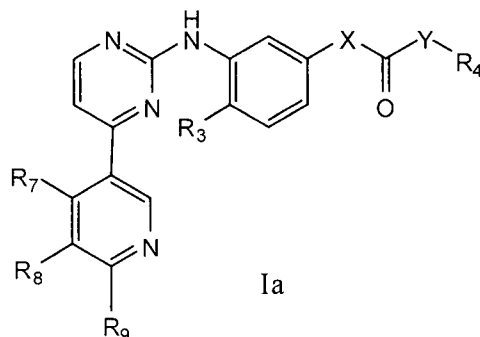
Descripción de las Modalidades Preferidas

[0027] El gen c-kit codifica un receptor de tirosina quinasa y el ligando para el receptor c-kit es llamado del factor de células madre (SCF), que es el principal factor de crecimiento para los mastocitos. La actividad del receptor c-kit de la proteína tirosina quinasa es regulada en las células normales, y la actividad funcional normal del producto génico c-kit es esencial para el mantenimiento de la hematopoeisis, melanogénesis, genitogénesis, y el crecimiento y diferenciación de los mastocitos. Las mutaciones que causan la activación

120

constitutiva de c-kit de actividad quinasa en ausencia de SCF de unión están implicados en diversas enfermedades que van de un asma a cancer humano maligno.

[0028] En una modalidad, con referencia a compuestos de Fórmula I, son compuestos de Fórmula Ia:



[0029] en donde:

[0030] X se selecciona de un enlace y NH;

[0031] Y se selecciona de un enlace y NH; donde alguno de X o Y, pero no ambos, es un enlace;

[0032] R₃ se selecciona de halo, metil, metoxi, trifluormetil y trifluormetoxi;

[0033] R₄ es heteroaril sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido, C₁₋₆alcoxi-halo-sustituido, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alquil, heteroaril, heterociclil, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ y -X₁OX₁OR₅; donde cada X₁ es independientemente seleccionado de un enlace y C₁₋₄alquileno; X₂ es C₁₋₄alquileno; y cada R₅ es independientemente seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₃₋₁₂cicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alquil, heteroaril-C₀₋₄alquil y heterociclil;

[0034] donde dichos sustituyentes aril, cicloalquil, heteroaril o heterociclil de R₄ puede opcionalmente estar adicionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, hidroxil, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido, C₁₋₆alcoxi-halo-sustituido, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ y -L-R₆; donde L se selecciona de un enlace y C₁₋₄alquileno; y R₆ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆alquil y heterociclil;

[0035] R_7 es hidrógeno;

[0036] R_8 se selecciona de hidrógeno, halo, metoxi, amino, difluormetoxi, trifluormetil, pirrolidinil, morfolino, 2-metil-morfolino, 2,6-dimetil-morfolino, ciano, - $NR_{5a}R_{5b}$ y metil; o R_7 y R_8 junto con los átomos de carbono donde R_7 y R_8 están unidos forman un fenil; donde R_{5a} y R_{5b} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, halo-sustituido- C_{1-6} alquil y halo-sustituido- C_{1-6} alcoxi;

[0037] R_9 se selecciona de hidrógeno, morfolino, halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquil-halo-sustituido, C_{1-6} alcoxi-halo-sustituido, $-NR_{5a}R_{5b}$, $-OX_1NR_{5a}R_{5b}$ y heterociclil; donde X_1 es independientemente seleccionado de un enlace y C_{1-4} alquileo; y R_{5a} y R_{5b} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, halo-sustituido- C_{1-6} alquil y halo-sustituido- C_{1-6} alcoxi.

[0038] En otra modalidad: R_3 es metil; y R_4 es pirazolil, piridinil, indolil, indolin-2-il, thienil, tiazolil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, furanil, benzo[b]furanil, 1,3,4-thiadiazolil, benzo[b]thiofenil, pirrolil, 1H-indazolil, imidazo[1,2-a]piridin-3-il, oxazolil, benzo[d]tiazol-6-il, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il, quinolinil, 1H-indolil, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il y 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinil;

[0039] donde dicho heteroarilo de R_4 están sustituidos con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, hidroxil, ciano, metil, amino, fenil, hidroximetil(metil)amino, piperidinil, trifluormetil, 2-metilaliloxi, ciclopropil-metil(propil)amino-metil, trifluormetoxi, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il, amino-carbonyl-metil(etil)amino-metil, piridinil-metil(etil)-amino-metil, isopropil(etil)-amino-metil, propil(etil)-amino-metil, morfolino, butil(metil)amino-metil, isobutil(metil)amino-metil, bencil(etil)amino-metil, piridinil, pirrolidinil, azepanil, hidroxipropiloxi, etil, metoxi, metil-carbonyl, etoxi, propiloxi, t-butil, benzil, propil, isopropiloxi, isopropil, dietilamino-sulfonyl, metil-sulfonyl, isopropil-sulfonyl, dietil-amino-metil, trifluoretoxi, piperidinil, isoquinolinil, (hidroxietil)(metil)amino, difluor-etoxi, ciclopropil, ciclopropil-metoxi y tetrahidrofuranil-oxi;

[0040] donde dichos sustituyentes aril, cicloalquil, heteroaril o heterociclil de R_4 puede opcionalmente estar adicionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, metil, pirrolidinil-metil, trifluormetil, hidroximetil, hidroxil y ciano.

128

[0041] En otra modalidad, R₉ se selecciona de hidrógeno y dimetil-amino-propiloxi.

[0042] Otra modalidad son compuestos seleccionados de: N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-5-(trifluormetil)-2-metiloxazol-4-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-morfolinopiridina-4-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-6-metoxipiridina-3-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-6-metoxipiridina-3-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-(3-(4-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-(3-(4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida; 2-(2,2-difluoretoxi)-N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)piridina-4-carboxamida; 6-(2,2,2-trifluoretoxi)-N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)piridina-3-carboxamida; 3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4-metilbenzamida; y N-(3-(4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida.

[0043] Un número representativo de compuestos de la invención se detallan en la Tabla I y ejemplos, *infra*.

[0044] En una modalidad, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o condición modulada por los receptores c-kit y PDGFR α/β quinasa, que comprende administrar compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de las mismas.

[0045] Ejemplos de enfermedades o condiciones mediadas por el c-kit que pueden ser mediadas usando los compuestos y composiciones de la invención incluyen pero no se limitan a un desorden neoplástico, un desorden alérgico, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una enfermedad de rechazo de injertos, enfermedades relacionadas con un Plasmodium, enfermedades asociadas a mastocitos, un síndrome metabólico, un desorden relacionado con el SNC, un trastorno neurodegenerativo, un estado de dolor, un desorden de

pa

abuso de sustancias, una enfermedad de prión, un cancer, una enfermedad del corazón, una enfermedad fibrótica, la hipertensión arterial idiopática (IPAH), o hipertensión pulmonar primaria (HPP).

[0046] Ejemplos de una enfermedad relacionada con plasmodium, que puede ser tratada usando compuestos y composiciones de la invención, incluye pero no se limita a una malaria.

[0047] Ejemplos de una enfermedad asociada a mastocitos que puede ser tratada usando compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a acné y Propionibacterium acnes, Fibrodisplasia ossificans Progressiva (FOP), la inflamación y la destrucción de los tejidos provocados por la exposición a agentes o armas químicas o biológicas (como el ántrax y la mostaza de azufre-), fibrosis quística, enfermedad renal, trastornos musculares inflamatorios, el VIH, la diabetes de tipo II, la isquemia cerebral, la mastocitosis, la drogodependencia y los síntomas de abstinencia, trastornos del SNC, prevenir y minimizar la pérdida del cabello, infecciones bacterianas, cistitis intersticial, enfermedades inflamatorias del intestino, la angiogénesis tumoral, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, la esclerosis múltiple (EM), los trastornos alérgicos (como el asma), síndrome de intestino irritable (SII), poliposis nasal, y la pérdida de hueso.

[0048] Ejemplos de enfermedades neoplásicas que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a la mastocitosis, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodiplástico, leucemia mieloide crónica, carcinoma colorrectal, carcinoma gástrico, cáncer testicular, glioblastoma o astrocitoma.

[0049] Ejemplos de trastornos alérgicos que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limita al asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea, inflamación de la piel picadura de insecto, o la infestación de parásitos chupadores de sangre.

130

[0050] Ejemplos de enfermedades inflamatorias que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a la artritis reumatoide, la conjuntivitis, la espondilitis reumatoide, osteoartritis o artritis gotosa.

[0051] Los ejemplos de desórdenes autoinmunes que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limita a la esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, poliartritis, local o sistémica esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide eritematoso, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, nodular Panarteritis, enteropatía autoinmune o glomerulonefritis proliferativa.

[0052] Ejemplos de rechazo de injertos que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limita a episodios de rechazo de trasplante de órganos, como el trasplante renal, trasplante de páncreas, trasplante hepático, el trasplante de corazón, trasplante de pulmón, o el trasplante de médula ósea.

[0053] Ejemplos de síndrome metabólico que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a la diabetes tipo I, diabetes tipo II, u obesidad.

[0054] Algunos ejemplos de trastornos relacionados con el SNC que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a la depresión, el trastorno distímico, trastorno ciclotímico, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, síndrome de post-menopausia, lentitud mental, la pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación, auto-censura y disminución de la libido, un trastorno de ansiedad, un trastorno psiquiátrico o de la esquizofrenia.

[0055] Los ejemplos de condiciones depresivas que pueden ser tratadas usando los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a la depresión bipolar, depresión grave o melancólica, la depresión atípica, depresión refractaria, depresión de temporada. Ejemplos de los trastornos de ansiedad que pueden ser tratados con los compuestos y

131

composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a la ansiedad asociada a la hiperventilación y arritmias cardíacas, trastornos fóbico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada. Ejemplos de los trastornos psiquiátricos que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a ataques de pánico, entre ellos la psicosis, trastornos delirantes, trastornos de conversión, fobias, manía, delirio, episodios disociativos incluyendo amnesia disociativa, fuga disociativa y disociativos el comportamiento suicida, auto-abandono, el comportamiento agresivo o violento, el trauma, la personalidad borderline, y la psicosis aguda, como la esquizofrenia, incluyendo la esquizofrenia paranoide, la esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, indiferenciada y la esquizofrenia.

[0056] Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que pueden ser tratadas con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limita a la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, las enfermedades priónicas, Enfermedad de neurona motora (MND), o la esclerosis lateral amiotrófica (ALS)

[0057] Ejemplos de condiciones de dolor que pueden ser tratadas con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a dolor agudo, dolor postoperatorio, el dolor crónico, el dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor neuropático o el síndrome de dolor psicógeno.

[0058] Ejemplos de trastornos por uso de sustancias que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a la adicción a las drogas, el abuso de drogas, la habituación de drogas, la drogodependencia, síndrome de abstinencia o sobredosis.

[0059] Ejemplos de los cánceres que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a melanoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), el cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal o de otros tumores sólidos.

B2

[0060] Ejemplos de enfermedad fibrótica que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a la hepatitis C (HCV), la fibrosis del hígado, steatohepatitis no alcohólica (NASH), la cirrosis en el hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, o la fibrosis de médula ósea.

[0061] En otra modalidad, la invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición modulada por el receptor de c-kit quinasa, que comprende la administración de compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones farmacéuticas de los mismos.

Farmacología y Utilidad

[0062] Los compuestos de la invención modulan la actividad de quinasas y, como tal, son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que las quinasas contribuyen a la patología y / o sintomatología de la enfermedad. Ejemplos de quinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones descritos en el presente y contra las que los métodos aquí descritos son útiles incluyen, pero no se limitan a c-kit, Abl, Lyn, MAPK14 (p38delta), PDGFR α , PDGFR β , ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, LCK, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 y TrkB quinasa.

[0063] La malaria es causada por parásitos protozoarios del género Plasmodium. Cuatro especies de Plasmodium pueden producir la enfermedad en sus diversas formas: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale y Plasmodium malaria. P. falciparum, el más extendido y peligroso, puede llevar a la malaria cerebral fatal si no se tratan. La actividad de la proteína tirosina quinasa está distribuida en todas las etapas de maduración del parásito P. falciparum y los inhibidores de quinasa de la presente invención pueden ser utilizados para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el Plasmodium. Inhibidores de la tirosina quinasa de la presente invención, en particular, los inhibidores de c-kit puede ser una vía para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el Plasmodium a través de la inhibición del crecimiento del Plasmodium falciparum. El ensayo en vitro, infra, se utiliza como un medio

23

para determinar la actividad de los compuestos de la invención contra una variedad de cepas del parásito del paludismo.

[0064] Los mastocitos (MC) son elementos derivados de tejidos de un subconjunto de las células madre hematopoyéticas que producen una gran variedad de mediadores, donde muchos de los cuales tienen fuerte actividad pro-inflamatoria. Dado que los mastocitos están distribuidos en casi todos los sitios del cuerpo, la hipersecreción de mediadores activados por elementos puede dar lugar a múltiples fallos orgánicos. Los mastocitos, son por lo tanto, actores que participan en muchas enfermedades. La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades asociadas a los mastocitos que comprende la administración de un compuesto capaz de agotar los mastocitos o un compuesto que inhibe degranulación de los mastocitos, en un ser humano que necesite de ese tratamiento. Estos compuestos pueden ser elegidos entre los inhibidores de c-kit y, más concretamente, no tóxico, selectivos y potentes inhibidores de c-kit. Preferentemente, dichos inhibidores no son capaces de promover la muerte de la IL-3 dependiente de células cultivadas en presencia de IL-3.

[0065] Las enfermedades asociadas con las células de Mast incluyen, pero no están limitados a: acné y *Propionibacterium acnes* (acné abarca todas las formas de inflamación crónica de la piel como las provocadas por *Propionibacterium acnes*), un muy raro e incapacitante trastorno genético del tejido conectivo conocido como Fibrodisplasia ossificans Progressiva (FOP), los efectos nocivos de la inflamación y destrucción de los tejidos inducidos por la exposición a armas químicas o biológicas (como el ántrax, la mostaza de azufre-, etc); La fibrosis quística (un pulmón, aparato digestivo y sistemas reproductivos enfermedad genética); tales como enfermedad renal aguda, síndrome nefrítico, glomerulonefritis, amiloidosis renal, la fibrosis intersticial renal (la principal vía final común de enfermedad renal terminal en diversas nefropatías), trastornos musculares inflamatorias incluyendo miositis y la distrofia muscular, el VIH (por ejemplo, el agotamiento de mastocitos infectados por el VIH puede ser una nueva ruta para el tratamiento de la infección por el VIH y otras enfermedades); el tratamiento de la diabetes de tipo II, obesidad y trastornos relacionados (mastocitos regular una serie de procesos que contribuyan al desarrollo de la aterosclerosis, incluyendo la hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertensión, endoteliales disfunción, la resistencia a la insulina, y la

134

remodelación vascular, isquemia cerebral; mastocitosis (un grupo muy heterogéneo de trastornos caracterizados por una acumulación anormal de mastocitos en diversos tejidos, principalmente en la piel y la médula ósea, sino también en el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos, y el tracto gastrointestinal), la drogodependencia y los síntomas de abstinencia (en particular la adicción a las drogas, el abuso de drogas, la habituación de drogas, la drogodependencia, síndrome de abstinencia y sobredosis), trastornos del SNC (en particular la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad, migraña, pérdida de memoria, el dolor y neurodegenerativas enfermedades); la promoción del crecimiento del pelo (incluyendo la prevención y la minimización de la pérdida del cabello), las infecciones bacterianas (en particular, las infecciones causadas por bacterias que expresan FimH), la cistitis intersticial (una inflamación crónica de la pared de la vejiga resulta en daño a los tejidos, especialmente en los intersticios entre las células en el revestimiento de la vejiga), enfermedades inflamatorias del intestino (por lo general se aplica a cuatro enfermedades del intestino, es decir, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, la colitis indeterminada, y la colitis infecciosa), la angiogénesis tumoral, enfermedades autoinmunes (en particular, la esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y poliartritis, esclerodermia, lupus eritematoso, dermatomiositis, pénfigo, polimiositis, vasculitis y enfermedad de rechazo de injertos); las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple (EM), los trastornos alérgicos (en particular, la rinitis alérgica, alergia sinusitis, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, necrotizante cutánea y la picadura de insecto venulitis inflamación de la piel, asma bronquial), y la pérdida de hueso.

[0066] La tirosina quinasa Abelson (es decir, Abl, c-Abl) participa en la regulación del ciclo celular, en la respuesta celular al estrés genotóxico, y en la transmisión de información sobre el medio ambiente a través del celular integrina señalización. En general, parece que la proteína Abl cumple un papel complejo como un módulo celular que integra las señales de varias fuentes intracelulares y extracelulares y que influyen en las decisiones en lo que respecta al ciclo celular y la apoptosis. La Tirosina quinasa Abelson incluye sub-tipos de derivados, como la fusión quimérica (oncoproteína) BCR-Abl con actividad desregulada de la tirosina quinasa o la v-Abl. La Bcr-Abl es fundamental en la patogénesis del 95% de la leucemia mieloide crónica (CML) y el 10% de la leucemia linfocítica aguda. El ITS 571 (Gleevec) es un inhibidor de la

BCR-Abl oncogénicas tirosina quinasa y se utiliza para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML). Sin embargo, algunos pacientes en etapa de *blasing* crisis de la CML son resistentes a las ITS-571 debido a mutaciones en la quinasa BCR-Abl. Más de 22 mutaciones se han notificado hasta la fecha con las más comunes son G250E, E255V, T315I, F317L y M351T.

[0067] Algunos compuestos de la presente invención inhiben la ABL quinasa, especialmente la v-ABL quinasa. Algunos de los compuestos de la presente invención también inhiben la quinasa natural Bcr-Abl y mutaciones de la BCR-Abl quinasa, por lo que son adecuados para el tratamiento de cáncer y enfermedades tumorales positivas para la BCR-Abl, como las leucemias (especialmente leucemia mieloide crónica y la leucemia linfoblástica aguda, especialmente cuando se encuentran mecanismos apoptóticos de acción), y muestra también efectos en el subgrupo de las células madre leucémicas, así como potencial para la purificación de estas células in vitro después de la eliminación de dichas células (por ejemplo, supresión de médula ósea) y la reimplantación de las células una vez que se han limpiado de las células cancerosas (por ejemplo, la reimplantación de células de la médula ósea purificada).

[0068] La vía celular de señalización Ras-Raf-MEK-ERK media la respuesta a las señales de crecimiento. El Ras está mutado a una forma oncogénica en ~15% de cáncer humano. El Raf pertenece a la familia de serina / treonina proteína quinasa e incluye tres miembros, A-Raf, B-Raf y c-Raf (o Raf-1). El enfoque en Raf es un objetivo de la terapia farmacológica que se ha centrado en la relación de los Raf como efector de Ras. Sin embargo, datos recientes sugieren que el B-raf puede tener un papel destacado en la formación de ciertos tumores sin necesidad de un alelo Ras activo (Nature 417, 949 - 954 (01 de julio de 2002)). En particular, mutaciones de B-Raf han sido detectadas en un gran porcentaje de los melanomas malignos.

[0069] Los tratamientos médicos existentes para el tratamiento de melanoma son limitados en su eficacia, especialmente para la fase de melanomas. Los compuestos de la presente invención también inhiben los procesos celulares en que participan b-Raf quinasa, ofreciendo una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de los cánceres humanos, sobre todo para el melanoma.

[0070] Los compuestos de la presente invención también inhiben la participación de la c-Raf quinasa en procesos celulares. La c-Raf se activa por el oncogén ras, que está mutado en un gran número de los cánceres humanos. Por lo tanto la inhibición de la actividad de la quinasa c-Raf puede proporcionar una forma de evitar el crecimiento tumoral mediado por ras [Campbell, SL, Oncogene, 17, 1395 (1998)].

[0071] El PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) es un muy frecuente factor de crecimiento, que desempeña un papel importante tanto en el crecimiento normal, como en la proliferación celular patológica, como se ve en la carcinogénesis y en las enfermedades del músculo liso de las células de los vasos sanguíneos, por ejemplo, en la aterosclerosis y trombosis. Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de los receptores de PDGF (PDGFR) y son, por lo tanto, adecuados para el tratamiento de: enfermedades tumorales, como los gliomas, sarcomas, tumores de próstata, y los tumores de colon, mama y ovario; hipereosinofilia; fibrosis; hipertensión pulmonar y enfermedades cardiovasculares.

[0072] Los compuestos de la presente invención, pueden ser utilizados no sólo como una sustancia que inhibe el tumor, por ejemplo en el cáncer de pulmón de células pequeñas, sino también como un agente para tratar trastornos proliferativos no malignos como la aterosclerosis, trombosis, la psoriasis, esclerodermia y la fibrosis, así como para la protección de las células madre, por ejemplo, para luchar contra el efecto hemotóxico de agentes quimioterápicos, como el 5-fluoruracil, y en el asma. Los compuestos de la invención pueden ser utilizados sobre todo para el tratamiento de enfermedades, que respondan a una inhibición de la quinasa del receptor PDGF.

[0073] Los compuestos de la presente invención muestran efectos útiles en el tratamiento de los trastornos que surgen como resultado de los trasplantes, por ejemplo, el trasplante alogénico, especialmente el rechazo de tejidos, como especialmente bronquiolitis obliterante (OB), es decir, un rechazo crónico de trasplante alogénico de pulmón. En contraste con los pacientes sin OB, los que tienen OB muestran a menudo una concentración elevada de PDGF en los fluidos de lavado broncoalveolar.

BA

[0074] Los compuestos de la presente invención también son eficaces en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el músculo liso vascular, la migración celular y la proliferación (donde PDGF y PDGF-R a menudo también desempeñan un papel), como la aterosclerosis y la reestenosis. Estos efectos y sus consecuencias para la proliferación o migración de las células de músculo liso vascular en vitro e in vivo, pueden ser demostrados por la administración de los compuestos de la presente invención, y también mediante la investigación de su efecto sobre el engrosamiento de la íntima vascular seguida de una lesión mecánica in vivo.

[0075] La familia trk de receptores de neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promueve la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación de las neuronas y de tejidos no neuronales. La proteína TrkB se expresa en células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los ganglios linfáticos y del bazo, y, en la capa granular de la epidermis (Shibayama y Koizumi, 1996). La TrkB expresión de la proteína se ha asociado con una evolución desfavorable de los tumores de Wilms y de neuroblastomas. El TrkB es, además, expresado en células de cáncer de próstata, pero no en las células normales. La vía de señalización de los receptores de la trk implica la cascada de activación a través de la MAPK SHC, Ras activado, ERK-1 y ERK-2 genes, y el PLC-Gamma1 vía de transducción (Sugimoto et al., 2001).

[0076] La quinasa c-Src oncogénica transmite señales de muchos receptores. Por ejemplo, sobre-expresión de EGFR en tumores o HER2/neu conduce a la activación constitutiva de c-src, que es característica de la célula maligna, pero está ausente en las células normales. Por otro lado, los ratones deficientes en la expresión de c-src muestran un fenotipo osteopetrotico, lo que indica una participación clave de c-src en función de los osteoclastos y una posible implicación en los trastornos relacionados.

[0077] La familia Tec cinasa, BMX, una proteína tirosina-cinasa no receptora, controla la proliferación de las células del cáncer epitelial mamario.

[0078] El receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos se ha demostrado que ejerce un efecto regulador negativo sobre el crecimiento óseo y una inhibición de la proliferación de condrocitos. La displasia tanatofórica es causada por diferentes mutaciones en los receptores de factor de crecimiento fibroblástico 3, y una mutación TDII FGFR3, que tiene una actividad constitutiva de tirosina quinasa que activa el factor de transcripción Stat1, lo que lleva a la expresión de un inhibidor del ciclo celular, la detención del crecimiento y el desarrollo anormal de los huesos (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). El FGFR3 también es expresado a menudo en múltiples cánceres de tipo de mieloma. Inhibidores de la actividad FGFR3 son útiles en el tratamiento de las células T inflamatorias mediadas o enfermedades autoinmunes, incluyendo pero no limitado a la artritis reumatoide (AR), el colágeno II, artritis, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico (LES), la psoriasis, la aparición de diabetes juvenil, la enfermedad de Sjogren, enfermedad de la tiroides, la sarcoidosis, uveítis autoinmune, la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), la enfermedad celiaca y de la miastenia gravis.

[0079] La actividad de la quinasa del suero y regulada por glucocorticoides (SGK), está correlacionada con actividades perturbadas del canal iónico, en particular, las de sodio y/o canales de potasio, y los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertensión.

[0080] Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 y P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, han demostrado una inhibición del crecimiento tumoral y la vascularización, así como una disminución de metástasis pulmonares durante infecciones adenovirales o durante inyecciones del dominio extracelular de la Tie - 2 (Tek) en tumor de mama y modelos de melanoma xenoinjerto. Los inhibidores Tie2 se puede utilizar en situaciones en las que La reacción una neovascularización inapropiada (es decir, en la retinopatía diabética, la inflamación crónica, la psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debido a la degeneración macular, la artritis reumatoide, hemangioma infantil y el cáncer).

[0081] El lck desempeña un papel en la señalización de células T. Los ratones que carecen del gen lck tienen una pobre capacidad para desarrollar timocitos. La función de lck

39

como un activador positivo de la señalización de células T, sugiere que los inhibidores pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide.

[0082] JNKs, junto con otros MAPKs, han estado implicados en la mediación de la respuesta celular al cáncer, la agregación plaquetaria inducida por trombina, desordenes de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, la muerte celular, las alergias, la osteoporosis y las enfermedades del corazón. Los objetivos terapéuticos en relación con la activación de la vía JNK incluyen leucemia mieloide crónica (LMC), la artritis reumatoide, el asma, la artrosis, la isquemia, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. Como resultado de la importancia de la activación de JNK asociado con enfermedad hepática o episodios de isquemia hepática, los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos hepáticos. El papel de JNK en las enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva también de ha reportado, como se ha demostrado la JNK media la respuestas hipertrófica a diversas formas de estrés cardíaco. Se ha demostrado que la cascada de JNK también desempeña un papel en la activación de las células T, incluyendo la activación del promotor de la IL-2. Por lo tanto, los inhibidores de la JNK pueden tener valor terapéutico en la modificación de la respuesta inmune patológica. El papel de la activación de JNK en diversos tipos de cáncer también se ha establecido, lo que sugiere el uso potencial de los inhibidores de JNK en cáncer. Por ejemplo, el JNK constitutivamente activado se asocia con tumorigénesis mediada por HTLV-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. El JNK puede desempeñar un papel en el sarcoma de Kaposi (KS). Otros efectos proliferativos de otras citocinas implicadas en la proliferación de KS, como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-6 y $TNF\alpha$, también pueden ser mediadas por JNK. Además, la regulación del gen c-jun en células transformadas P210 BCR-ABL corresponde con la actividad de JNK, lo que sugiere un papel para los inhibidores de JNK en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) [Blood 92:2450-60 (1998)].

[0083] Algunas condiciones proliferativas anormales se cree que están asociadas con la expresión de raf y, por lo tanto, cree que son sensibles a la inhibición de la expresión de raf. Niveles anormalmente elevados de expresión de la proteína raf están también implicados en la transformación y la proliferación de células anormales. Estas condiciones proliferativas

140

anormales también cree que son sensibles a la inhibición de la expresión de raf. Por ejemplo, se cree que la expresión de la proteína c-raf desempeñan un papel en la proliferación anormal de células, ya que se ha reportado de que el 60% de todas las líneas celulares de carcinoma pulmonar expresan niveles inusualmente elevados de c-raf ARNm y proteínas. Otros ejemplos de condiciones de proliferación anormal son los desordenes hiper-proliferativos como el cáncer, los tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, la angiogénesis, la psoriasis, la arteriosclerosis y la proliferación de las células del músculo liso en los vasos sanguíneos, como la estenosis o reestenosis después de la angioplastia. La vía de señalización celular de la que es parte el RAF también se ha implicado en los trastornos inflamatorios caracterizados por la proliferación de células T (la activación de las células-T y el crecimiento), como rechazo del injertos, choque de endotoxina, y nefritis glomerular, por ejemplo.

[0084] La proteína quinasa activada por estrés (SAPKs) es una familia de proteínas quinasas que representa el penúltimo paso en vías de transducción de señales que dan lugar a la activación del factor de transcripción c-jun y expresión de genes regulados por c-jun. En particular, el c-jun participa en la transcripción de los genes que codifican proteínas implicadas en la reparación de ADN que está dañada debido a los factores genotóxicos. Por lo tanto, los agentes que inhiben la actividad de SAPK en una célula, previenen y sensibilizan la célula a los agentes que provoca lesiones del ADN o inhiben la síntesis del ADN e inducir la apoptosis celular o que inhiben la proliferación celular.

[0085] Las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPKs) son miembros de las vías conservadas de transducción de señales que activan factores de transcripción, traducción y otras moléculas objetivo en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Las MAPKs son activadas por fosforilación en un sitio de fosforilación dual que tiene la secuencia THR-X-Tyr-mitógeno de la proteína quinasa quinasa activada por mitógeno (MKKs). En eucariotas superiores, el papel fisiológico de señalización MAPK se ha correlacionado con eventos celulares como la proliferación, oncogénesis, desarrollo y diferenciación. En consecuencia, la capacidad de regular la transducción de señales a través de estas vías (en particular a través de MKK4 y MKK6) podría conducir al desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para las

enfermedades humanas asociadas con señalización MAPK, como las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y el cáncer

121

[0086] La familia de la proteína quinasa ribosomal S6 se compone de al menos 8 miembros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K y p70S6 Kb). Proteínas quinasas proteína ribosómica S6 desempeñan importantes funciones pleotrópicas, entre ellas un papel clave en la regulación del ARNm de traducción durante la biosíntesis de proteínas (Eur. J. Biochem 2000 de noviembre, 267 (21): 6321-30, Exp. Res. celular. 25 de noviembre, 1999; 253 (1) :100-9, Mol Cell Endocrinol. 25 de mayo de 1999, 151 (1-2): 65-77). La fosforilación de la proteína ribosómica S6 por p70S6 también se ha relacionado en la regulación de la motilidad celular (Immunol. Cell Biol. 2000 Agosto, 78 (4) :447-51) y el crecimiento de las células (Prog. Res. ácido nucleico. Mol. Biol., 2000, 65:101-27) y, por tanto, puede ser importante en las metástasis tumorales, la respuesta inmune y la reparación de tejidos, así como otras patologías.

[0087] La SAPK (también llamada " quinasas jun N-terminal" o "JNK") son una familia de proteínas quinasas que representa el penúltimo paso en vías de transducción de señales que dan lugar a la activación del factor c-jun de transcripción y expresión de los genes regulados por c-jun. En particular, el c-jun participa en la transcripción de los genes que codifican proteínas implicadas en la reparación de ADN que está dañado debido a los factores genotóxicos. Agentes que inhiben la actividad de SAPK en una célula previenen y sensibilizan la célula a aquellas modalidades terapéuticas cancerígenas que actúan por la inducción de daño del ADN.

[0088] El BTK desempeña un papel en la enfermedad autoinmune y/o enfermedad inflamatoria tales como lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia gravis, y el asma. Debido al papel del BTK en la activación de las células B, los inhibidores de la BTK son útiles como inhibidores de las células B mediada por patógenos, tales como la producción de autoanticuerpos, y son útiles para el tratamiento del linfoma de células B y leucemia.

[0089] El CHK2 es miembro de la familia de quinasa de control de proteína cinasas serina/treonina y participa en un mecanismo utilizado para la vigilancia de las lesiones del ADN, como los daños causados por mutágenos ambientales y especies reactivas de oxígeno endógenos. Como resultado de ello, está implicado como un supresor de tumores y es objetivo para la terapia del cáncer.

[0090] El CSK influye en el potencial metastásico de las células del cáncer, especialmente cáncer de colon.

[0091] El Fez es una proteína tirosina quinasa no-receptora que ha sido implicada en una variedad de vías de transducción de señales de citoquinas, así como la diferenciación de las células mieloides. El Fez es también un componente clave en la maquinaria de diferenciación de granulocitos.

[0092] El receptor Flt3 de la tirosina quinasa está implicado en leucemias y síndrome mielodisplásico. En aproximadamente el 25% de la leucemia AML, las células expresan una forma constitutivamente activa auto-fosforilada de (p) FLT3 tirosina-quinasa en la superficie de la célula. La actividad de los p-FLT3 confiere ventajas en la supervivencia y el crecimiento de las células leucémicas. Los pacientes con leucemia aguda, cuyas células de leucemia expresan FLT3 p-quinasa, tienen un pobre resultado clínico global. La inhibición de la p-FLT3 quinasa induce la apoptosis (muerte celular programada) de las células leucémicas.

[0093] Inhibidores de $IKK\alpha$ y $IKK\beta$ (1 & 2) son las terapias para enfermedades que incluyen la artritis reumatoide, el rechazo de trasplante, la enfermedad inflamatoria intestinal, la osteoartritis, el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arteriosclerosis, la psoriasis, la esclerosis múltiple, derrame cerebral, lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Alzheimer, la isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, hemorragia subaracnoidea o de otras enfermedades o trastornos asociados con el exceso de producción de mediadores inflamatorios en el cerebro y sistema nervioso central.

[0094] Met está asociado con la mayoría de los tipos de los principales cánceres humanos y su expresión a menudo se correlaciona con un mal pronóstico y metástasis. Inhibidores de Met son terapéuticos para el tratamiento de enfermedades que incluyen cáncer, como cáncer de pulmón, NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, el cáncer de la piel, cáncer de cabeza y cuello, cutáneo o melanoma intraocular, cáncer uterino, el cáncer de ovario, el cáncer del recto, el cáncer de la región anal, el cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, el carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de la vagina o el carcinoma de la vulva), Enfermedad de Hodgkin, el cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, el cáncer de la tiroides, paratiroides y glándulas suprarrenales), los sarcomas de tejidos blandos, el cáncer de la uretra, el cáncer de pene, el cáncer de próstata, la leucemia aguda o crónica, los tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, el cáncer de la vejiga, el cáncer del riñón o el uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, el carcinoma de pelvis renal), neoplasia pediátrica, los tumores del sistema nervioso central (por ejemplo, el linfoma del SNC primario, tumores del eje espinal, tronco cerebral glioma pituitaria o adenomas), los cánceres de la sangre como la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, etc, el esófago de Barrett (síndrome pre-malignas) enfermedad neoplásica cutánea, psoriasis, micosis fungoide y la hipertrofia benigna de próstata, las enfermedades relacionadas con la diabetes como la retinopatía diabética, isquemia retiniana y neovascularización retiniana, la cirrosis hepática, enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, las enfermedades inmunológicas, tales como enfermedad autoinmune y enfermedad renal. Preferiblemente, la enfermedad es el cáncer como la leucemia mieloide aguda y el cáncer colorrectal.

[0095] La quinasa 2 relacionada con Nima (Nek2) es una proteína quinasa regulada del ciclo celular es una proteína con la máxima actividad en el inicio de la mitosis que se localiza en la centrosoma. Estudios funcionales Nek2 la han implicado en la regulación de la separación del centrosoma y la formación del eje. Las proteínas Nek2 se aumentan 2 a 5 veces en líneas celulares derivadas de una variedad de tumores humanos, incluidos los de cuello, de útero, ovario, próstata y mama, en particular.

144

[0096] Condiciones o enfermedades mediadas por p70S6K o condiciones incluyen, pero no se limitan a, los trastornos de proliferación, como el cáncer y la esclerosis tuberosa.

[0097] De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona un método más para prevenir o tratar alguna de las enfermedades o trastornos que se han descrito anteriormente en un sujetos que necesitan de ese tratamiento, el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz (Véase , " *Administration and Pharmaceutical Compositions* ", infra) de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de estos usos, las dosis varían dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

Administración y Composiciones farmacéuticas

[0098] En general, los compuestos de la invención se administra en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y conocidos aceptables en la materia, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia de los compuestos utilizados y otros factores. En general, se indican los resultados satisfactorios que se obtuvieron en forma sistémica con dosis diarias de alrededor de 0,03 a 2.5mg/kg por el peso corporal. Una dosis diaria indicada en los grandes mamíferos, por ejemplo, los seres humanos, está en el rango de unos 100 a cerca de 0,5 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, dividida en dosis de hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Unidades de dosificación adecuadas para las formas orales de administración comprenden aprox. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

[0099] Los compuestos de la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas convencionales por cualquier ruta, en particular enteralmente, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo, en forma de lociones, geles, cremas o ungüentos, o nasales, para inhalar o en forma de supositorio. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma de base o en

145

forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente, pueden fabricarse de forma convencional por métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo, junto con a) diluyentes, por ejemplo, la lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y / o glicina, b) los lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de calcio o de magnesio y/o polietilenglicol; también para tabletas c) aglutinantes, por ejemplo, el silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y / o polivinilpirrolidona; si lo desea d) disintegrantes, por ejemplo, almidones, agar-agar, ácido algínico o su sal de sodio o mezclas efervescentes, y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Composiciones inyectables acuosas isotónicas pueden ser soluciones o suspensiones, y los supositorios pueden ser preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o contienen adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o agentes emulsionantes, promotores de solución, sales para la regulación de la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente útiles. Formulaciones transdérmica adecuadas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un portador. Un vehículo puede incluir solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para asistir en el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, dispositivos transdérmicos en forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contenga el compuesto, opcionalmente una barrera para controlar la tasa de entrega del compuesto a la piel del huésped en un tipo de control determinado y durante un largo período de tiempo, y los medios para garantizar la fijación del dispositivo a la piel. Formulaciones transdérmicas de matriz también pueden utilizarse. Formulaciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, pomadas, cremas o geles muy conocidos en la técnica. Esto puede contener solubilizantes, estabilizantes, agentes de aumento de la tonicidad, tampones y preservativos.

[00100] Los compuestos de la invención puede administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones

de productos farmacéuticos). Por ejemplo, puede producirse efectos sinérgicos con otras terapias de asma, por ejemplo, los esteroides y antagonistas de los leucotrienos.

7 46

[00101] Por ejemplo, se pueden producir efectos sinérgicos con otros inmunomoduladores o sustancias anti-inflamatorias, por ejemplo cuando se utilizan en combinación con ciclosporina, rapamicina, o ascomicina, inmunosupresores o análogos de la misma, por ejemplo, ciclosporina A (CsA), G ciclosporina, FK-506, rapamicina, o compuestos comparables, los corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribine, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, 15-deoxispergualina, anticuerpos inmunosupresores, especialmente los anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o sus ligandos, o de otros compuestos inmunomoduladores, como CTLA41g. En caso de que los compuestos de la invención se administra en combinación con otras terapias, las dosis de los compuestos co-administrado, por supuesto, varían según el tipo de co-fármacos empleados, los fármacos empleados, en la enfermedad a ser tratada y así sucesivamente.

[00102] La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende: a) un primer agente que es un compuesto de la invención divulgada en este documento, en forma base o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un co-agente. El kit puede comprender las instrucciones para su administración.

[00103] Los términos "la co-administración" o "asociación" o similares utilizados como aquí, pretenden abarcar la administración de la selección de agentes terapéuticos a un solo paciente, y están destinadas a incluir los regímenes de tratamiento en el que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

[00104] El término "combinación farmacéutica", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como las no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un co-agente, son administrados a un paciente al mismo tiempo en

148

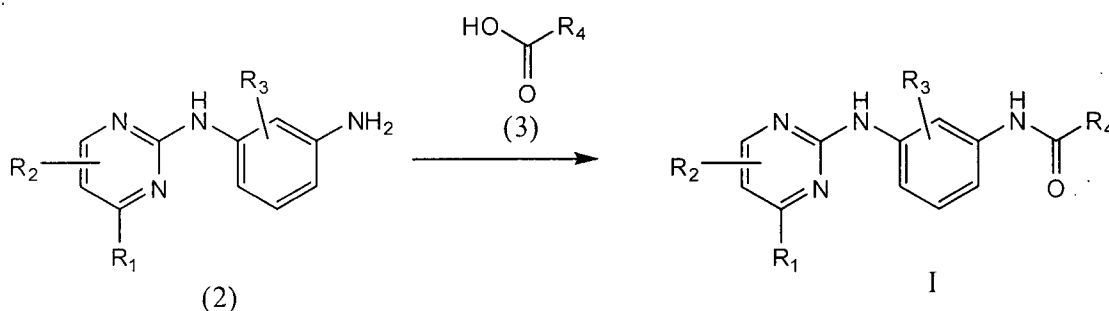
forma de una entidad de única o la dosis. El término " combinación no-fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un co-agente, son administrados a un paciente, ya sea como entidades separadas al mismo tiempo, simultánea o secuencialmente, sin plazos específicos, en el que dicha administración ofrece los niveles de eficacia terapéutica de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Este último se aplica también a los cócteles de terapia, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

Procesos para preparar los compuestos de la invención

[00105] La presente invención incluye también los procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesaria la protección de los grupos reactivos funcionales, por ejemplo, hidroxilo, amino, imino, tio o grupos carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Grupos de protección convencionales pueden utilizarse de conformidad con la práctica habitual, por ejemplo, ver TW Greene y PGM Wuts en " Protective Groups en Organic Chemistry ", John Wiley and Sons, 1991.

[00106] Compuestos de Fórmula I, donde Y es un enlace y X es NH, puede ser preparados por procedimientos como en los siguientes esquemas de reacción Esquema I:

Esquema de Reacciones I

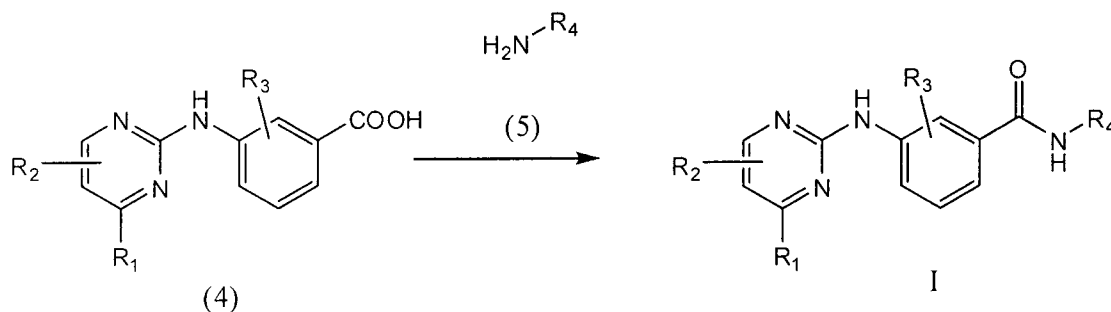


[00107] donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se describen en el resumen de la invención. Un compuesto de Fórmula I puede ser preparado por reacción de un compuesto de Fórmula 2 con un compuesto de Fórmula 3 en presencia de un solvente adecuado (Por ejemplo, DMF, y similares), un agente de unión adecuado (Por ejemplo, HATU, y similares)

y una base adecuada (Por ejemplo, DIEA, y similares). La reacción es llevada a cabo a un rango de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C y puede tomar 24 horas para completar.

[00108] Compuestos de Fórmula I, donde X es un enlace y Y es NH, pueden ser preparados por procedimientos como en los siguientes esquemas de reacción II:

Esquema de Reacciones II



[00109] donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se describe en el Resumen de la invención. Un compuesto de Fórmula I puede ser preparado por reacción de un compuesto de Fórmula 4 con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de un solvente adecuado (Por ejemplo, DMF, y similares), un agente de unión adecuado (Por ejemplo, HATU, y similares) y una base adecuada (Por ejemplo, DIEA, y similares). La reacción es llevada a cabo en un rango de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C y puede tomar 24 horas para completar.

[00110] Ejemplos detallados de la síntesis de compuestos de Fórmula I puede encontrarse en los Ejemplos, *infra*.

Procesos Adicionales para preparar los compuestos de la invención

[00111] Un compuesto de la invención puede prepararse como una sal de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable por reacción de la base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una base de adición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención puede ser preparada por reacción del ácido libre del compuesto con una base inorgánico u orgánico

farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, las sales de los compuestos de la invención pueden ser preparadas usando sales de las materias primas o productos intermedios.

149

[00112] Los ácidos o bases libres de los compuestos de la invención pueden ser preparados a partir de la correspondiente base de adición o ácido de adición, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en forma de una sal de adición se puede convertir a la correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, etc.). Un compuesto de la invención en forma de una sal de base de adición se puede convertir en el correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.)

[00113] Los compuestos de la invención en forma sin oxidar pueden prepararse a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, de azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) en 0 a 80 ° C.

[00114] Derivados profármacos de los compuestos de la invención pueden prepararse por los métodos conocidos para los versados en la materia (por ejemplo, para más detalles, véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4. , p. 1985). Por ejemplo, profármacos apropiados se preparan por una reacción de un compuesto no derivado de la invención con un agente carbamolizador adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridrato, para-nitrofenil carbónato, o similares).

[00115] Derivados protegidos de los compuestos de la invención puede ser fabricados por los medios ordinarios para aquellos versados en el arte. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a creación de grupos de protección y su eliminación se puede encontrar en Greene TW, " Protecting Groups en Organic Chemistry ", 3a edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[00116] Los compuestos de la presente invención pueden ser convenientemente preparados, o formados durante los procesos de la invención, como solvatos (por ejemplo, los

hidratos). Hidratos de los compuestos de la presente invención pueden ser convenientemente preparados por recristalización de una mezcla de disolventes acuosa/orgánica, con utilización de disolventes orgánicos, como las dioxinas, tetrahidrofurano o metanol.

150

[00117] Los compuestos de la invención pueden ser preparados como sus estereoisómeros individuales por reacción de una mezcla racémica del compuesto con una solución de agentes ópticamente activos que separa el diastereoisómeros, para formar un par de compuestos diastereoisómeros, y la recuperación de los enantiómeros ópticamente puros. Si bien la resolución de enantiómeros puede realizarse utilizando compuestos diastereoméricos derivados covalentes de la invención, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, las sales cristalinas diastereoméricas). Los diastereoisómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc) y se pueden separar fácilmente, tomando ventaja de estas diferencias. El diastereoisómeros pueden ser separados por cromatografía, o, preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por medio de cualquier práctica que no de como resultado una racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica se pueden encontrar en Jean Jacques, André Collet, Samuel H. Wilen, " Enantiomers, Racemates and Resoluciones ", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

[00118] En resumen, los compuestos de fórmula I pueden fabricarse por un proceso, que implica:

- (a) los Esquemas de reacción I y II, y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente, la conversión de una forma de sal de un compuesto de la invención a una forma no salina;
- (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente, la conversión de una forma N-óxido de un compuesto de la invención a su forma no oxidada;

151

- (f) opcionalmente, la resolución de un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) opcionalmente, convertir un compuesto no derivado de la invención en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable, y
- (h) opcionalmente, convertir derivado profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivada.

[00119] En cuanto a las materias primas, su producción no es particularmente descrita, los compuestos son conocidos o pueden ser preparadas por analogía con los métodos conocidos en el arte o lo indicado en los ejemplos en lo sucesivo.

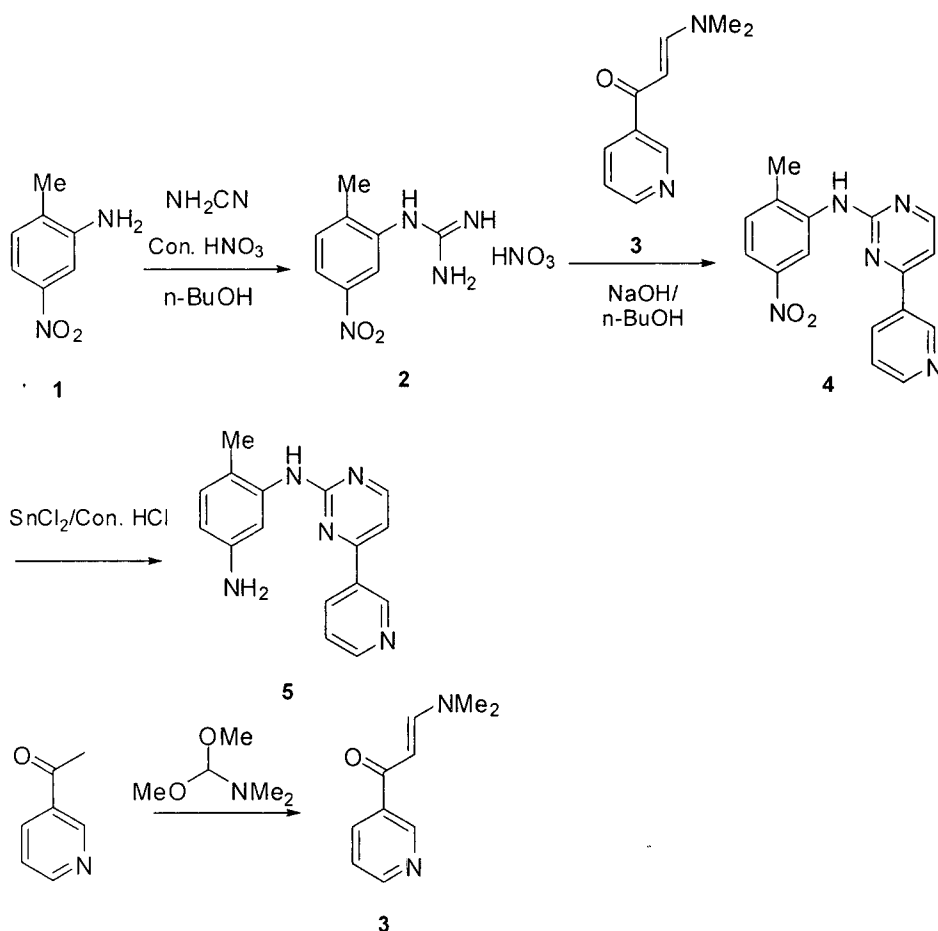
[00120] Una persona medianamente versada en la materia puede apreciar las transformaciones anteriores sólo son representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que otros métodos bien conocidos también pueden ser utilizados.

Ejemplos

[00121] La presente invención es adicionalmente ejemplificada, pero no limitada, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de Fórmula I, según la invención.

Preparación de Intermediarios

Síntesis de 6-metil-N1-(4-(piridín-3-il)pirimidin-2-il)benceno-1,3-diamino 5



[00122] A 2-amino-4-nitro tolueno **1** (0.033 mol) en n-butanol (29 mL) se adiciona 2.1 g de 65% ácido nítrico aq. en forma de la sal nitrato seguido de condensación con cianamida (0.047 mmol) en agua (2 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo por 25 h. Luego se enfría a 0 °C, el precipitado se recolecta por filtración y se lava con etanol/dietil eter (1 : 1 v/v, 30 mL) para producir 2-metil-5-nitrofenil guanidina nitrato **2**.

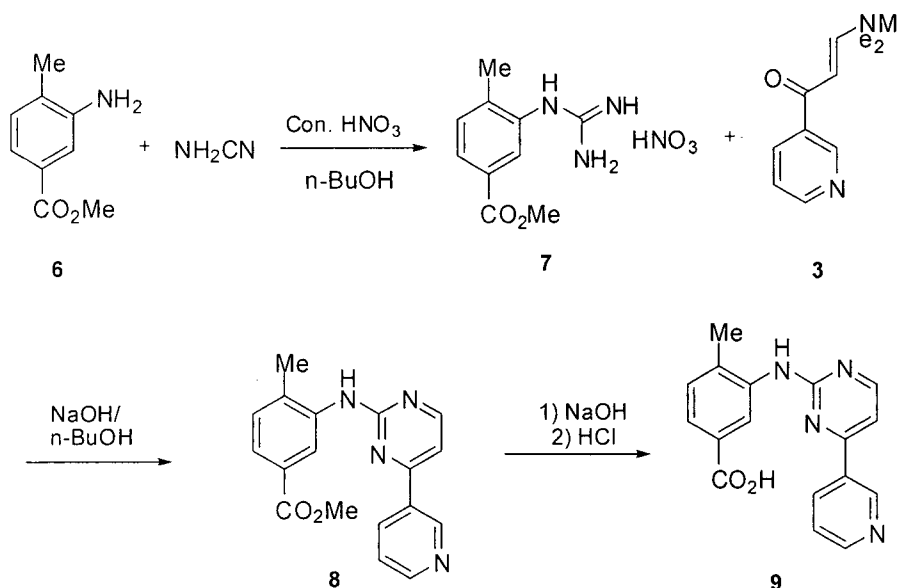
[00123] A 2-metil-5-nitrofenil guanidina **2** (0.0074 mol) en n-butanol (15 mL) se adiciona **3** (0.0074 mol) e hidróxido de sodio en hojuelas (0.008 mol). La mezcla resultante se calienta a reflujo por 12 h. Luego se enfría a 0 °C, el precipitado se recolecta por filtración y se lava con isopropanol (6 mL) y metanol (3 mL) para producir **4**. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 2.39 (s, 3H).

153

[00124] Reactivo **3** es obtenido por los siguientes procedimientos. Una mezcla de 3-acetilpiridina (2.47 mol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (240 mL) se calienta a reflujo por 16 h. El solvente se remueve al vacío y se adicionan hexanos (100 mL) al residuo para cristalizar un sólido. El sólido es recrystalizado desde diclorometano-hexanos para dar 3-dimetilamino-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona. ^1H NMR (400MHz, *d*-cloroformo) δ 9.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 5.68 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

[00125] Un reactor se carga con ácido clorhídrico concentrado (17 mL) seguido de cloruro de estaño deshidratado (0.03 mol). La mezcla se agita por 10 min y luego se enfría a 0-5 °C. Una solución del compuesto **4** (5.6 mmol) en etil acetato (3 mL) es adicionada lentamente (durante 3-4 minutos) mientras se mantiene la temperatura a 0-5 °C. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita por 1.5 h. A esto se adiciona agua (50 mL) seguido de una adición lenta de una solución de hidróxido de sodio al 50% (40 mL). La mezcla resultante es extraída con cloroformo (2 x 25 mL). La capa orgánica es lavada con agua y evaporada. El residuo se disuelve en etil acetato (2 mL), enfriado a 0-10 °C y mantenido a esta temperatura por 1 h. El precipitado resultante se recolecta por filtración y se lava con etil acetato (1 mL) para dar 1.0 g de **5**. ^1H NMR (400MHz, *d*-cloroformo) δ 9.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 3.50 (bs, 2H), 2.24 (s, 3H).

Síntesis del ácido 3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzoico **9**



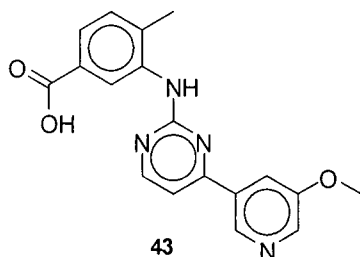
[00126] A una solución de ácido 3-amino-4-metil-benzoico metil ester (0.6 mol) en nBuOH (50 mL) se adiciona ácido nítrico 70% (2.7 mL) en forma de la sal nitrato seguido de condensación con una solución acuosa de cianamida (50% wt., 7 mL, 0.09 mol). La mezcla resultante se calienta a reflujo por 16 h y enfriada a temperatura ambiente seguido de adición de dietil eter (100 mL). Luego se enfría a 0 °C por 30 min, filtración y lavado con metanol/dietil eter (1 :1 v/v, 120 mL) provee ácido 3-guanidino-4-metil-benzoico metil ester nitrato 7.

[00127] A ácido 3-guanidino-4-metil-benzoico metil ester nitrato 7 (0.02 mol) en nBuOH (40 mL) se adiciona 3 (0.02 mol) e hidróxido de sodio en hojuelas (0.02 mol). La mezcla resultante se calienta a reflujo por 12 h para dar 8. 1 N aq. NaOH (20 mL) se adiciona a una nBuOH solución de 8 y se calienta a reflujo por 30 min. Luego se enfría a temperatura ambiente 1 N aq. HCl (20 mL) es adicionada lentamente una mezcla con agitación vigorosa. El producto se recolecta por filtración y se lava con agua para producir 9. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.7 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (dt, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 307.2.

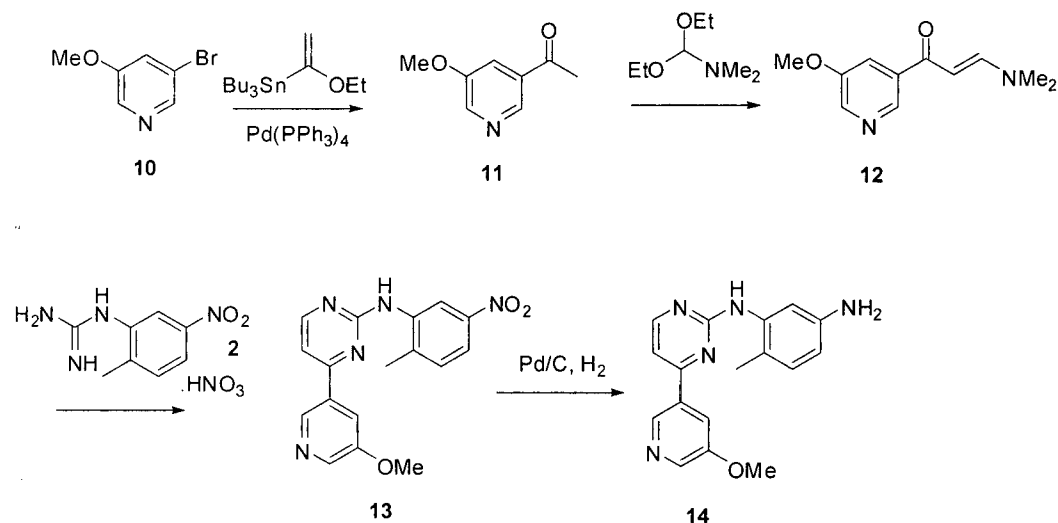
[00128]

El mismo protocolo se usa para fabricar compuestos de tipo 9 con sustitución en el anillo de piridina como para la preparación de ácido 3-(4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-

ilamino)-4-metilbenzoico **43**.



Síntesis de N1-(4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-il)-6-metilbenceno-1,3-diamino **14**



[00129] Una solución de 3-Bromo-5-metoxipiridina (3 g, 16 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño hidrido (7 mL, 21 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.92 g, 0.8 mmol) en tolueno seco (15 mL) se calienta en un microondas a 150 °C por 30 min. Luego se enfría, la mezcla es filtrada a través de celita con MeOH y concentrada para dar un residuo que es purificado cromatografía en sílica gel (etil acetato : hexanos = 1 : 1 v/v) para dar 1-(5-metoxipiridin-3-il)etanona **11** (1.6 g, 66%). MS (m/z) (M+1)⁺: 152.1.

[00130] (E)-3-(dimetilamino)-1-(5-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona **12** se prepara usando procedimientos similares a la síntesis de **3**. N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-amino **13** se prepara usando procedimientos similares a la síntesis de **4**.

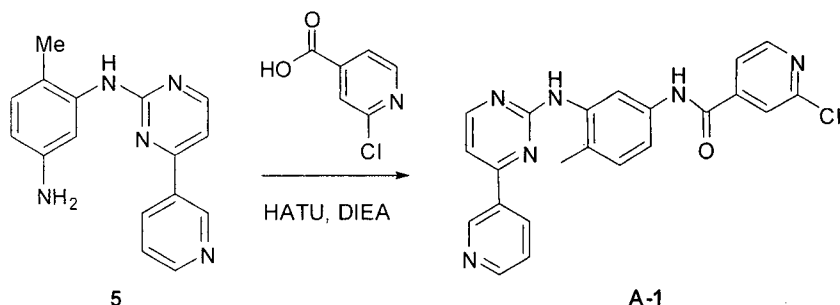
[00131] A una solución de N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-amino **13** (5.0 mmol) en MeOH (20 mL) se adiciona Pd (5% en carbón, 50% wet, 10% peso). La suspensión se agita bajo hidrógeno por 2 h. La reacción es filtrada a

156

través de celita y la capa de celita es lavada con MeOH. El solvente se remueve bajo presión reducida para producir **14** que es usado sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)⁺: 308.2.

[00132] *Puede usarse la anilina **14** para fabricar la misma variedad de compuestos que se hacen con la anilina **5**.*

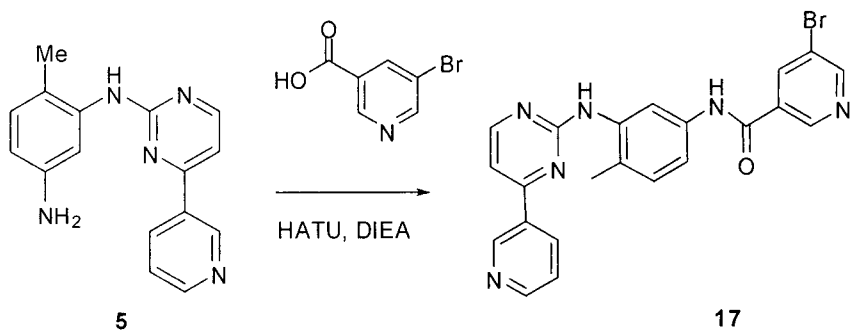
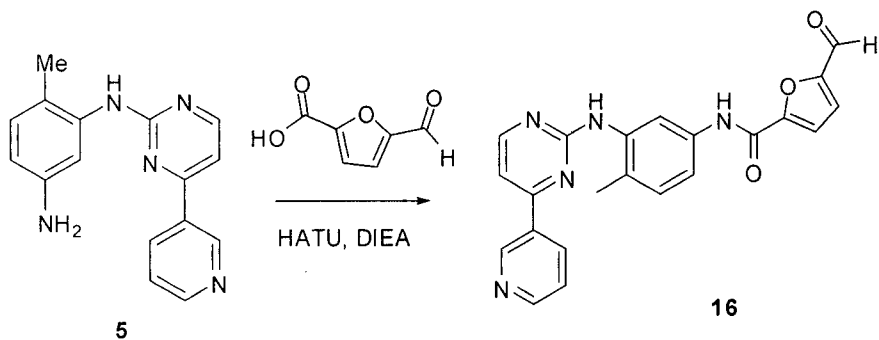
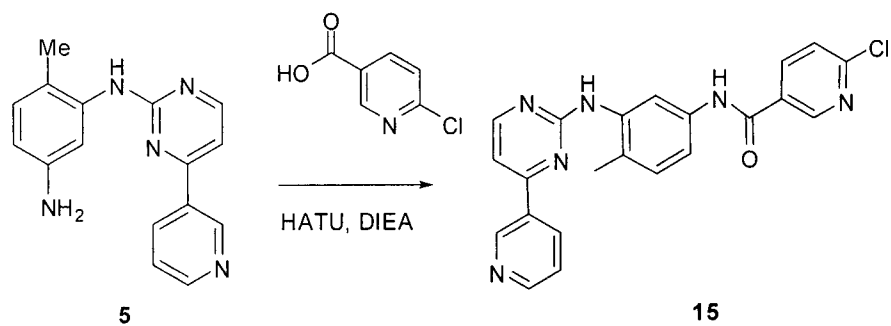
Síntesis de N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-cloropiridina-4-carboxamida **A-1**



[00133] 6-Metil-N1-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)benceno-1,3-diamino **5** (5 mmol), ácido 2-cloro-isonicotinico (6 mmol) y HATU (6 mmol) se disuelven en DMF seco (5 mL) a temperatura ambiente. Diisopropiletilamino (6 mmol) se adiciona gota a gota a la solución. Luego de 30 min, la mezcla se adiciona lentamente a una solución aq. saturada de NaHCO₃. El sólido es filtrado, lavado con agua y secado bajo vacío durante la noche para producir el producto **A1** como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400MHz, d₄-metanol) δ 9.3 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.4 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 417.1.

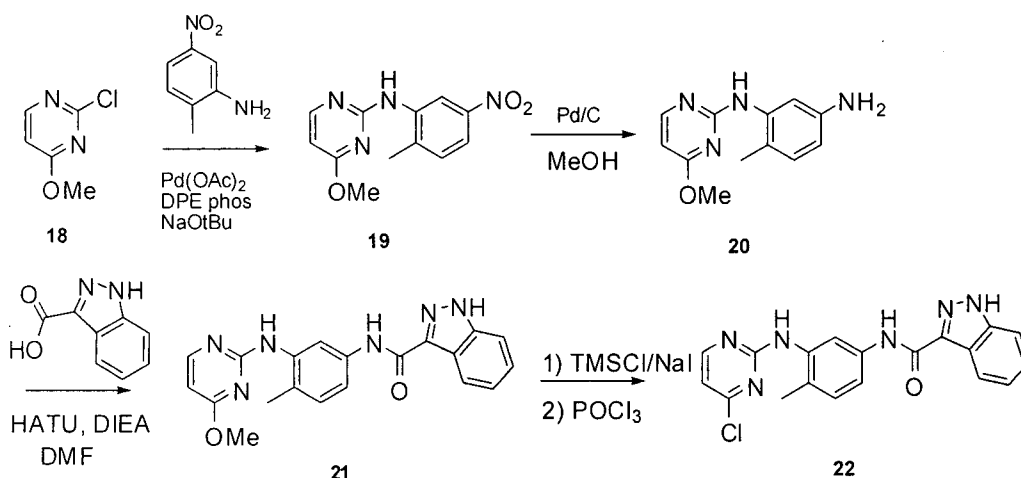
[00134] *Un procedimiento similar puede ser usado en la preparación de intermediarios, 6-cloro-N-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)nicotinamida **15**, 5-formil-N-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)furan-2-carboxamida **16** y 5-bromo-N-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)nicotinamida **17**.*

152



Síntesis de N-(3-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1H-indazol-3-carboxamida 22

158



[00135] A la mezcla de 2-cloro-4-metoxipirimidine **18** (10.0 mmol), 2-metil-5-nitrobenzenamino (15.0 mmol), Pd(OAc)₂ (1 mmol), DPE-Phos (1.5 mmol) y NaO-tBu (20.0 mmol) bajo nitrógeno, se adiciona 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla resultante se calienta a 150 °C por 20 min bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción es filtrada a través de un cojín de celita y el filtrado es diluido en etil acetato (100 ml) y se lava con agua, secado sobre NaSO₄ y concentrado. El producto crudo es purificado cromatografía de sílica gel en columna (etil acetato : hexanos = 1 : 4 v/v) para producir 4-metoxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)pirimidin-2-amino **19** como un sólido amarillo claro. MS (m/z) (M+1)⁺: 261.1.

[00136] A una solución de 4-metoxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)pirimidin-2-amino **19** (5.0 mmol) en MeOH (20 mL) se adiciona Pd (5% en carbón, 50% wet, 10% peso). La suspensión se agita bajo hidrógeno por 2 h. La reacción es filtrada a través de celita y la capa de celita es lavada con MeOH. El solvente se remueve bajo presión reducida para producir el producto crudo **20** que es adicionalmente purificado po cromatografía de sílica gel en columna (etil acetato : hexanos = 1 : 2 v/v). MS (m/z) (M+1)⁺: 231.1.

[00137] N1-(4-metoxipirimidin-2-il)-6-metilbenceno-1,3-diamino **20** (0.65 mmol), ácido 1H-indazol-3-carboxílico (0.68 mmol) y HATU (0.79 mmol) se disuelven en DMF seco (4.0 mL) a temperatura ambiente. Diisopropiletilamino (4 mmol) se adiciona a la solución. Luego de 1h, la mezcla es diluida con agua (100 mL). El precipitado es filtrado, lavado con agua y secado bajo vacío para producir **21** como un sólido amarillo claro. MS (m/z) (M+1)⁺: 375.1.

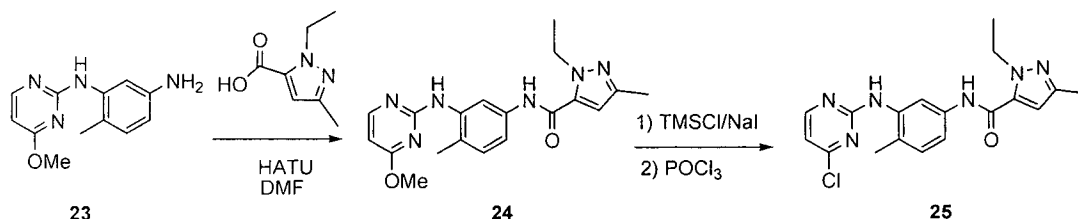
159

[00138] Una mezcla de N-(3-(4-metoxipirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1H-indazol-3-carboxamida **21** (0.53 mmol), TMSCl (2 M en THF, 2.12 mmol) y NaI (2.12 mmol) en ACN (2 mL) se calienta a 140 °C por 20 min bajo condiciones de microondas. A la mezcla de reacción se adiciona 2M Na₂CO₃ acuoso (50 mL) y luego se extrae con etil acetato (100 mL × 2). La capa orgánica es lavada con agua, secada en Na₂SO₄ y concentrada para producir un residuo. A este residuo se adiciona POCl₃ (5 ml) y la mezcla resultante es llevada a reflujo por 15 min. El exceso de POCl₃ se remueve al vacío. El residuo se disuelve en etil acetato (100 mL), lavado con una solución Na₂CO₃, secado sobre Na₂SO₄ y filtrado. El solvente es evaporado al vacío para producir el producto crudo **22** que es purificado por cromatografía de sílica gel en columna (etil acetato: hexanos = 1 : 2 v/v). ¹H NMR (400MHz, *d*-cloroformo) δ 8.9 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.22-8.29 (m, 3H), 7.43-7.58 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 379.1.

[00139] *Compuestos similares a 22 pueden fabricarse por unión de un compuesto 20 con diferentes ácidos carboxílicos como en la preparación de 25.*

[00140]

Síntesis de N-(3-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **25**

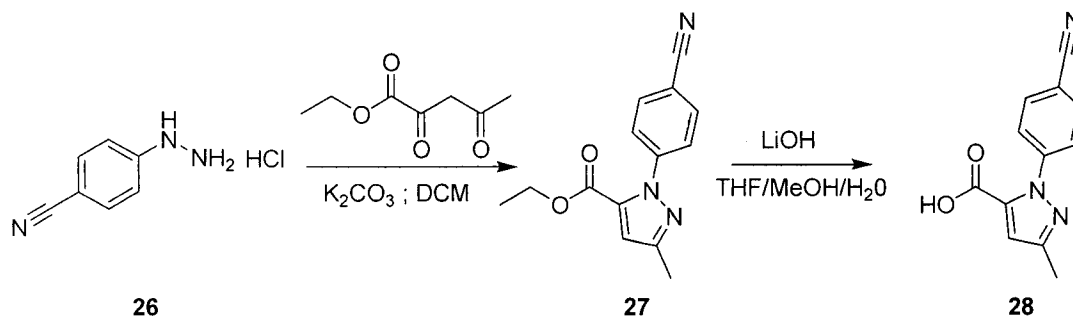


[00141] N1-(4-metoxipirimidin-2-il)-6-metilbenceno-1,3-diamino **23** (0.65 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.68 mmol) y HATU (0.79 mmol) se disuelven en DMF seco (4.0 mL) a temperatura ambiente. Diisopropiletilamino (4 mmol) se adiciona a la solución. Luego de 1 h, la mezcla es diluida con agua (100 mL). El precipitado es filtrado, lavado con agua y secado bajo vacío para producir **24** como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400MHz, *d*-cloroformo) δ 8.49 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.94 (bs, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m,

2H), 3.98 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 367.2.

[00142] Una mezcla de N-(3-(4-metoxipirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **24** (0.53 mmol), TMSCl (2 M en THF, 2.12 mmol) y NaI (2.12 mmol) en ACN (2 mL) se calienta a 140 °C por 20 min bajo condiciones de microondas. A la mezcla de reacción se adiciona 2M Na₂CO₃ acuoso (50 mL) y es extraída con etil acetato (100 mL × 2). La capa orgánica es lavada con agua, secada sobre Na₂SO₄ y concentrado para producir un residuo. Al residuo se adiciona POCl₃ (5 ml) y la mezcla resultante es llevada a reflujo por 15 min. El exceso de POCl₃ se remueve al vacío. El residuo se disuelve en etil acetato (100 mL), lavado con una solución de Na₂CO₃, secada sobre Na₂SO₄ y filtrada. El solvente es evaporado al vacío para producir el producto crudo **25** que es adicionalmente purificado por cromatografía de sílica gel en columna (etil acetato: hexanos = 1: 2 v/v). MS (m/z) (M+1)⁺: 371.1.

Síntesis del ácido 1-(4-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico **28**



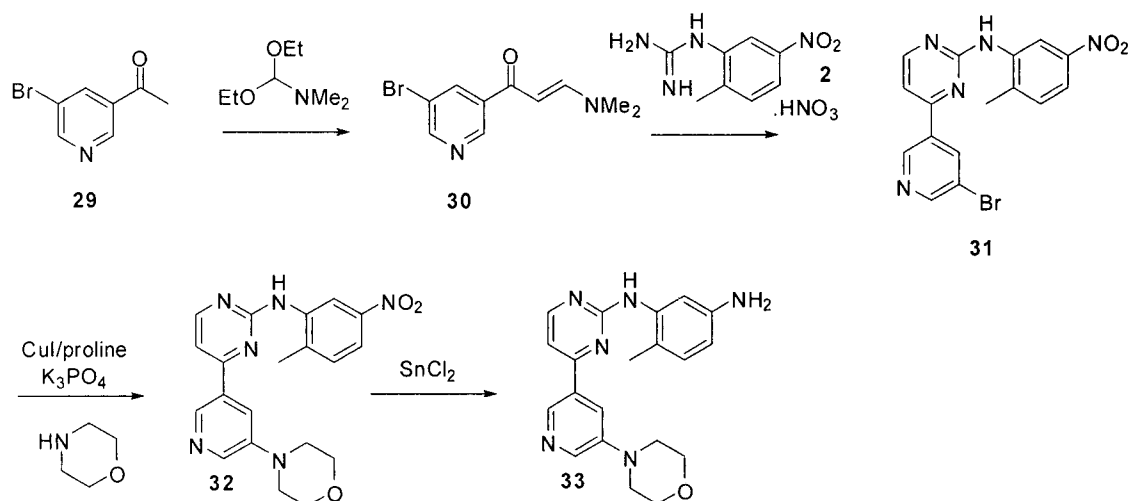
[00143] A una solución de clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo **26** (2.06 mmol) en diclorometano a 0 °C se adiciona carbonato de potasio (1.59 mmol) seguido de etil 2,4-dioxopentanoato (3.16 mmol). La mezcla de reacción es dejada en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es diluida con diclorometano, lavado con agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio y el solvente se remueve para producir el producto crudo **27** que es usado sin purificación adicional.

[00144] Etil 1-(4-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato **27** se disuelve en una solución de THF/MeOH/H₂O (3 : 2 : 1 v/v) y se adiciona 6 N hidróxido de litio (3 eq). La mezcla se agita durante la noche. El solvente se remueve al vacío y el residuo es diluido en H₂O, extraído con diclorometano (3 veces) y el pH de la capa acuosa es ajustado a un pH

161

de 5. El precipitado es filtrado y secado para dar el ácido 1-(4-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico **28** que es usado para hacer los compuestos **A-71-A-73**. MS (m/z) (M+1)⁺: 228.1.

Síntesis de 6-metil-N1-(4-(5-morfolinopiridin-3-il)pirimidin-2-il)benceno-1,3-diamino **33**



[00145] (E)-1-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-onano **30** se prepara de **29** usando procedimientos similares a la síntesis de **3**. 4-(5-Bromopiridin-3-il)-N-(2-metil-5-nitrofenil)pirimidin-2-amino **31** se prepara de **30** usando procedimientos similares a la síntesis de **4**.

[00146] El compuesto **31** (152 mg, 0.4 mmol), morfolina (1.2 mmol), K₃PO₄ (168 mg, 0.8 mmol), CuI (15 mg, 0.04 mmol) y L-prolina (19 mg, 0.08mmol) se calientan en seco DMSO bajo nitrogeno a 90°C por 16 h. La mezcla es diluida con EtOAc y se lava con agua. Luego de remover el solvente al vacío, el residuo que contiene principalmente **32** es usado en el próximo paso sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)⁺: 393.2.

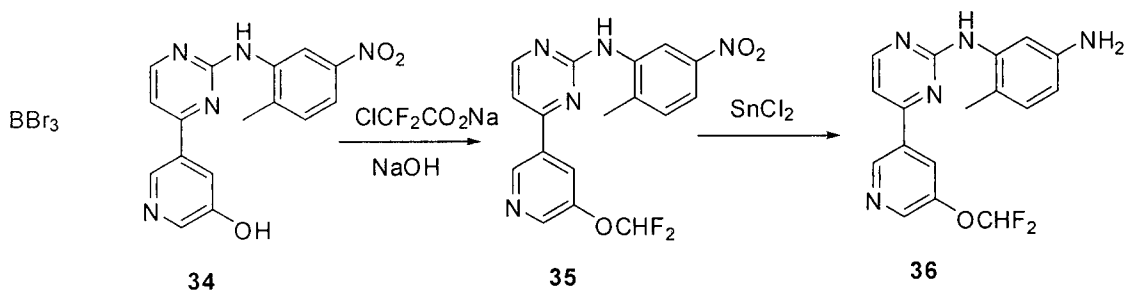
[00147] N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(5-morfolinopiridin-3-il)pirimidin-2-amino crudo **32** se calienta con SnCl₂ (0.78 g, 4 mmol) en EtOH (5 mL) a reflujo por 2 h. Se adiciona NaOH Aq. 1 N hasta pH > 14. La mezcla es filtrada y se lava con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentran y purifican por HPLC preparativa para dar **33**. MS (m/z) (M+1)⁺: 363.2.

169

[00148] Compuestos similares a **33** pueden fabricarse por unión del compuesto **31** con diferentes aminas.

Síntesis de N1-(4-(5-(difluormetoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-il)-6-metilbenceno-1,3-diamino

36

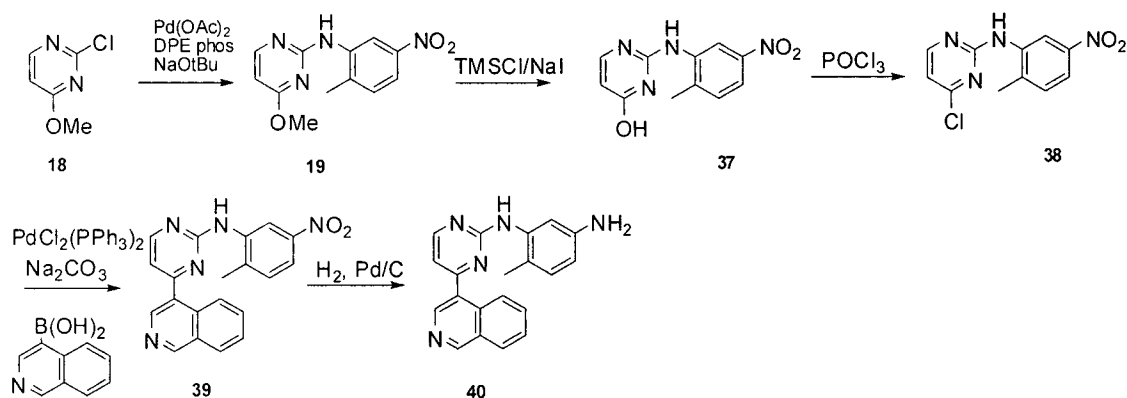


[00149] 4-(5-Metoxipiridin-3-il)-N-(2-metil-5-nitrofenil)pirimidin-2-amino **13** (3 g, 10 mmol) se suspende en diclorometano seco. BBr_3 (3 mL, 32 mmol) se introduce lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agita por 3 días y agotada por adición lenta de un agua-hielo. Se adiciona NaOH sólido hasta pH > 14. La mezcla es extraída con diclorometano. Concentrado se adiciona HCl acuoso lentamente en la fase acuosa hasta pH = 7. El sólido es filtrado y secado bajo vacío para dar **34** que es usado sin purificación adicional.

[00150] 5-(2-(2-metil-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)piridin-3-ol **34** (97 mg, 0.3 mmol) se calienta con NaOH (24 mg, 0.6 mmol) y $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (92 mg, 0.6 mmol) en DMF seco (1 mL) en un horno microondas at 180 °C por 45 min. El residuo se disuelve en etil acetato y se lava con agua. Luego de concentración, la mezcla cruda es purificada por cromatografía de sílica gel en columna (etil acetato : hexanos = 1 : 1 v/v) para dar **35**. MS (m/z) (M+1)⁺: 374.1.

[00151] **35** (50 mg, 0.13 mmol) se calienta con SnCl_2 (0.39 g, 2 mmol) en EtOH (2 mL) a reflujo por 2 h. Se adiciona 1N NaOH hasta pH > 14. La mezcla es filtrada y se lava con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentran para dar **36** que es usado sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)⁺: 344.2.

Síntesis de N1-(4-(isoquinolin-4-il)pirimidin-2-il)-6-metilbenceno-1,3-diamino **40**



[00152] Una mezcla de **19** (1 g, 3.8 mmol), TMSCl (1M en diclorometano, 6.7 mL, 6.7 mmol) y NaI (1.45 g, 7.7 mmol) en ACN (10 mL) se calienta a 120 °C por 20 min bajo condiciones de microondas. A la mezcla de reacción se adiciona 2 M Na₂CO₃ acuoso (50 mL) y diclorometano (2X100 mL). La capa orgánica es separada, lavada con agua, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada para producir un residuo de 2-(2-metil-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-ol crudo **37**. A este residuo se adiciona POCl₃ (5 mL) y la mezcla resultante es llevada a reflujo por 2 h. El exceso de POCl₃ se remueve al vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (100 mL), lavado con Na₂CO₃ solución, secado sobre Na₂SO₄ y filtrado. El solvente es evaporado al vacío para producir el producto crudo **38** que es usado sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)⁺: 265.2, 267.2.

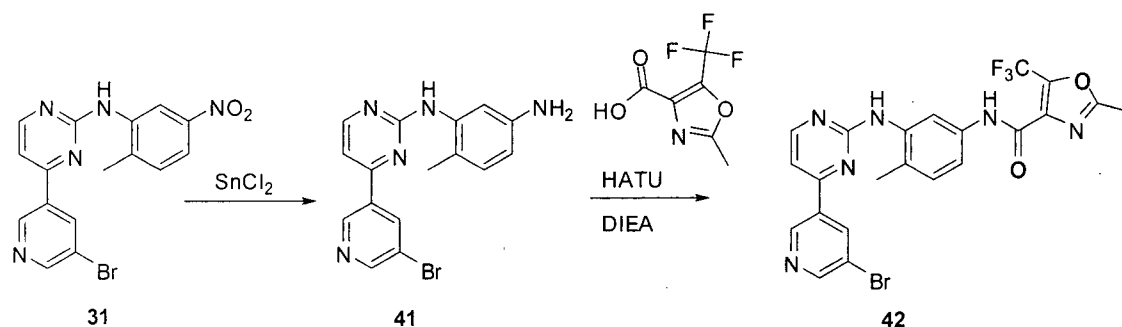
[00153] 4-Cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)pirimidin-2-amino **38** (1 g, 4 mmol), ácido isoquinolin-4-ilborónico (1 g, 4 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 0.2 mmol) se adicionan a un vial de 40-mL equipado con una barra agitadora. El vial es ventilado y relleno con nitrógeno 5 veces. 1,4-Dioxano (20 mL) y 3 M Na₂CO₃ acuoso (8 mL, 24 mmol) se adicionan por jeringa. El vial es sellado y calentado a 150 °C por 10 min bajo condiciones de microondas. La mezcla es filtrada y diluida con diclorometano. Luego lavada con NaOH 1N (50 mL), la fase orgánica es lavada con HCl 1N (20 mL). La fase acuosa es almacenada en un congelador durante la noche para dar el producto **39** como un sólido precipitado que es filtrado y secado. MS (m/z) (M+1)⁺: 358.2.

[00154] 4-(Isoquinolin-4-il)-N-(2-metil-5-nitrofenil)pirimidin-2-amino **39** (200 mg, 0.55 mmol) se disuelve en MeOH (10 mL) y agitado a temperatura ambiente bajo 1 atm de hidrógeno en presencia de 5% Pd/C (140 mg) por 3 h. Luego de filtración, el solvente se

164

remueve para dar N-1-(4-(isoquinolin-4-il)pirimidin-2-il)-6-metilbenceno-1,3-diamino **40** que es usado sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)⁺: 328.2.

Síntesis de N-(3-(4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-carboxamida **42**

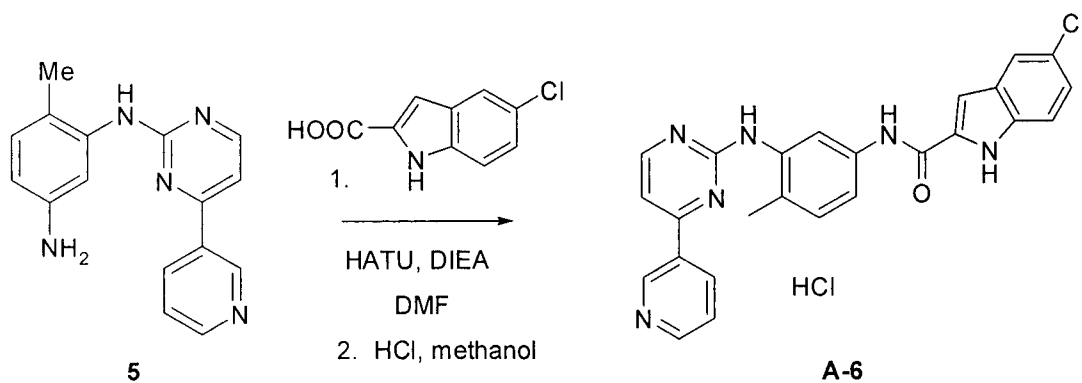


[00155] 4-(5-Bromopiridin-3-il)-N-(2-metil-5-nitrofenil)pirimidin-2-amino **31** (210 mg, 0.55 mmol) se calienta con SnCl₂ (311 mg, 1.64 mmol) en EtOH (5 mL) a reflujo por 2 h. NaOH 1N Aq. se adiciona hasta pH > 14. La mezcla es filtrada y se lava con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentran para dar **41** que es usado sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)⁺: 356.2, 358.2.

[00156] N-1-(4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-il)-6-metilbenceno-1,3-diamino crudo **41** (0.5 mmol) se agita con ácido 2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-carboxílico (107 mg, 0.55 mol), HATU (251 mg, 0.66 mmol) y DIPEA (0.35 mL, 2 mmol) en DMF seco (2 mL) a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla es purificada por HPLC preparativa para dar N-(3-(4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-carboxamida **42**. MS (m/z) (M+1)⁺: 533.3, 535.3.

Ejemplo 1

N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida **A-6**

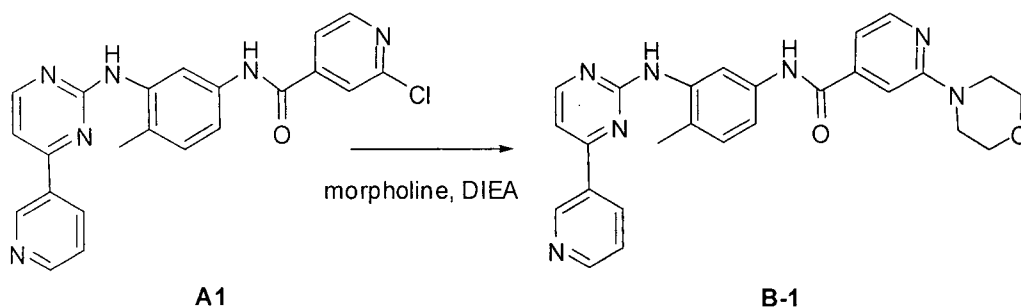


[00157] 6-Metil-N1-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)benceno-1,3-diamino **5** (0.27 mmol), ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (0.30 mmol) y HATU (0.32 mmol) se disuelven en DMF seco (1.5 mL) a temperatura ambiente. Diisopropiletilamino (6 mmol) se adiciona a la solución. Luego de 12 h, la mezcla es diluida con metanol (5 mL). El precipitado es filtrado, lavado con metanol y secado bajo vacío para producir un sólido amarillo claro, que es suspendido en metanol y tratado con HCl (0.2 mL de una solución 2.0M en 1,4-dioxano). Luego de 1 h la mezcla es reducida a sequedad y secada bajo vacío para producir el producto **A6** como un sólido naranja brillante. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 7.43 (bs, 1H), 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$: 455.1.

[00158] *Anilinas 14, 33, 36, 40 u otras fabricadas de manera similar, que se usan para fabricar otro tipo de compuestos finales usando un procedimiento similar para hacer A-6 desde el intermediario 5.*

Ejemplo 2

N-(3-(4-(Piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-morfolinopiridina-4-carboxamida
B-1.

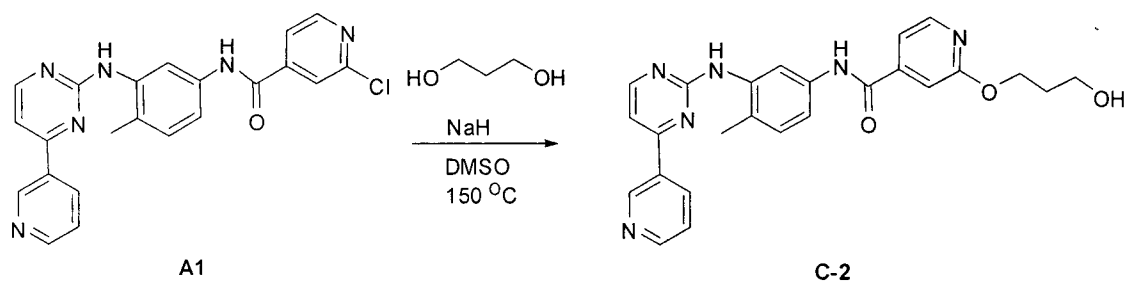


[00159] N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-cloropiridina-4 carboxamida **A-1** (2 mmol), morfolina (10 mmol) y diisopropiletilamino (4 mmol) se calientan a 250 °C en un horno microondas por 8 min. La mezcla es purificada por HPLC preparativa (ACN/agua gradiente 10-70%). La solución combinada de producto es concentrada y se adiciona Na₂CO₃ sólido hasta pH = 10. Extraction con diclorometano y secado sobre K₂CO₃ anhidro proporciona una mezcla de sólido y aceite luego de concentración que es adicionalmente titulada en MeOH/Et₂O. Luego de la filtración, el producto **B1** es obtenido como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, d₆-acetona) δ 9.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.3 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 468.1.

Un procedimiento similar utilizando 6-cloro-N-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)nicotinamida **15** como intermediario, fue usado para preparar los Ejemplos **B-12** y **B-13**, **B-16** y **B-17**.

Ejemplo 3

2-(3-Hidroxiopropoxi)-N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)piridina-4-carboxamida **C-2**

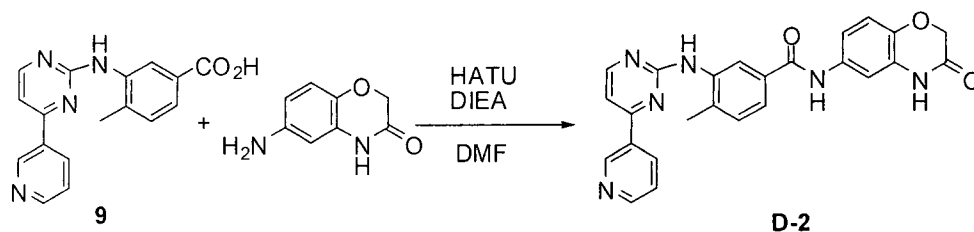


[00160] N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-cloropiridina-4 carboxamida **A1** (0.048 mmol) se adiciona a una mezcla de propano-1,3-diol (0.48 mmol) y NaH (0.24 mmol) en DMSO (1 mL) y la mezcla de reacción se calienta a 150 °C por 2 h. La mezcla es purificada por HPLC preparativa (ACN/agua gradiente 10-70%) para producir el producto correspondiente **C2** como una sal TFA. ¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 1.44 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.83-8.88 (m, 2H), 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 457.1.

Un procedimiento similar utilizando 6-cloro-*N*-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)nicotinamida **15** como intermediario, fue usado para preparar Ejemplos **C-9 a C-12**.

Ejemplo 4

3-(4-(Piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-4-metilbenzamida **D-2**



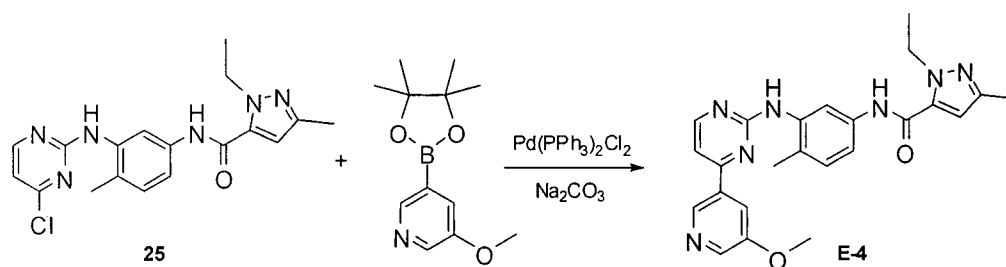
[00161] ácido 3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzoico **9** (0.1 mmol), 6-amino-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0.1 mmol) y HATU (0.15 mmol) se disuelven en DMF seco (0.5 mL) a temperatura ambiente. Diisopropiletilamino (0.50 mmol) se adiciona a la solución. La mezcla de reacción se agita por 1 h a temperatura ambiente.

Purificación por HPLC proporciona el compuesto objetivo **D2** como una sal TFA. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 1.4, 4.9 Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$: 453.2.

Un procedimiento similar utilizando ácido 3-(4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzoico **43** como intermediario, fue usado para preparar Ejemplos **D-5** a **D-12**.

Ejemplo 5

N-(3-(4-(5-Metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **E-4**



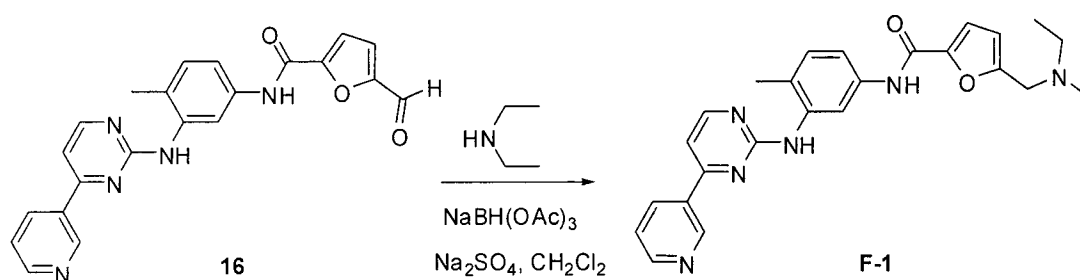
[00162] N-(3-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **25** (0.021 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0.025 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.0014 mmol) se adicionan a 10-mL de un frasco Schlenk equipado con una barra agitadora. El frasco es evacuado y relleno con nitrógeno cinco veces. 1,4-Dioxano (0.8 mL) y Na_2CO_3 acuoso (3.1 M, 0.12 mmol) se adicionan por jeringa. El frasco Schlenk es sellado y calentado a 150 °C por 10 min bajo condiciones de microondas. Purificación por HPLC da el producto **E4** como una sal TFA. ^1H NMR (400MHz, d_4 -metanol) δ 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$: 444.2.

169

Un procedimiento similar utilizando *N*-(3-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1*H*-indazol-3-carboxamida **22** como intermediario, fue usado para preparar Ejemplos **E-1 a E-3**.

Ejemplo 6

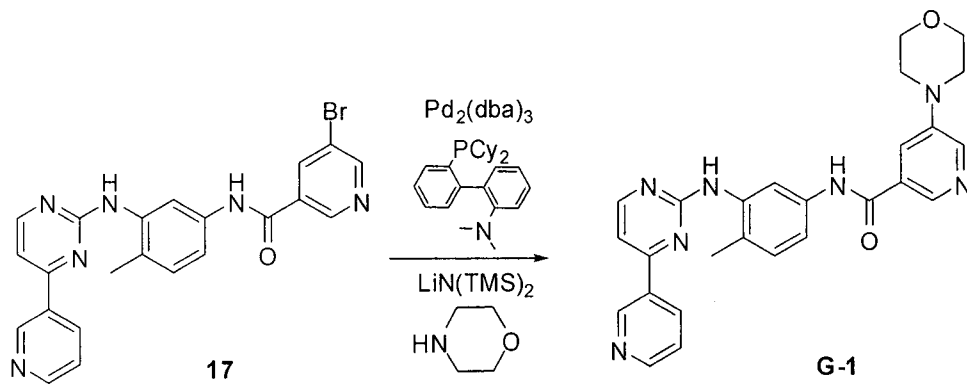
5-(((Dietilamino)metil)-*N*-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)furan-2-carboxamida **F-1**



[00163] Una mezcla de *N*-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-4-formilciclopenta-1,3-dienocarboxamida **16** (0.03 mmol), dietilamino (0.09 mmol) y el exceso de Na_2SO_4 en diclorometano (0.5 mL) se agita a temperatura ambiente por 1 h. Luego se adiciona $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.15 mmol) y se agita durante la noche. La mezcla es purificada por HPLC preparativa (ACN/agua gradiente 10-70%) para producir el producto correspondiente **F1** como una sal TFA. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). MS (m/z) $(\text{M}+1)^+$: 479.2.

Ejemplo 7

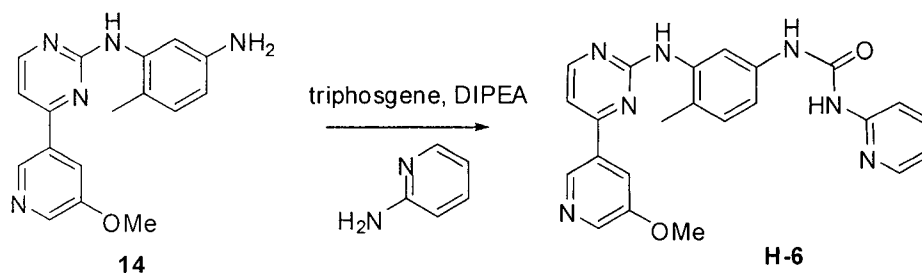
N-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-morfolinonicotinamida **G-1**



[00164] En un horno de secado se carga un vial con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.011 mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amino (0.013 mmol) y N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-5-bromopiridina-3-carboxamida (0.216 mmol). El vial se vacía y se rellena con N_2 . Luego se adicionan por jeringa $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en solución (1M en THF, 1.0 mL), 1,4-dioxano (1 mL) y morfolina (0.26 mmol). La mezcla se calienta a 140 °C bajo condiciones de microondas por 45 min. La mezcla resultante es purificada por HPLC preparativa (ACN/agua gradiente 10-70%) para producir el producto correspondiente **G1** como una sal TFA. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.62 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.25 (s, 3H). MS (m/z) ($\text{M}+1$)⁺: 468.2.

Ejemplo 8

1-(3-(4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-3-(piridin-2-il)urea **H-6**



[00165] Se mezcla Piridin-2-amino (5 mg, 0.05 mmol) con trifosgeno (4.9 mg, 0.017 mmol) en THF seco a temperatura ambiente por 20 min. N-1-(4-(5-metoxipiridin-3-

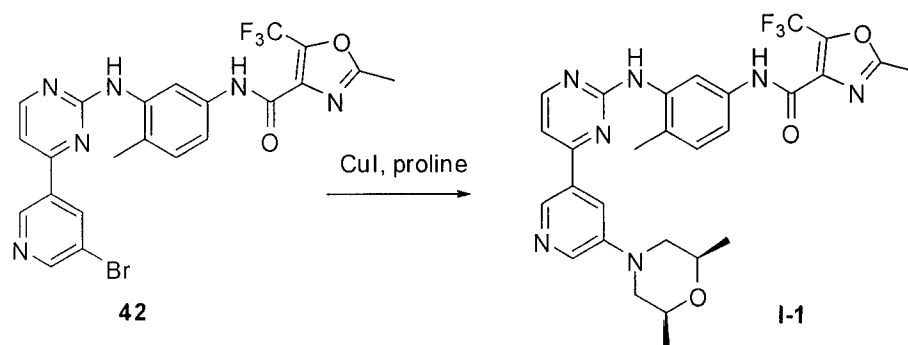
191

il)pirimidin-2-il)-6-metilbenceno-1,3-diamino **14** (15 mg, 0.05 mmol) se adiciona y la reacción se agota por adición de MeOH luego de 20 min. El solvente se remueve y el residuo es purificado por HPLC preparativa para dar urea **H-6**. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.03 (1H, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$: 434.2.

[00166] Las anilinas **14**, **33**, **36**, **40** u otras hechas de manera similar a las usadas para obtener otros tipos de compuestos **H**, usando un procedimiento similar para hacer **H-6** desde el intermediario **14**.

Ejemplo 9

N-(3-(4-(5-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-metil-5-(trifluormetil)oxazol-4-carboxamida **I-1**

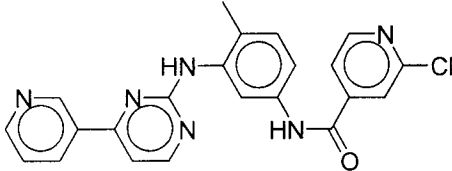
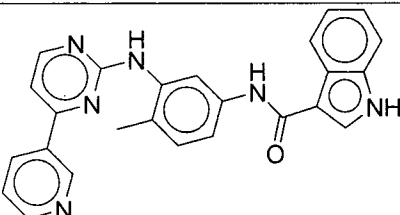
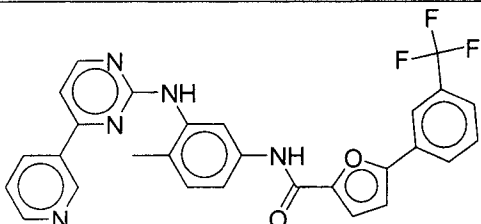
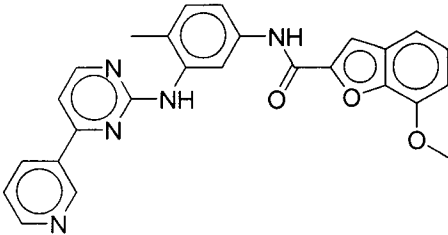


El compuesto **42** (30 mg, 0.056 mmol), dimetilmorfolina (13 mg, 0.12 mmol), K_3PO_4 (24 mg, 0.11 mmol), CuI (2.2 mg, 0.006 mmol) y L-prolina (2.7 mg, 0.012mmol) se calientan en DMSO seco bajo nitrogeno a 90 °C por 16 h. La mezcla es filtrada y purificada por HPLC preparativa para dar **I-1**. ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.7 (dd, $J = 5.5, 3.4$ Hz, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 6H). MS (m/z) (M+1) $^+$: 568.3.

172

[00167] Al repetir el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida, se obtienen los compuestos de Fórmula I, tal como se señala en la Tabla 1.

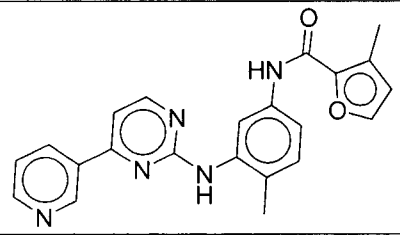
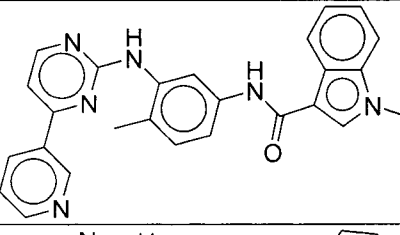
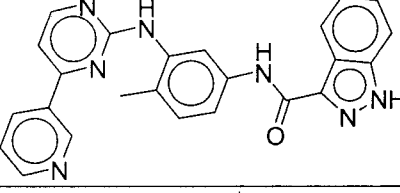
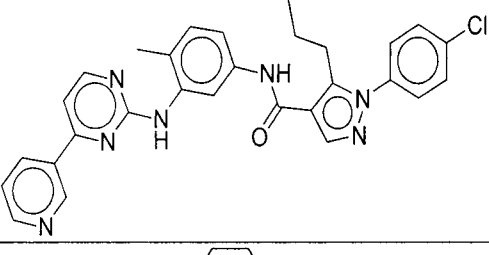
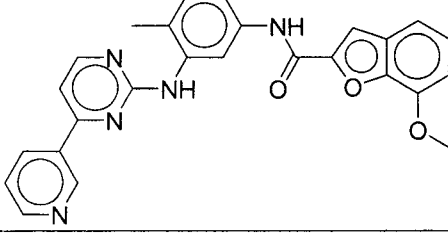
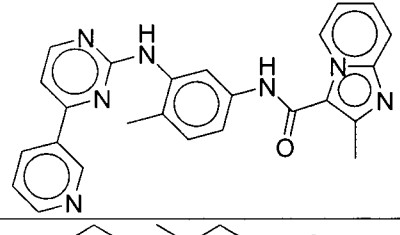
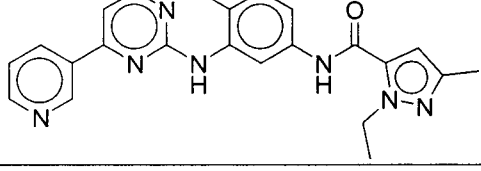
Table 1

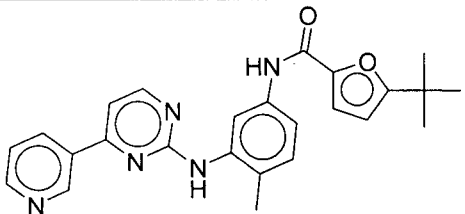
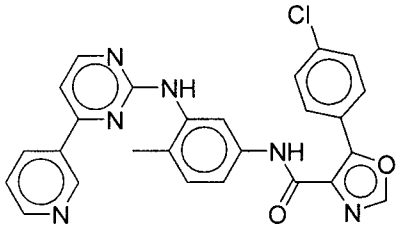
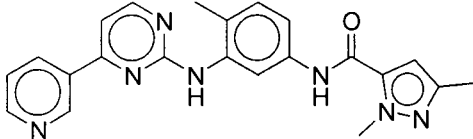
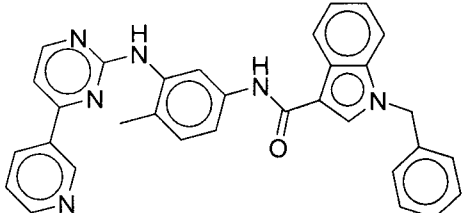
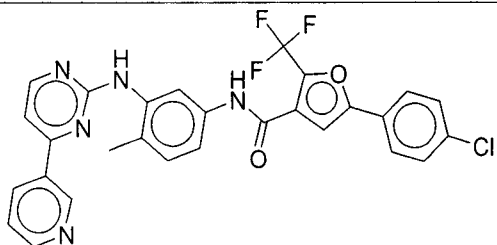
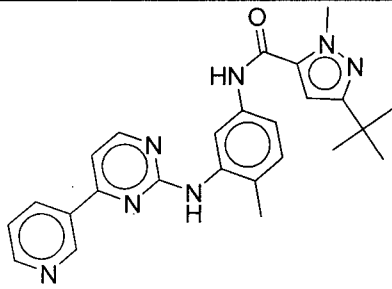
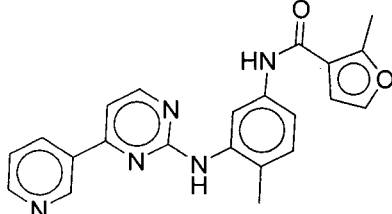
Ejemplo #	Estructura	MS [M+1] ⁺	NMR
A-1		417.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -metanol) δ 9.3 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.4 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).
A-2		421.1	
A-3		516.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
A-4		452.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).

123

A-5		441.2	
A-6		455.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H).
A-7		451.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.5 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).
A-8		400.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
A-9		482.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H),

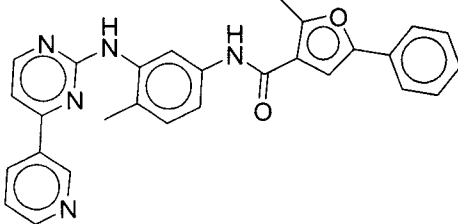
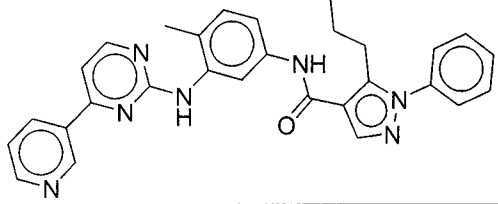
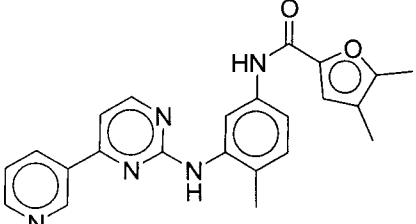
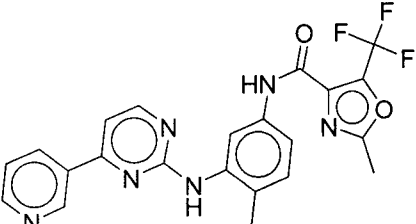
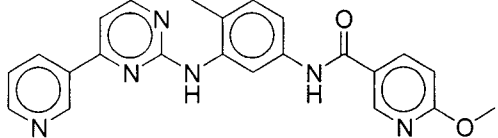
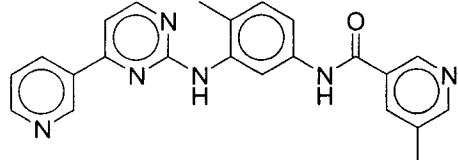
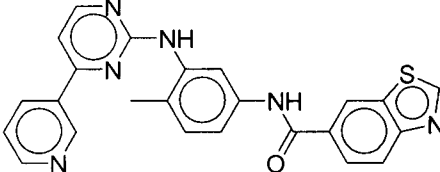
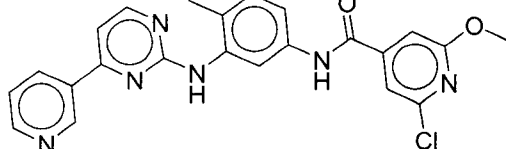
174

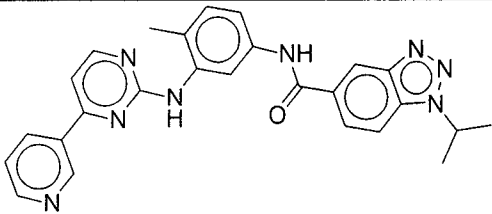
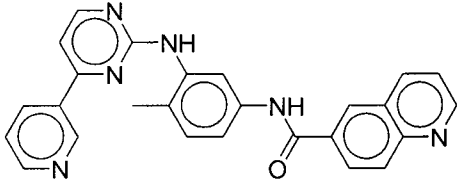
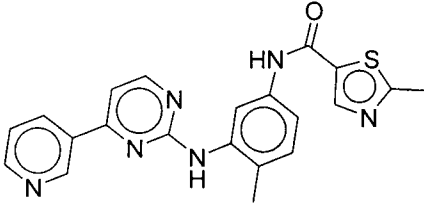
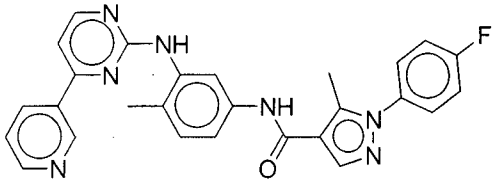
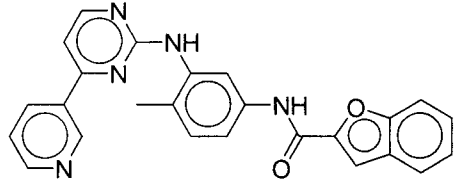
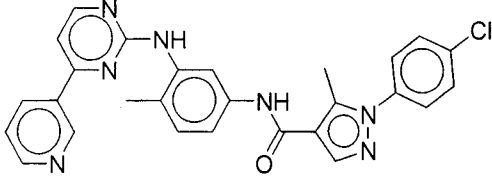
			2.23 (s, 3H).
A-10		386.2	
A-11		435.2	
A-12		422.2	
A-13		524.2	
A-14		466.2	
A-15		436.2	
A-16		414.3	

A-17		428.3	
A-18		483.1	
A-19		400.2	
A-20		511.2	
A-21		550.2	
A-22		442.3	
A-23		386.2	

AS

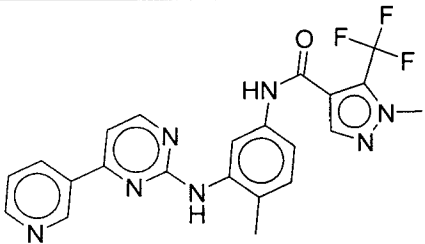
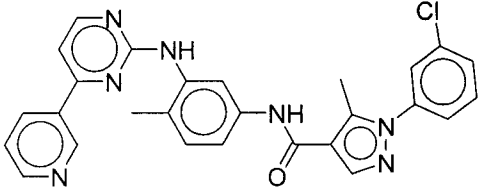
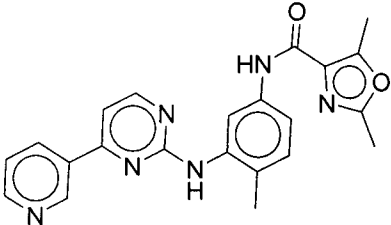
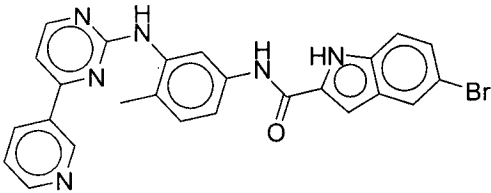
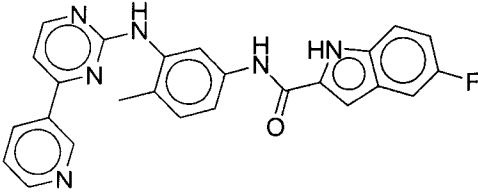
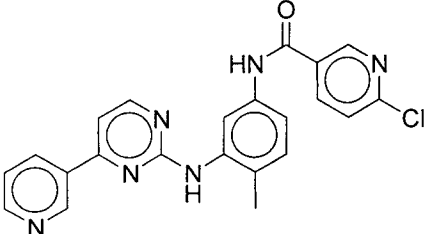
126

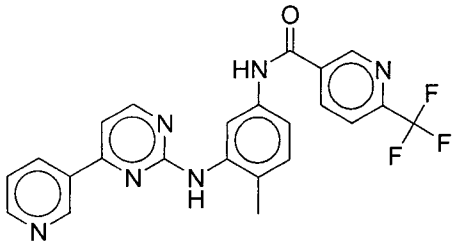
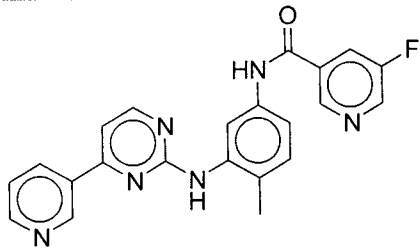
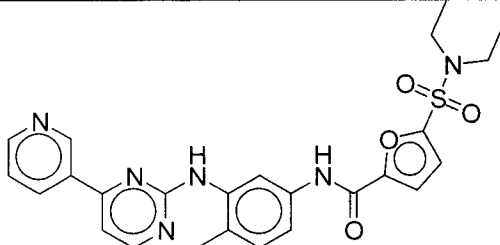
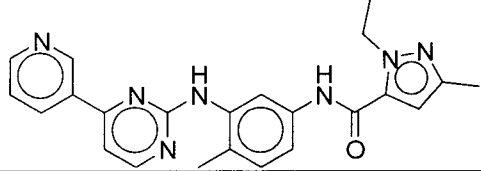
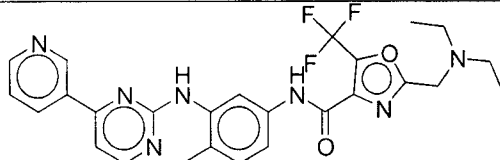
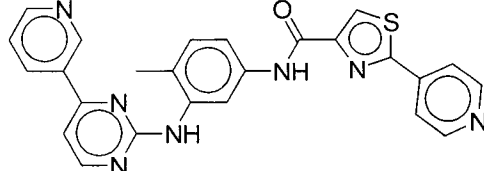
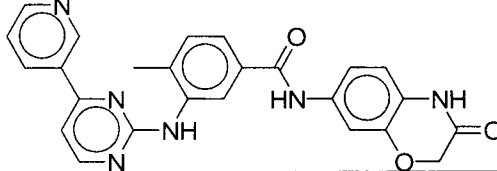
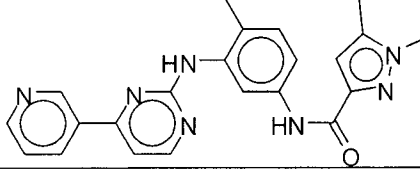
A-24		462.2	
A-25		490.3	
A-26		400.2	
A-27		455.2	
A-28		413.2	
A-29		397.2	
A-30		439.2	
A-31		447.1	

A-32		465.3	
A-33		433.17	
A-34		403.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -acetona) δ 9.63 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.9 (m, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
A-35		480.3	
A-36		422.2	
A-37		496.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 9.32 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 8.57-8.64 (m, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

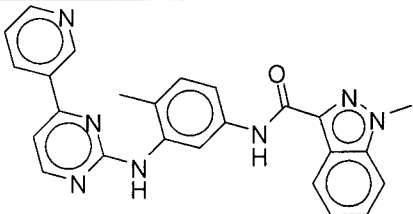
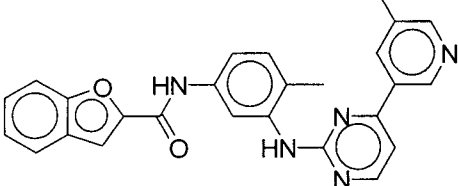
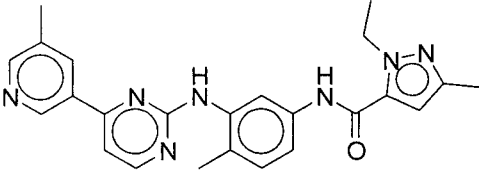
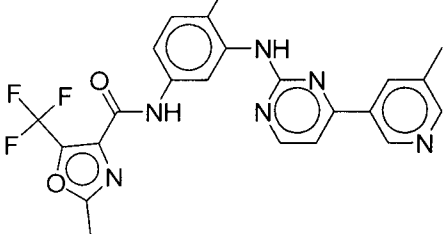
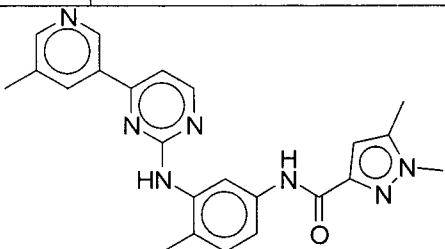
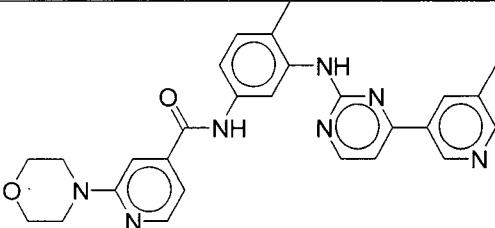
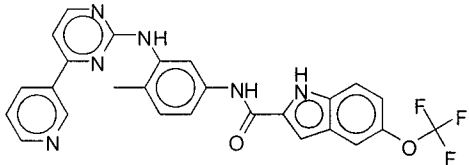
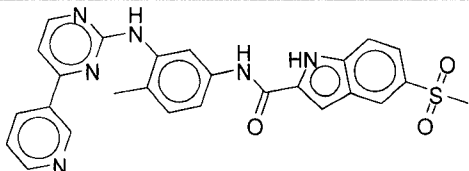
127

78

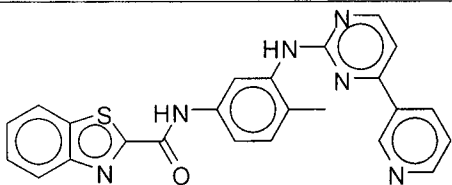
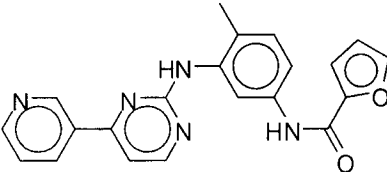
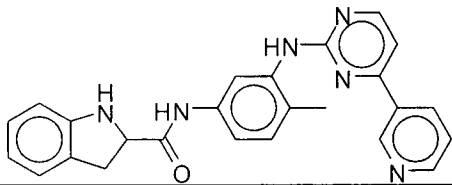
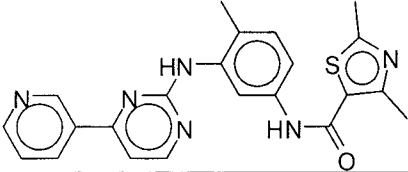
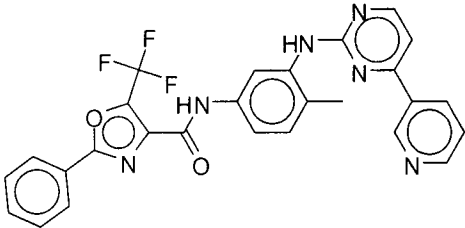
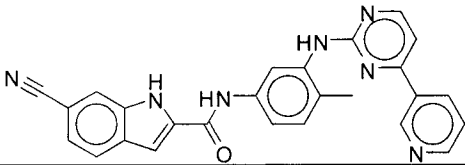
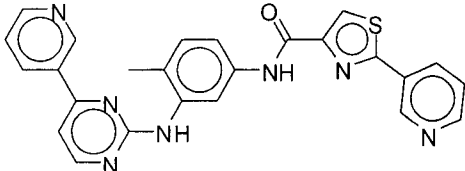
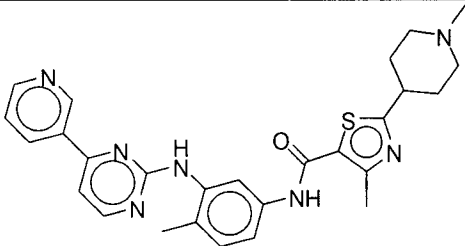
A-38		454.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.1 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79-8.83 (m, 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
A-39		496.2	
A-40		401.2	
A-41		499.1	
A-42		439.2	
A-43		417.1	

A-44		451.2	
A-45		401.2	
A-46		455.1	
A-47		414.2	
A-48		526.2	
A-50		466.1	
A-53		453.2	
A-54		400.2	

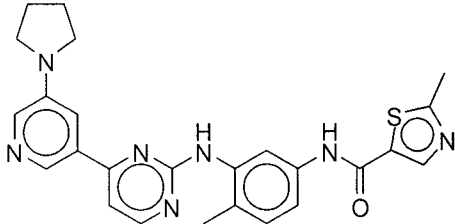
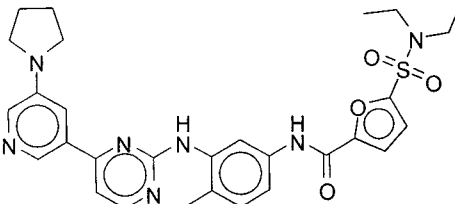
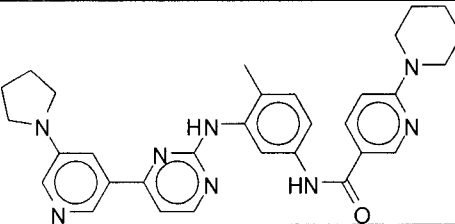
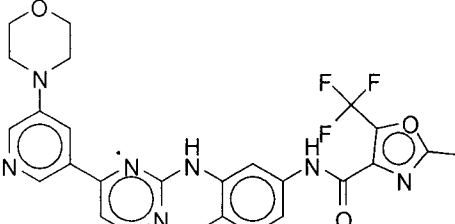
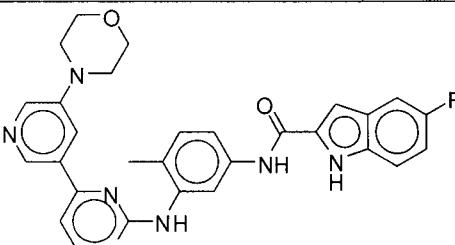
MA

A-55		436.2	
A-56		436.2	
A-57		428.2	
A-58		469.2	
A-59		414.2	
A-60		482.2	
A-61		505.2	
A-62		499.2	

180

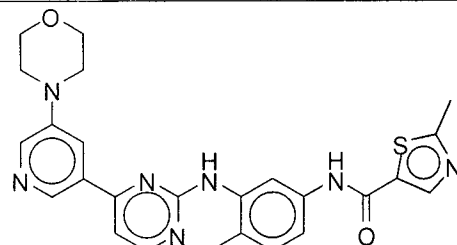
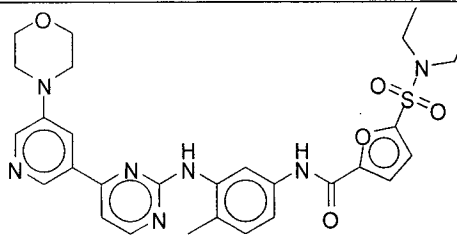
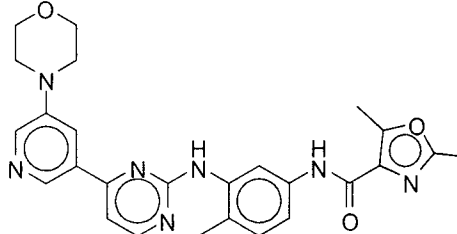
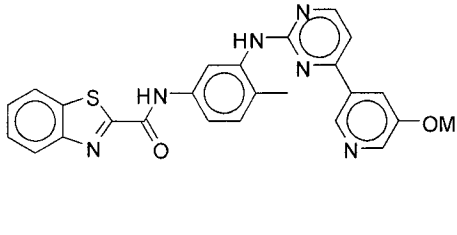
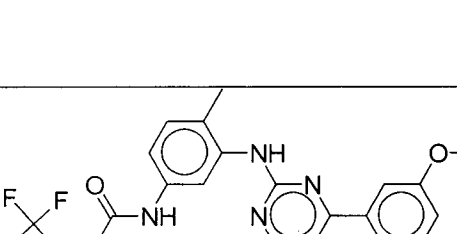
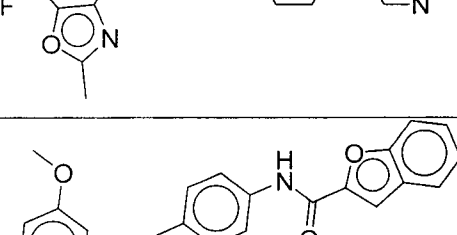
A-63		439.1	
A-64		372.2	
A-65		423.2	
A-66		417.2	
A-67		517.2	
A-68		446.2	
A-69		466.1	
A-70		500.2	

Handwritten signature or mark.

			7.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.51 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (m, 4H).
A-77		472.2	
A-78		576.3	
A-79		535.3	
A-80		539.9	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₁ -MeOH) δ 8.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 2.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.8 (dd, $J_1 = J_2 = 4.9$ Hz, 4H), 3.23 (dd, $J_1 = J_2 = 4.8$ Hz, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
A-81		524.2	

183

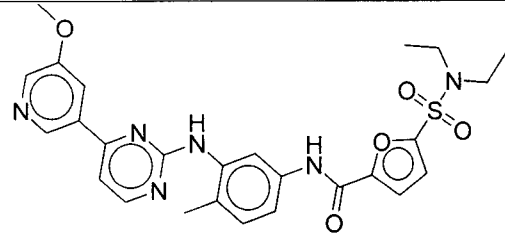
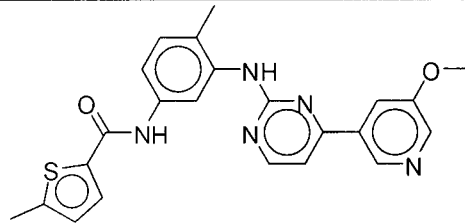
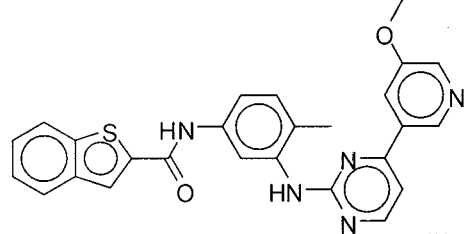
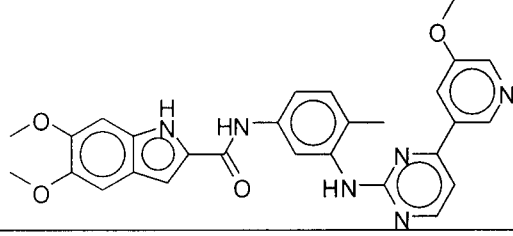
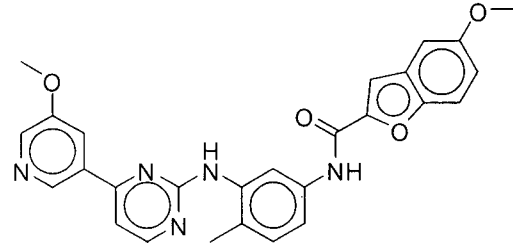
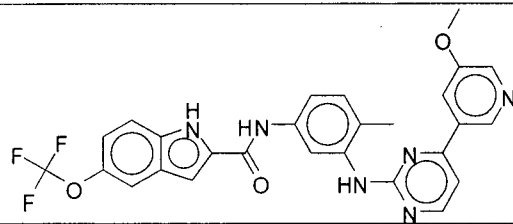
1828

A-82		488.3	
A-83		592.3	
A-84		486.2	
A-85		469.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
A-86		485.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-87		452.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz,

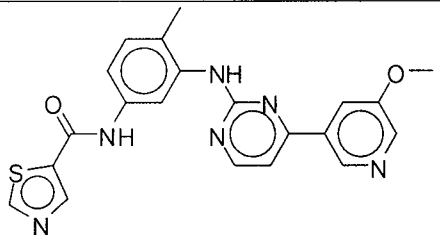
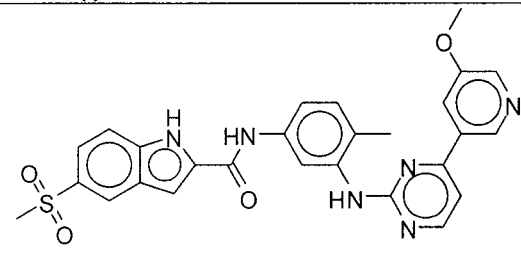
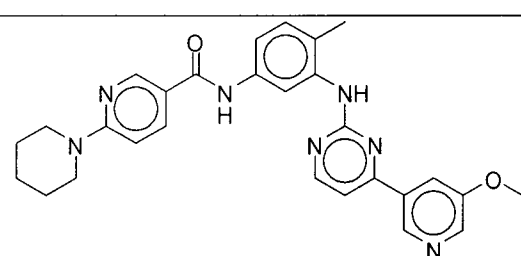
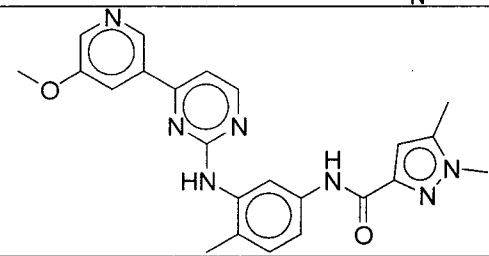
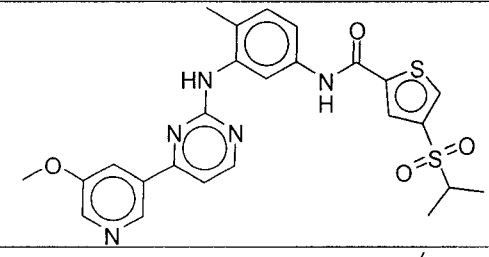
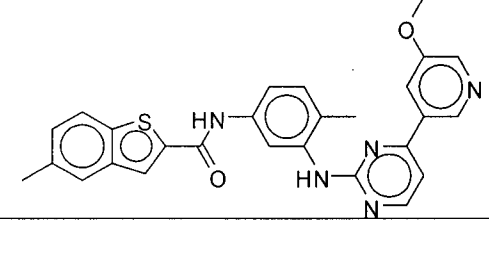
			¹ H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
A-88		430.2	
A-89		485.2	
A-90		498.2	
A-91		501.1	
A-92		433.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
A-93		431.2	

106

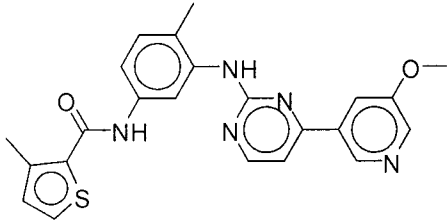
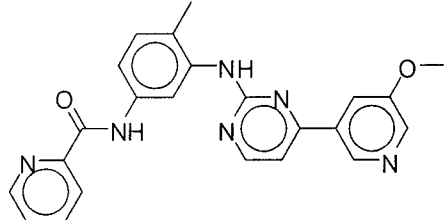
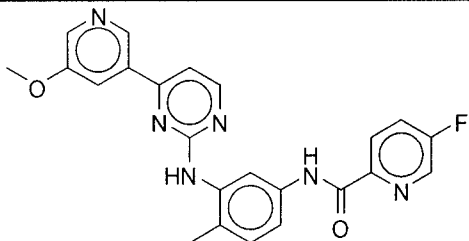
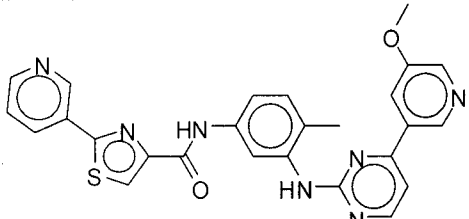
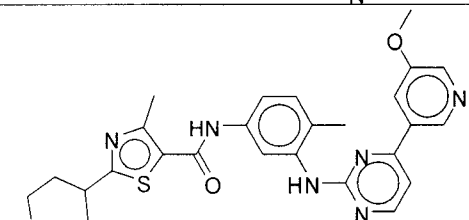
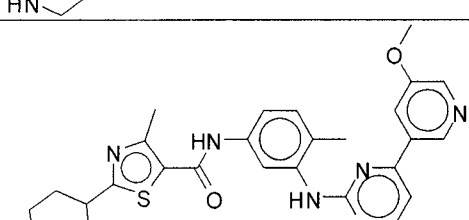
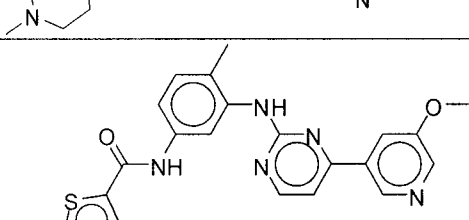
186

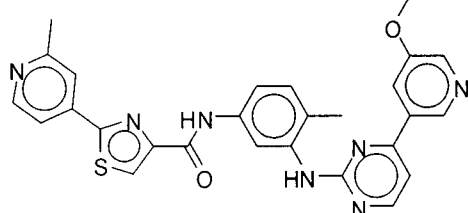
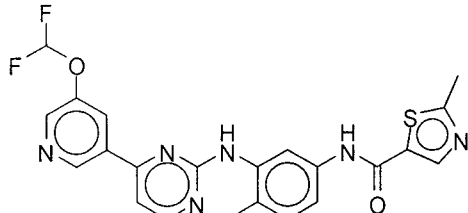
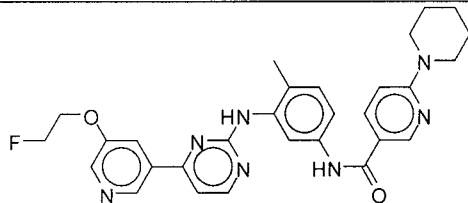
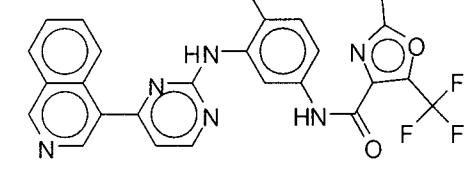
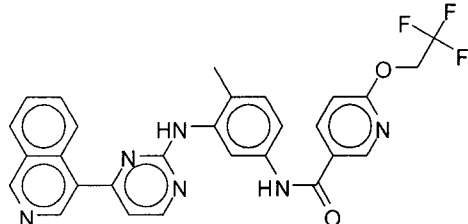
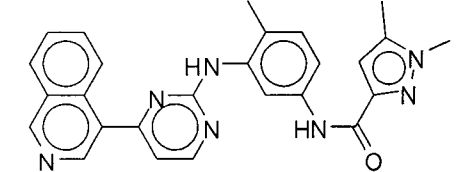
A-94		537.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
A-95		432.1	
A-96		468.1	
A-97		511.2	
A-98		482.2	
A-99		535.2	

106
182

A-100		419.1	
A-101		529.2	
A-102		496.2	
A-103		430.2	
A-104		524.0	
A-105		482.2	

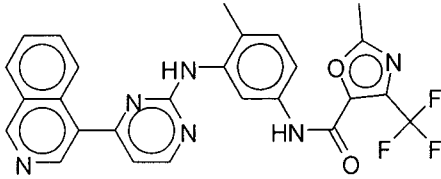
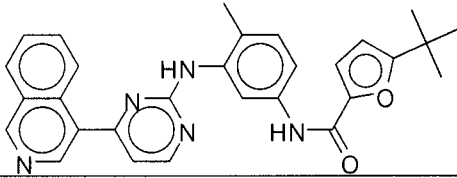
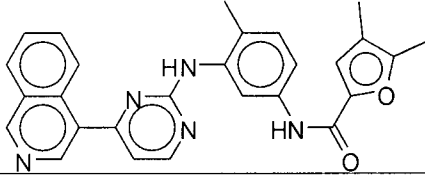
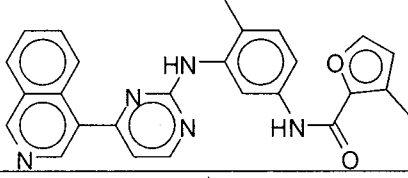
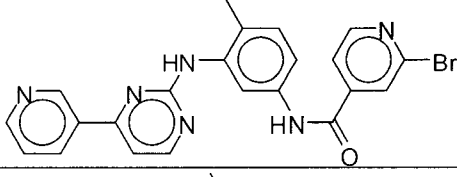
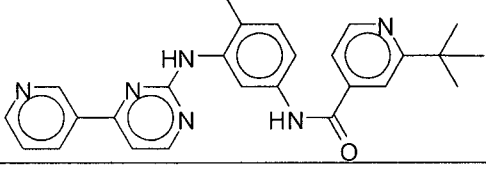
188

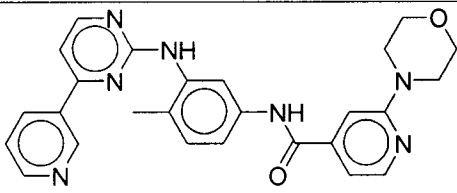
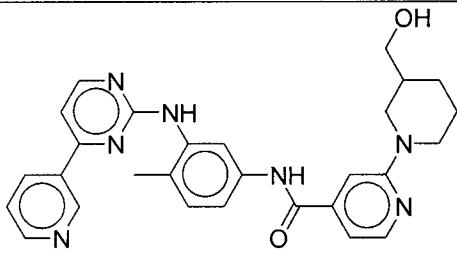
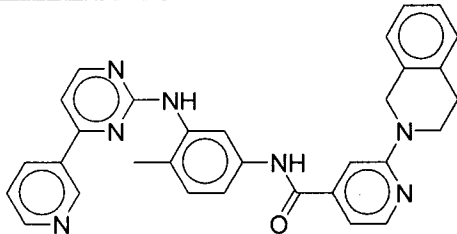
A-106		432.2	
A-107		413.2	
A-108		431.1	
A-109		496.1	
A-110		516.2	
A-111		530.2	
A-112		435.1	

A-113		510.2	
A-114		469.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.5 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 73.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-115		528.3	
A-116		505.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58(d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-117		531.2	
A-118		450.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 7.1

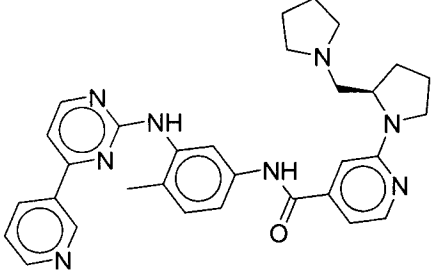
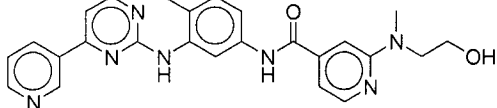
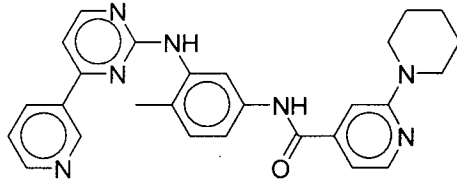
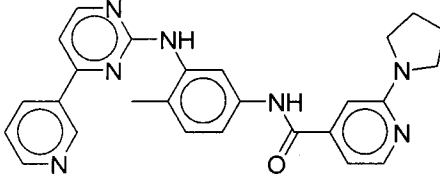
18A

190

			Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
A-119		505.3	^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-120		478.2	
A-121		450.2	
A-122		436.2	
A-123		461.32	
A-124		438.54	

B-1		468.4	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -acetona) δ 9.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.3 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.44 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).
B-2		496.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).
B-3		514.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.13 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

791

B-4		535.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.88 (bs, 1H), 9.38 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.77-8.80 (m, 1H), 8.64-8.69 (m, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.5-4.0 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.80-2.13 (m, 8H).
B-5		456.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
B-6		466.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.64 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.61 (m, 4H).
B-7		452.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -methanol) δ 9.51 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 4H).

192

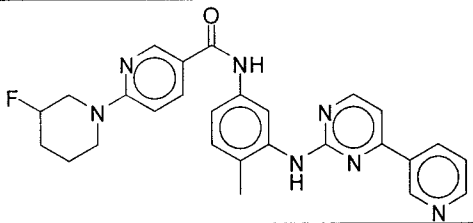
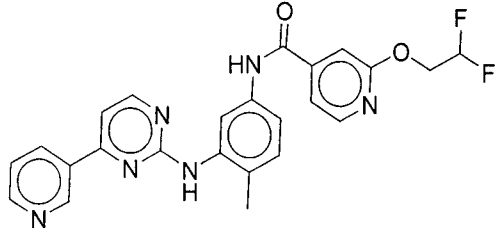
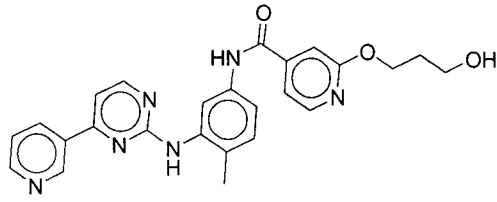
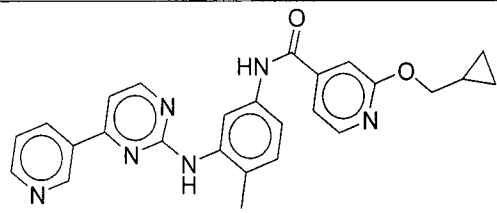
B-8		484.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).
B-9		480.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -metanol) δ 9.61 (s, 1H), 9.10 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 4H), 1.66-1.72 (m, 4H).
B-10		482.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).
B-11		491.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.95 (m,

193

			1H), 3.67 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).
B-12		496.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₂ -metanol) δ 9.53 (s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 4.25 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.93 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.46 (m, 1H).
B-13		466.2	
B-14		482.3	
B-15		484.2	
B-16		498.2	

val

123

B-17		484.2	
C-1		464.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 58.4 Hz, 1H), 4.64 (dt, <i>J</i> = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
C-2		457.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.41 (d, <i>J</i> = 1.44 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.83-8.88 (m, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H).
C-3		453.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 0.34 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H).

196

C-4		453.2	
C-5		480.3	
C-6		481.2	
C-7		441.3	
C-8		413.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
C-9		463.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> _r -Metanol) δ 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.23 (tt, <i>J</i> = 55.2, 4 Hz, 1H), 4.62 (td, <i>J</i> = 14, 4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).
C-10		453.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09

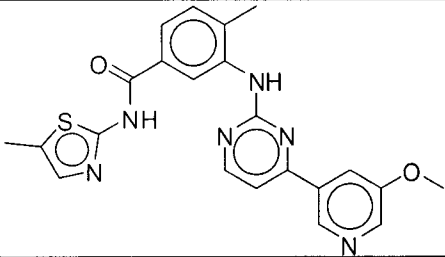
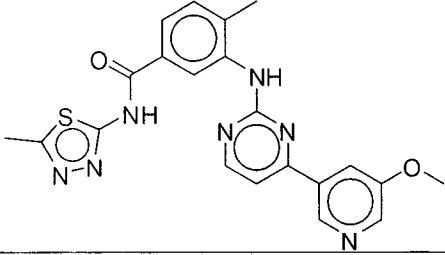
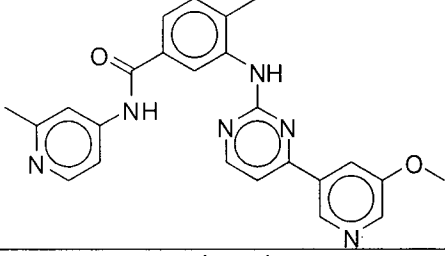
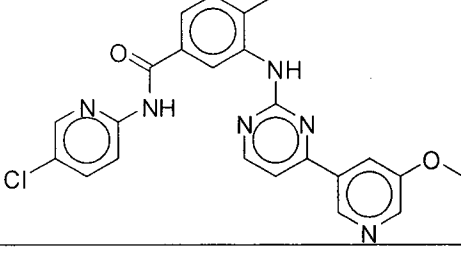
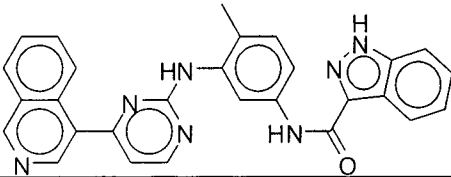
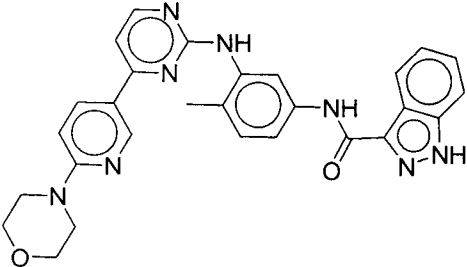
			(s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).
C-11		441.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
C-12		481.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
D-1		439.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 9.29 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).
D-2		453.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 1.4, 4.9 Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd,

198

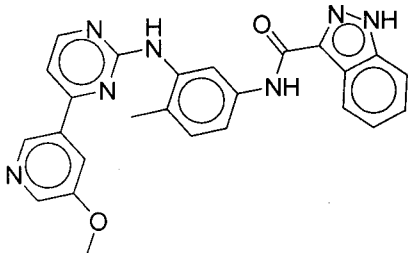
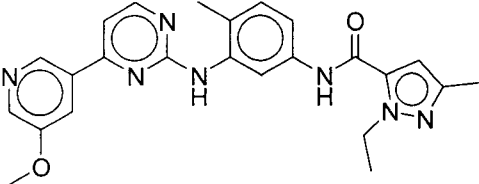
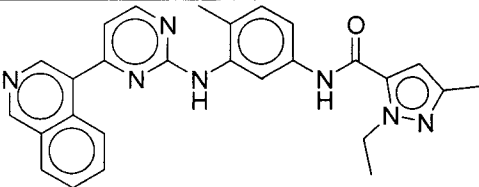
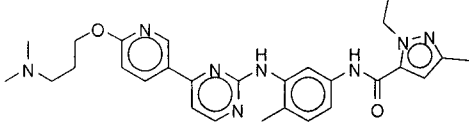
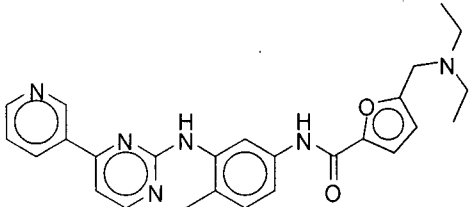
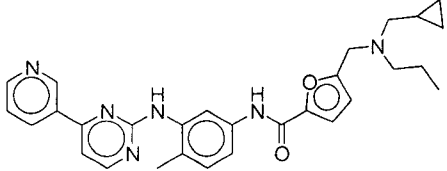
198

			$J = 2.4, 8.7 \text{ Hz, 1H}$, 6.92 (d, $J = 8.7 \text{ Hz, 1H}$), 4.54 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).
D-3		433.3	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 - DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.69 (m, 2H), 8.53 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).
D-4		453.2	
D-5		427.2	
D-6		463.2	
D-7		460.2	
D-8		463.2	

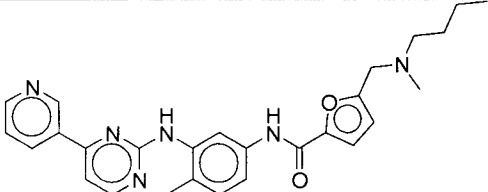
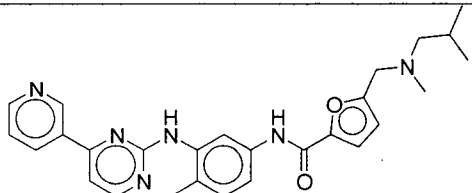
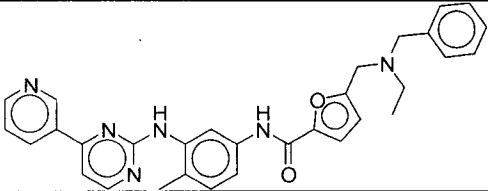
199

D-9		433.1	
D-10		434.2	
D-11		427.0	
D-12		447.1 449.1	
E-1		472.2	
E-2		507.2	

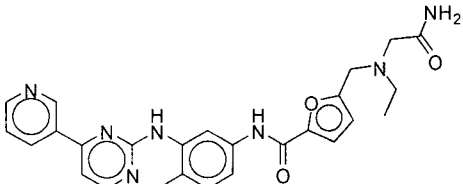
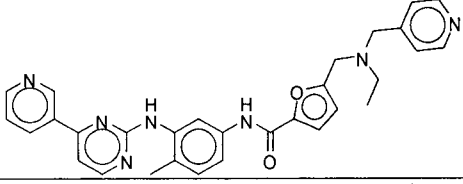
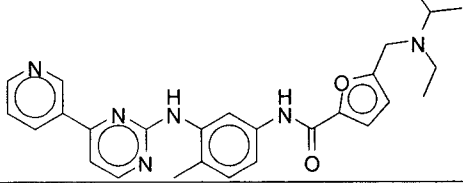
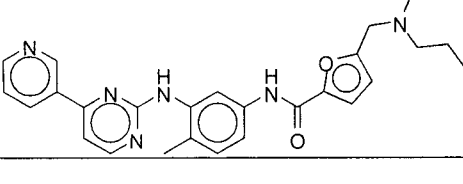
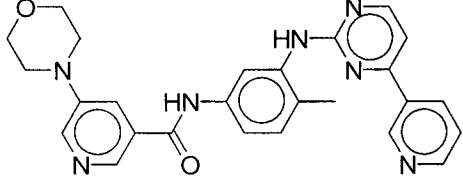
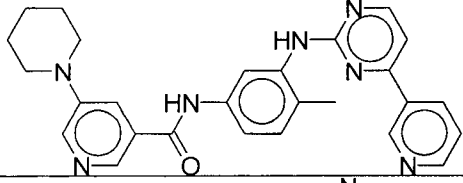
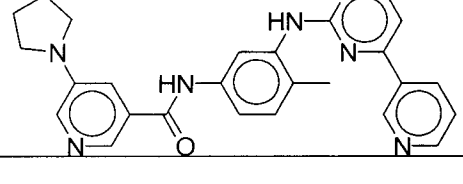
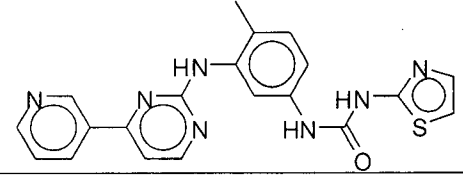
20

E-3		452.2	
E-4		444.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -Metanol) δ 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
E-5		464.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -Metanol) δ 9.61 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.42-4.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
E-6		515.3	
F1		457.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
F-2		497.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz,

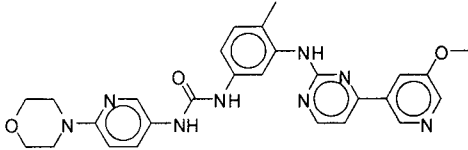
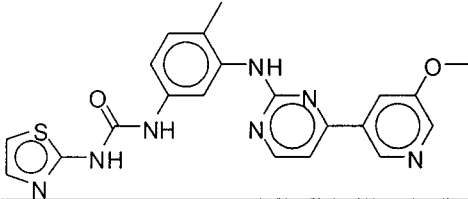
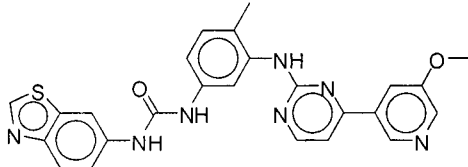
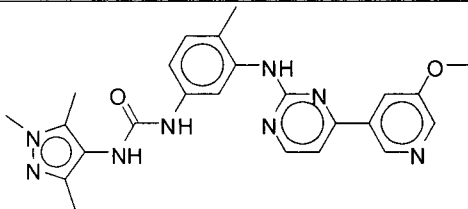
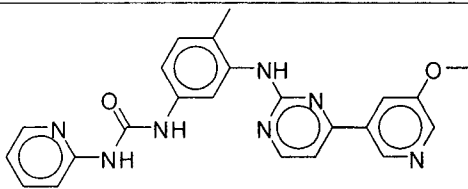
201

			1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.896 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.66 (m, 2H), 0.41 (m, 2H).
F-3		471.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.0 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
F-4		471.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.0 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).
F-5		519.3	

202

F-6		486.3	
F-7		520.2	
F-8		471.2	
F-9		471.2	
G-1		468.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.79 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H).
G-2		466.2	
G-3		452.2	
H-1		404.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz,

203

			1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
H-2		513.5	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
H-3		434.2	
H-4		484.2	
H-5		459.3	
H-6		428.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.03 (1H, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).

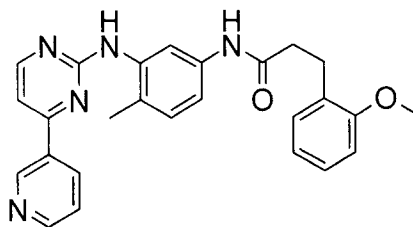
209

H-7		448.2	
H-8		442.2	
H-9		428.2	
H-10		442.2	
I-1		568.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.7 (dd, <i>J</i> = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 6H).
I-2		554.3	
I-3		554.3	

905

Ejemplo 11

3-(2-Metoxi-fenil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-propionamida

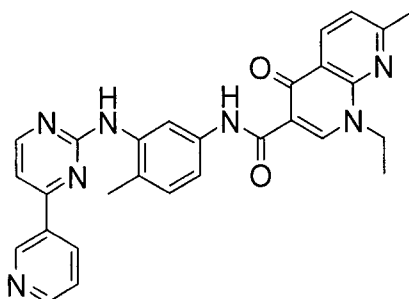


[00168] Una solución que contiene aproximadamente 50% de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida (0.77 mL, ~1.2 mmol) se adiciona en tres porciones dentro de 20 minutos a una mezcla agitada de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamino (221.9 mg, 0.8 mmol), ácido 3-(2-metoxi-fenil)-propionico (144.2 mg, 0.8 mmol) y trietilamino (0.887 mL, 6.4 mmol) en 2 mL N,N-dimetilacetamida. Luego de agitar por 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una solución acuosa medio-saturada de carbonato de sodio y extraída tres veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y el solvente es evaporado bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cristalización desde acetona para dar el compuesto del título como un sólido parduzco: MS: 440.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% $\text{CH}_3\text{CN}+0.1\%$ TFA/ $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ TFA por 5 min, flujo 1.5 ml/min): 3.91 min; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 2.16 (s, 3H); 2.55 (t, 2H); 2.84 (t, 2H); 3.78 (s, 3H); 6.83 (t, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.09-7.19 (m, 3H); 7.26 (m, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.87 (m, 1H); 8.45 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 8.91 (s, 1H); 9.24 (m, 1H); 9.80 (s, 1H).

Ejemplo 12

ácido 1-Etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico [4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-amida

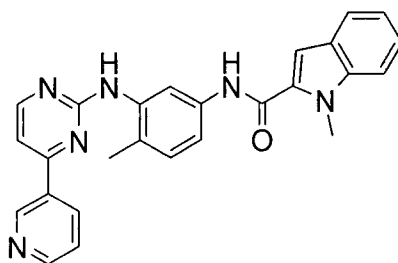
206



[00169] Una solución que contiene aproximadamente 50% de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida (0.77 mL, ~1.2 mmol) se adiciona en tres porciones dentro de 20 minutos a una mezcla agitada de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamino (221.9 mg, 0.8 mmol), ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (185.8 mg, 0.8 mmol) y trietilamina (0.887 mL, 6.4 mmol) en 2 mL N,N-dimetilacetamida. Luego de agitar por 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla es distribuída entre una solución acuosa medio-saturada de carbonato de sodio y etil acetato. El precipitado es filtrado, lavado con H₂O, metanol y dietil eter y secado *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido parduzco: MS: 492.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O + 0.1%TFA por 5 min, flujo 1.5 ml/min): 4.23 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.41 (t, 3H); 2.22 (s, 3H); 2.67 (s, 3H); 4.61 (q, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.50-7.58 (m, 2H); 8.07 (d, 1H); 8.47-8.55 (m, 2H); 8.63 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.96 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 12.19 (s, 1H).

Ejemplo 13

ácido 1-Metil-1H-indol-2-carboxílico [4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-amida

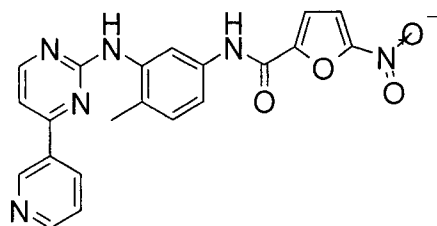


[00170] El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el ejemplo 11 usando ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico en cambio de ácido 3-(2-metoxi-fenil)-

propiónico: Sólido parduzco; MS: 435.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH_3CN + 0.1% TFA/ H_2O + 0.1% TFA por 5 min, flujo 1.5 ml/min): 4.15 min; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 2.22 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 7.11 (t, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (m, 2H); 7.41-7.58 (m, 4H); 7.68 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.46-8.52 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.30 (m, 1H); 10.28 (s, 1H).

Ejemplo 14

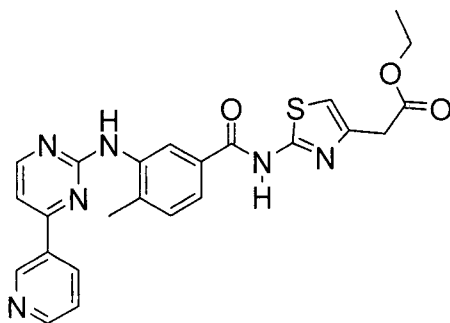
ácido 5-Nitro-furan-2-carboxílico [4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-amida



[00171] El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el ejemplo 11 usando ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico en cambio de ácido 3-(2-metoxi-fenil)-propiónico: Sólido parduzco; MS: 417.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% CH_3CN +0.1%TFA/ H_2O +0.1%TFA por 5 min, flujo 1.5 ml/min): 3.65 min; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 2.22 (s, 3H); 7.22 (d, 1H); 7.41-7.54 (m, 3H); 7.63 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.02 (m, 1H); 8.44 (dt, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.25 (d, 1H); 10.59 (s, 1H).

Ejemplo 15

etil ester del ácido {2-[4-Metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino]-tiazol-4-il}-acético

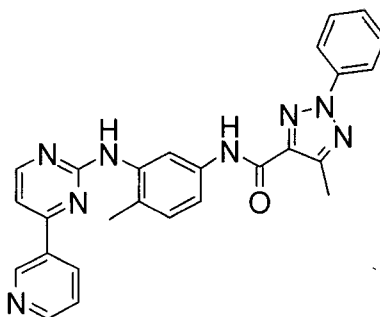


208

[00172] Una solución que contiene aproximadamente 50% de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida (0.674 mL, ~1.05 mmol) se adiciona en tres porciones dentro de 20 minutos a una mezcla agitada de ácido 4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzoico (214.4 mg, 0.7 mmol), etil esteril del ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (130.4 mg, 0.7 mmol) y trietilamino (0.776 mL, 5.6 mmol) en 2 mL N,N-dimetilformamida. Luego de agitar por 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla es distribuída entre una solución acuosa medio-saturada de carbonato de sodio y etil acetato. El precipitado es filtrado, lavado con H₂O y etil acetato y secado *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido beige: MS: 475.1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.16 (t, 3H); 2.32 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 4.06 (q, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.47-7.55 (m, 2H); 7.85 (dd, 1H); 8.38-8.46 (m, 2H); 8.54 (m, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.11 (s, 1H); 9.26 (m, 1H); 12.58 (br. s, 1H).

Ejemplo 16

ácido 5-Metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico [4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-amida



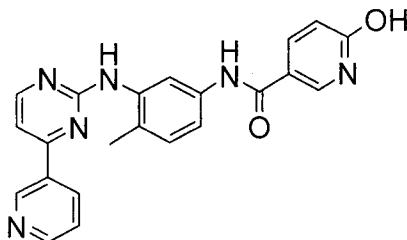
[00173] Una solución que contiene aproximadamente 50% de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida (0.70 mL, ~1.08 mmol) se adiciona en tres porciones dentro de 20 minutos a una mezcla agitada de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamino (200 mg, 0.72 mmol), 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ácido (146.3 mg, 0.72 mmol) y trietilamino (0.798 mL, 5.76 mmol) en 2 mL N,N-dimetilformamida. Luego de agitar por 72 horas a temperatura ambiente, el solvente se remueve al vacío y el residuo es distribuído entre una solución acuosa medio-saturada de carbonato de sodio y etil acetato. El precipitado es filtrado, lavado con H₂O y etil acetato y secado *al vacío* para producir

209

el compuesto del título como un sólido beige: MS: 463.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% $CH_3CN+0.1\%TFA/H_2O+0.1\%TFA$ por 5 min, flujo 1.5 ml/min): 4.49 min; ^1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 2.23 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 7.22 (d, 1H); 7.41-7.63 (m, 6H); 8.12 (m, 2H); 8.17 (m, 1H); 8.46-8.54 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.98 (s, 1H); 9.27 (d, 1H); 10.32 (s, 1H).

Ejemplo 17

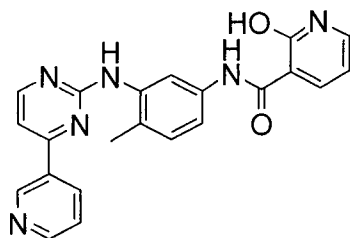
6-Hidroxi-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida



[00174] El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el ejemplo 16 usando ácido 6-hidroxi-nicotínico en cambio de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. El filtrado precipitado es lavado con H_2O , metanol, CH_2Cl_2 y dietil eter y secado *al vacío* para dar el compuesto del título como un polvo beige: MS: 399.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% $CH_3CN+0.1\%TFA/H_2O+0.1\%TFA$ por 5 min, flujo 1.5 ml/min): 2.99 min; ^1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 2.21 (s, 3H); 6.40 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.37-7.54 (m, 3H); 7.93-8.02 (m, 2H); 8.18 (m, 1H); 8.43-8.53 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.27 (d, 1H); 9.90 (s, 1H); (12.02 (br. s, 1H).

Ejemplo 18

2-Hidroxi-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida



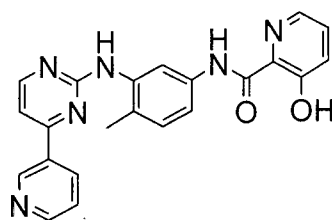
[00175] El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el ejemplo 16 usando ácido 2-hidroxi-nicotínico en cambio de ácido 5-metil-2-fenil-2H-

20

[1,2,3]triazol-4-carboxílico: Sólido parduzco; MS: 399.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% $CH_3CN + 0.1\%$ TFA/ $H_2O + 0.1\%$ TFA por 5 min, flujo 1.5 ml/min): 3.29 min; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 2.22 (s, 3H); 6.57 (m, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.30-7.60 (m, 3H); 7.77 (m, 1H); 8.07 (m, 1H); 8.39-8.55 (m, 3H); 8.67 (m, 1H); 8.92 (s, 1H); 9.26 (m, 1H); 12.17 (s, 1H); 12.72 (br. S, 1H).

Ejemplo 19

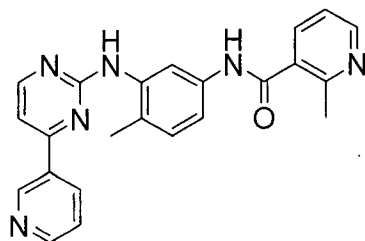
ácido 3-Hidroxi-piridina-2-carboxílico [4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-amida



[00176] El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el ejemplo 16 usando ácido 3-hidroxi-piridina-2-carboxílico en cambio de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. La capa de etil acetato es diluida con CH_2Cl_2 /metanol (9:1), secada sobre Na_2SO_4 y evaporada *al vacío*. El residuo obtenido es cristalizado desde metanol para dar el compuesto del título como un sólido beige: MS: 399.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% $CH_3CN + 0.1\%$ TFA/ $H_2O + 0.1\%$ TFA por 5 min, flujo 1.5 ml/min): 3.89 min; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 2.24 (s, 3H); 7.23 (d, 1H); 7.41-7.61 (m, 5H); 8.25 (m, 2H); 8.45-8.55 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.97 (s, 1H); 9.31 (d, 1H); 10.82 (s, 1H); 12.17 (s, 1H).

Ejemplo 20

2-Metil-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida



211

[00177] Una solución que contiene aproximadamente 50% de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida (0.77 mL, ~1.2 mmol) se adiciona en tres porciones dentro de 20 minutos a una mezcla agitada de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamino (221.9 mg, 0.8 mmol), ácido 2-metil-nicotinic (109.7 mg, 0.8 mmol) y trietilamino (0.887 mL, 6.4 mmol) en 2 mL N,N-dimetilformamida. Luego de agitar por 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una solución acuosa medio-saturada de carbonato de sodio y extraída tres veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y el solvente es evaporado bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cristalización desde CH_2Cl_2 / dietil eter para dar el compuesto del título como un sólido parduzco: MS: 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5-100% $\text{CH}_3\text{CN}+0.1\%\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}+0.1\%\text{TFA}$ por 5 min, luego 100% $\text{CH}_3\text{CN}+0.1\%\text{TFA}$ por 2 min, flujo 1.5 ml/min): 2.91 min; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 2.21 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); (q, 4H); 7.20 (d, 1H); 7.30-7.54 (m, 4H); 7.84 (m, 1H); 8.06 (m, 1H); 8.42-8.57 (m, 3H); 8.68 (dd, 1H); 9.00 (s, 1H); 9.26 (d, 1H); 10.40 (s, 1H).

Ensayos

[00178] Compuestos de la presente invención son ensayados para medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación de células de tipo salvaje Ba/F3 y células Ba/F3 transformadas con la quinasa Tel c-kit y la quinasa Tel- PDGFR de tirosina fundida. Además, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la proliferación de células Mo7e dependientes de SCF. Además, los compuestos se ensayaron para medir su capacidad para inhibir las quinasas Abl, ARG, Bcr-Abl, BRK, EphB, FMS, Fyn, KDR, c-Kit, LCK, PDGF-R, B-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 y TrkB.

Ensayo de proliferación de Ba/F3 FL FLT3

[00179] La línea celular murina utilizada es la línea celular Ba/F3 murina pro-B que se sobre expresa a lo largo de todo el constructo FLT3. Estas células se mantienen en suero fetal bovino RPMI 1640/10% (RPMI/FBS) suplementado con penicilina 50 $\mu\text{g/mL}$, estreptomycin 50 $\mu\text{g/mL}$ y L-glutamina 200 mM con la adición de murina recombinante IL3. Las células Ba/F3 de logitud total FLT3 se someten a carencia de IL3 por 16 horas y

212

luego se vierten en placas TC de 384 pozos TC a 5,000 células en 25uL de medio por pozo y se adiciona el compuesto de ensayo a 0.06 nM a 10 μ M. Luego de la adición del compuesto se adiciona el ligando FLT3 o IL3 para el control de citotoxicidad en 25ul de medio por pozo a las concentraciones adecuadas. Las células se incuban por 48 horas a 37 °C, 5% CO₂. Luego de la incubación las células, se adicionan 25 μ L de BRIGHT GLO® (Promega) en cada pozo, siguiendo las instrucciones del fabricante y las placas se leen usando el Analizador GT – en modo de luminiscencia– 50000 con tiempo de integración en RLU.

Ensayo de proliferación de TG-HA-VSMC humano

[00180] Células humanas TG-HA-VSMC (ATCC) se cultivan en DMEM suplementado con 10% FBS a 80-90% de confluencia, previa resuspensión en DMEM suplementado con 1% FBS y 30 ng/mL PDGF-BB humano recombinante a 6e4 células/mL. Las células luego son llevadas a alicuotas en placas de 384 pozos a 50uL/pozo, incubadas por 20 h a 37 °C, luego tratadas con 0.5 uL de 100x compuestos por 48 h a 37° C. Luego del tratamiento, se adicionan 25uL de CellTiter-Glo en cada pozo por 15 min, luego las placas son leídas en el CLIPR (Molecular Devices)

Ensayo de Proliferación: BaF3 Library –Protocolo Bright glo Readout

[00181] Los compuestos se ensayan para determinar su habilidad de inhibir la proliferación de células wt Ba/F3 y células Ba/F3 transformadas con tirosina quinasas Tel fusionado. Células Ba/F3 sin transformar se mantienen en un medio que contiene IL3 recombinantes. Las células se ponen en una placa TC de 384 pozos a 5,000 células en 50ul de medio por pozo y se adiciona el compuesto de ensayo a 0.06 nM a 10 μ M. Las células se incuban por 48 horas a 37 °C, 5% CO₂. Luego de la incubación de las células, se adiciona 25 μ L de BRIGHT GLO® (Promega) en cada pozo siguiendo las instrucciones del fabricante y las placas son leídas usando el Analizador GT – en modo de luminiscencia– 50000 con tiempo de integración en RLU. Los valores de IC₅₀ muestran que la concentración de compuesto requerido para un 50% de inhibición, se determinan en una curva de dosis-respuesta.

213

Ensayo Mo7e

[00182] Los compuestos aquí descritos se ensayan para la inhibición de la proliferación de dependiente de SCF usando células Mo7e que expresan endógenamente el c-kit en formato de 96 pozos. Rapidamente, una dilución serial de dos veces del compuesto de ensayo ($C_{max}=10\mu M$) se evalúa en cuanto su actividad antiproliferativa de células Mo7e estimuladas con SCF humano recombinante. Luego de 48 horas de incubación a 37 °C, la viabilidad celular se mide usando un ensayo colorimétrico MTT Promega.

Inhibición de proliferación celular dependiente de BCR-Abl (método de alta eficiencia)

[00183] La línea celular de murina usada es la línea celular progenitora hemopoyética 32D transformada con BCR-Abl cDNA (32D-p210). Estas células son mantenidas en suero fetal de ternero RPMI/10% (RPMI/FCS) suplementado con penicilina 50 $\mu g/mL$, streptomycin 50 $\mu g/mL$ y L-glutamina 200 mM. Células 32D sin transformar se mantienen similarmente con la adición de 15% de WEHI en un medio condicionado como fuente de IL3.

[00184] 50 μL de una suspensión de células 32D o 32D-p210 se disponen en una placa Greiner de 384 pozos microplacas (negro) a una densidad de 5000 células por pozo. Se adiciona a cada pozo 50nL del compuesto de ensayo (1 mM en DMSO solución almacenada) (STI571 se incluye como un control positivo). Las células se incuban por 72 horas a 37 °C, 5% CO₂. 10 μL de una solución Alamar azul 60% (Tek diagnostics) se adiciona a cada pozo y las células se incuban por 24 horas adicionales. La intensidad de la fluorescencia (excitación a 530 nm, emisión a 580 nm) se cuantifica usando el sistema Acquest™ (Molecular Devices).

Inhibición de proliferación celular dependiente de BCR-Abl

[00185] células 32D-p210 se disponen en una placa de 96 pozos a una densidad de 15,000 células por pozo. Se adicionan diluciones seriales dobles de 50 μL del compuesto de ensayo (C_{max} es 40 μM) en cada pozo (STI571 se incluye como control positivo). Luego de incubar las células por 48 horas a 37 °C, se adiciona 5% CO₂, 15 μL de MTT (Promega) a cada pozo y las células se incuban por 5 horas adicionales. La densidad óptica a 570 nm es cuantificada espectrofotométricamente y los valores de IC₅₀, la concentración de compuesto requerida para un 50% de inhibición, determinada en una curva de dosis respuesta.

214

Efectos en la distribución en el ciclo celular

[00186] Células 32D y 32D-p210 se disponen en una placa TC de 6 pozos a 2.5×10^6 células por pozo en 5 mL de medio y se adiciona el compuesto de ensayo a 1 o 10 μM (STI571 se incluye como un control). Las células son luego incubadas por 24 o 48 horas a 37 °C, 5% CO₂. 2 mL de suspensión celular es lavada con PBS, fijada en 70% EtOH por 1 hora y tratadas con PBS/EDTA/RNasa por 30 minutos. Yoduro Propidio (Cf= 10 $\mu\text{g/ml}$) se adiciona y la intensidad de la fluorescencia se cuantifica por flujo citométrico en un sistema FACScaliburTM (BD Biosciences). El compuesto de ensayo de la presente invención demuestra un efecto apoptótico en células 32D-p210 células pero no incluye apoptosis en células parentales 32D.

Efecto Celular de la Autofosforilación de BCR-Abl

[00187] La autofosforilación de BCR-Abl se cuantifica con captura de Elisa usando un anticuerpo de captura de c-abl específico y un anticuerpo antifosfotirosina. Células 32D-p210 se disponen en una placa TC de 96 pozos a 2×10^5 células por pozo en 50 μL de medio. 50 μL de una dilución doble del compuesto de ensayo se adiciona en cada pozo (C_{max} es 10 μM) (STI571 se incluye como control positivo). Las células se incuban por 90 minutos a 37 °C, 5% CO₂. Las células son luego tratadas por 1 hora en hielo con 150 μL de buffer lisis (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA y 1% NP-40) que contiene inhibidores de proteasa e inhibidores de fosfatasa. Se adicionan 50 μL de un lisado celular a 96 pozos optiplates, que han sido previamente recubiertos con un anticuerpo anti-abl específico y bloqueado. Las placas se incuban por 4 horas a 4 °C. Luego de lavado con TBS-Tween 20 buffer, se adicionan 50 μL de un conjugado de fosfatasa-alkalina con un anticuerpo anti-fosfotirosina y la placa es incubado durante la noche a 4 °C. Luego de lavado con TBS-Tween 20 buffer, 90 μL se adiciona un sustrato luminiscente y la luminiscencia se cuantifica usando el sistema AcquestTM system (Molecular Devices). El compuesto de ensayos de la invención que inhibe la proliferación de células que expresan BCR-Abl, que inhiben la autofosforilación celular BCR-Abl de manera dosis-dependiente.

Efecto en la proliferación de células que expresan formas mutantes de Bcr-abl

[00188] Los compuestos de la invención se ensayan para su efecto antiproliferativo en células Ba/F3 que expresan su tipo silvestre o las formas mutantes de BCR-Abl (G250E,

215

E255V, T315I, F317L, M351T) que confieren resistencia o una sensibilidad disminuida a STI571. El efecto antiproliferativo de estos compuestos en células mutantes que expresan BCR-Abl y en células no transformadas, se ensayó a 10, 3.3, 1.1 y 0.37 μM , como se describió previamente (en un medio sin IL3). Los valores de IC_{50} de los compuestos que carecen de toxicidad en las células no transformadas se determinarán en curvas de dosis-respuesta obtenidas como se describió anteriormente.

FGFR3 (Ensayo enzimático)

[00189] Un ensayo de actividad de Quinasa con FGFR3 purificado (Upstate) se lleva a cabo en un volumen final de 10 μL que contiene 0.25 $\mu\text{g/mL}$ de buffer de enzima quinasa (30 mM Tris-HCl pH7.5, 15 mM MgCl_2 , 4.5 mM MnCl_2 , 15 μM Na_3VO_4 y 50 $\mu\text{g/mL}$ BSA), y sustratos (5 $\mu\text{g/mL}$ biotin-poly-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) y 3 μM ATP). Se preparan dos soluciones: la primera solución de 5 μL contiene la enzima FGFR3 en buffer de quinasa que se dispone en un ProxiPlate® de formato 384 (Perkin-Elmer) seguido de la adición de 50 nL de compuestos disueltos en DMSO, luego se adicionan 5 μL de una segunda solución que contiene el sustrato (poly-EY) y ATP en buffer de quinasa en cada pozo. La reacción es incubada a temperatura ambiente por una hora, se detiene por adición 10 μL de HTRF de una mezcla de detección, que contiene 30 mM Tris-HCl pH7.5, 0.5 M KF, 50 mM ETDA, 0.2 mg/mL BSA, 15 $\mu\text{g/mL}$ streptavidin-XL665 (CIS-US, Inc.) y 150 ng/mL de anticuerpo antifosfotirosina criptato (CIS-US, Inc.). Luego de una hora de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción streptavidina-biotina, las señales de fluorescencia resueltas en el tiempo se leen en un Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los IC_{50} se calculan por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones (diluciones 1:3 de 50 μM a 0.28 nM). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen un IC_{50} en el rango de 10 nM a 2 μM .

FGFR3 (Ensayo celular)

[00190] Los compuestos de la invención se ensayan para evaluar su habilidad para inhibir células de proliferación transformadas Ba/F3-TEL-FGFR3, dependientes de la actividad de quinasa FGFR3. Las células Ba/F3-TEL-FGFR3 se cultivan en suspensión 800,000 células/mL, con suplemento de RPMI 1640 con 10% de suero bovino fetal como medio de cultivo. Las células se disponen en una placa de formato de 384-pozos a 5000

216

cell/pozo en 50 μ L medio de cultivo. Los compuestos de la invención se disuelven y se diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO). Doce puntos de dilución serial 1:3 se preparan en DMSO para crear un gradiente de concentración en el rango típico de 10 mM a 0.05 μ M. Se adicionan células con 50 nL de compuestos diluidos y se incuban por 48 horas en el incubador de cultivos celulares. Para monitorear el ambiente reductor creado por la proliferación celular puede usarse un AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), se adicionan células a una concentración final de 10%. Luego de cuatro horas adicionales de incubación en un incubador celular a 37 °C, se cuantifican las señales fluorescentes en el AlamarBlue® (excitación a 530 nm, emisión a 580 nm) en un Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores IC₅₀ se calculan por regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones.

FLT3 y PDGFR β (Ensayo Celular)

[00191] Los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad celular de FLT3 y PDGFR β se llevan a cabo utilizando métodos idénticos a los que se han descrito anteriormente para la actividad celular FGFR3, excepto que en lugar de utilizar Ba/F3-TEL-FGFR3, Ba/F3-FLT3- ITD y Ba/F3-Tel-PDGFR β se utilizan, respectivamente.

b-Raf – Ensayo enzimático

[00192] Los compuestos de la invención se prueban para evaluar su habilidad para inhibir la actividad de b-Raf. El ensayo es llevado a cabo en placas MaxiSorp 384-pozos (NUNC) con paredes negras y fondo claro. El sustrato, I κ B α es diluido en DPBS (1:750) y se adiciona 15 μ L en cada pozo. Los placas se incuban a 4 °C durante la noche y se lavan tres veces con TBST (25 mM Tris, pH 8.0, 150 mM NaCl y 0.05% Tween-20) usando el lavador de placas EMBLA. Las placas se bloquean por Superblock (15 μ L/pozo) por 3 horas a temperatura ambiente, lavado tres veces con TBST y pat-dried. Se adiciona un buffer de ensayo que contiene 20 μ M ATP (10 μ L) en cada pozo, seguido de 100nL o 500nL de compuesto. Se diluye B-Raf en el buffer de ensayo (1 μ L into 25 μ L) y 10 μ L de b-Raf diluido se adiciona en cada pozo (0.4 μ g/pozo). Las placas se incuban a temperatura ambiente por 2.5 horas. La reacción de quinasas se detiene por lavado de las placas seis veces con TBST. Se diluye el anticuerpo Phosph-I κ B α (Ser32/36) en Superblock (1:10,000) y se adiciona 15 μ L en cada pozo. Las placas se incuban a 4 °C durante la noche y se lava

217

seis veces con TBST. Se adiciona IgG AP-conjugada cabra-anti-ratón diluido en Superblock (1:1,500) y 15µL en cada pozo. Las placas se incuban a temperatura ambiente por 1 hora y se lavan seis veces con TBST. Se adiciona 15µL de sustrato Attophos AP fluorescente (Promega) en cada pozo y las placas se incuban a temperatura ambiente por 15 minutos. Las placas se leen en Acquest o Analyst GT usando un Programa de Intensidad Fluorescente (Excitación 455 nm, Emisión 580 nm).

b-Raf – Ensayo celular

[00193] Los compuestos de la invención se ensayan en células A375 para evaluar su habilidad de inhibir la fosforilación de MEK. La línea celular A375 (ATCC) se deriva de un melanoma humano de un paciente que tiene una mutación V599E en el gen B-Raf. Los niveles de MEK fosforilada se incrementan debido a la mutación de B-Raf. Se incuban Células A375 sub-confluentes a confluentes con compuestos por 2 horas a 37 °C en medio libre de suero. Las células luego se lavan una vez con PBS frío y un lisado con buffer de lisis que contiene 1% Triton X100. Luego de centrifugación, los supernadantes se someten a SDS-PAGE, y luego se transfieren a membranas de nitrocelulosa. Las membranas luego se someten a western blotting con anticuerpo anti-fosfo-MEK (ser217/221) (Cell Signaling). La cantidad de MEK fosforilado se monitorea por la densidad de las bandas de fosfo-MEK en las membranas de nitrocelulosa.

Upstate QuinasaProfiler™ – Ensayo de union por filtro enzimático

[00194] Los compuestos se ensayan para evaluar su habilidad de inhibir miembros individuales del panel de quinasa. Los compuestos se evalúan en duplicados a una concentración final 10 µM siguiendo este protocolo genérico. Hay que notar que la composición del buffer de quinasa y el sustrato varía por las diferentes quinasas incluidas en el panel “Upstate QuinasaProfiler™”. El buffer de quinasa es (2.5µL, 10x - que contiene MnCl₂ cuando se requiera), quinasa activa (0.001-0.01 Unidades; 2.5µL), péptido específico o Poly(Glu4-Tyr) (5-500µM o .01mg/ml) en buffer de quinasa y se mezcla el buffer de quinasa (50µM; 5µL) en un tubo de ensayo en hielo. Se adiciona una mezcla Mg/ATP (10µL; 67.5 (or 33.75) mM MgCl₂, 450 (or 225) µM ATP y 1 µCi/µl [γ-³²P]-ATP (3000Ci/mmol)) y la reacción se incubaba a aproximadamente 30°C por aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se distribuye en puntos en papel cuadriculado (20µL) en

218

2cm x 2cm P81 (fosfocelulosa, para sustratos peptídicos positivamente cargados) o Whatman No. 1 (para sustrato peptídico Poly (Glu4-Tyr)). Los cuadros de ensayo se lavan cuatro veces, por cinco minutos cada uno, con 0.75% ácido fosfórico y se lava una vez con acetona por cinco minutos. Los cuadros de ensayo se transfieren a un vial de centello, se adicionan 5 ml del cocktail de centello y la incorporación de ^{32}P (cpm) al sustrato peptídico se cuantifica con un contador de centellos Beckman. El porcentaje de inhibición se calcula para cada reacción.

Ensayo antimalárico usando SYBR green I

[00195] Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse para medir su capacidad de inhibir la proliferación de parasitemia en globulos rojos infectados. La proliferación se cuantifica por adición del tinte SYBR Green I (Invitrogen)® que tiene una alta afinidad ADN de doble hebra.

[00196] Para el screening de medicamentos, se dispensa 20µL de medio de screening, que contiene suero no humano, en tres placas de ensayo. Se transfieren 50nL de cada uno de los compuestos de la invención, incluyendo controles antimaláricos (cloroquina y artemesinina), a las placas de ensayo. Se transfieren 50nL de DMSO a la línea base y las placas de control. Luego, se dispensan 30µL de una suspensión de globulos rojos infectados con *P. falciparum* en el medio de screening a las placas de ensayo y a la línea base de control de tal manera que el hematocrito final es de 2.5% con una parasitemia final de 3%. Se dispensan globulos rojos no infectados en la placa de control de base de tal manera que hematocrito final es 2.5%. Las placas se disponen en un incubador a 37 °C por 72 horas con una mezcla gaseosa de 93% de N₂, 4% CO₂, y 3% O₂. 10µL de una solución 10X de SYBR Green I® se dispensa en las placas. Las placas se sellan y se ponen en un congelador a -80°C durante la noche para el lisado de los globulos rojos. Las placas se sacan y se dejan a temperatura ambiente durante la noche para una tención óptima. La intensidad fluorescente se mide (excitación 497 nm, emisión 520 nm) usando el sistema Acquest (Molecular Devices). El porcentaje de inhibición se calcula para cada compuesto.

29

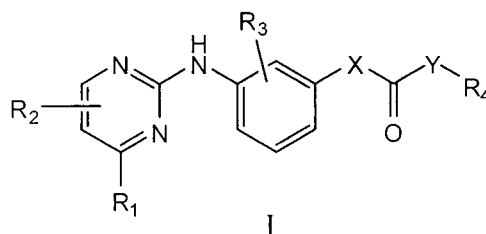
[00197] Los compuestos de Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* descritas en la presente solicitud.

[00198] Se entiende que los ejemplos y las modalidades que se describen en este documento son sólo para fines ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios en la luz de ello se sugiere a las personas capacitadas en la técnica y se incluirán en el espíritu y alcance de esta solicitud y ámbito de aplicación de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, las patentes y solicitudes de patente citados en este documento se incorporan por referencia a todos los efectos.

270

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula I:



en donde

X se selecciona de un enlace y NH;

Y se selecciona de un enlace y NH;

R₁ se selecciona de ciclohexil, piridinil, quinolinil, isoquinolinil y fenil; donde dicho ciclohexil, piridinil, quinolinil, isoquinolinil o fenil de R₁ puede estar opcionalmente sustituido con 1 un 3 radicales independientemente seleccionado de halo, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil, halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} y heterociclil; donde X₁ es independientemente seleccionado de un enlace y C₁₋₄alquilenos; y R_{5a} y R_{5b} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil y halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi;

R₂ se selecciona de halo, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil y halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi;

R₃ se selecciona de halo, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil y halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi;

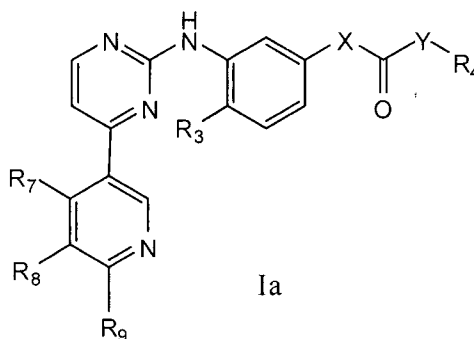
R₄ es heteroaril sustituido con 1 un 3 radicales independientemente seleccionado de halo, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil, halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alquil, heteroaril, heterociclil, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ y -X₁OX₁OR₅; donde cada X₁ es independientemente seleccionado de un enlace y C₁₋₄alquilenos; X₂ es C₁₋₄alquilenos; y cada R₅ es independientemente seleccionado de hidrógeno,

221

C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenal, C₃₋₁₂cicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alquil, heteroaril-C₀₋₄alquil y heterociclil;

donde dicho aril, cicloalquil, heteroaril o heterociclil sustituyentes de R₄ puede opcionalmente estar adicionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionado de halo, hidroxil, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil, halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ y -L-R₆; donde L se selecciona de un enlace y C₁₋₄alquilenil; y R₆ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆alquil y heterociclil; con la condición que R₄ no es piridin-3-il sustituido por un radical trifluorometil; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 de Fórmula Ia:



en donde:

X se selecciona de un enlace y NH;

Y se selecciona de un enlace y NH; donde alguno de X o Y, pero no ambos, es un enlace;

R₃ se selecciona de halo, metil, metoxi, trifluorometil y trifluorometoxi;

R₄ es heteroaril sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido, C₁₋₆alcoxi-halo-sustituido, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alquil, heteroaril, heterociclil, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ y -X₁OX₁OR₅; donde cada X₁ es independientemente seleccionado de un enlace y C₁₋₄alquilenil; X₂ es C₁₋₄alquilenil; y cada R₅ es independientemente seleccionado de hidrógeno,

22

C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₃₋₁₂cicloalquil, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alquil, heteroaril-C₀₋₄alquil y heterociclil;

donde dichos sustituyentes aril, cicloalquil, heteroaril o heterociclil de R₄ puede opcionalmente estar adicionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, hidroxil, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido, C₁₋₆alcoxi-halo-sustituido, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ y -L-R₆; donde L se selecciona de un enlace y C₁₋₄alquilenil; y R₆ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆alquil y heterociclil;

R₇ es hidrógeno;

R₈ se selecciona de hidrógeno, halo, metoxil, amino, difluormetoxil, trifluormetil, pirrolidinil, morfolino, 2-metil-morfolino, 2,6-dimetil-morfolino, ciano, -NR_{5a}R_{5b} y metil; o R₇ y R₈ junto con los átomos de carbono donde R₇ y R₈ están unidos forman un fenil; donde R_{5a} y R_{5b} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil y halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi;

R₉ se selecciona de hidrógeno, morfolino, halo, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquil-halo-sustituido, C₁₋₆alcoxi-halo-sustituido, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} y heterociclil; donde X₁ es independientemente seleccionado de un enlace y C₁₋₄alquilenil; y R_{5a} y R_{5b} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, halo-sustituido-C₁₋₆alquil y halo-sustituido-C₁₋₆alcoxi.

3. El compuesto de la Reivindicación 2 en donde: R₃ es metil; y R₄ es pirazolil, piridinil, indolil, indolin-2-il, thienil, tiazolil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, furanil, benzo[b]furanil, 1,3,4-thiadiazolil, benzo[b]thiofenil, pirrolil, 1H-indazolil, imidazo[1,2-a]piridin-3-il, oxazolil, benzo[d]tiazol-6-il, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il, quinolinil, 1H-indolil, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il y 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinil;

donde dicho heteroarilo de R₄ es sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionado de halo, hidroxil, ciano, metil, amino, fenil, hidroxietil(metil)amino, piperidinil, trifluormetil, 2-metilaliloxil, ciclopropil-metil(propil)amino-metil, trifluormetoxil, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il, amino-carbonyl-metil(etil)amino-

223

metil, piridinil-metil(etil)-amino-metil, isopropil(etil)-amino-metil, propil(etil)-amino-metil, morfolino, butil(metil)amino-metil, isobutil(metil)amino-metil, bencil(etil)amino-metil, piridinil, pirrolidinil, azepanil, hidroxipropilo, etil, metoxi, metilcarbónil, etoxi, propilo, t-butil, benzil, propil, isopropilo, isopropil, dietilamino-sulfonil, metil-sulfonil, isopropil-sulfonil, dietil-amino-metil, trifluoretotoxi, piperidinil, isoquinolinil, (hidroxietil)(metil)amino, difluoretotoxi, ciclopropil, ciclopropil-metoxi y tetrahidrofuranil-oxi;

donde dicho aril, cicloalquil, heteroaril o heterociclil sustituyentes de R₄ puede opcionalmente estar adicionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, metil, pirrolidinil-metil, trifluormetil, hidroximetil, hidroxil y ciano.

4. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde R₉ se selecciona de hidrógeno y dimetil-amino-propilo.

5. El compuesto de la Reivindicación 4 seleccionado de: N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-5-(trifluormetil)-2-metiloxazol-4-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-2-morfolinopiridina-4-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-6-metoxipiridina-3-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-6-metoxipiridina-3-carboxamida; N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-(3-(4-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-(3-(4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida; 2-(2,2-difluoretotoxi)-N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)piridina-4-carboxamida; 6-(2,2,2-trifluoretotoxi)-N-(3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)piridina-3-carboxamida; 3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4-metilbenzamida; y N-(3-(4-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de la Reivindicación 6, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración parenteral.
8. La composición farmacéutica de la Reivindicación 6, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es suministrado por administración oral.
9. Un método para modular la actividad de quinasa, que comprende administrar a un sistema o a un sujeto que necesita de este tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de la misma, así modulando dicha actividad quinasa.
10. El método de la Reivindicación 9, en donde dicha quinasa se selecciona de c-kit, Abl, Lyn, MAPK14 (p38delta), PDGFR α , PDGFR β , ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, LCK, PDGF-R, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 y TrkB, o una combinación de las mismas.
11. El método de la Reivindicación 9, en donde dicha quinasa es un receptor c-kit quinasa.
12. El método de la Reivindicación 11, en donde el compuesto de la Reivindicación 1 contacta directamente el receptor quinasa c-kit, PDGFR α y/o PADGR β .
13. El método de la Reivindicación 12, en donde el contacto ocurre in vitro o en vivo.

223

14. Un método para tratar una enfermedad o condición donde el modulador de actividad quinasa puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades o condiciones que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, y opcionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente.

15. El método de la Reivindicación 14, en donde dicha quinasa se selecciona de los receptores quinasa c-kit, PDGFR α y PADGR β .

16. El método de la Reivindicación 14, donde the segundo agente es un broncodilatador, un agente anti-inflamatorio, un antagonista leukotrieno, o un bloqueador de IgE.

17. El método de la Reivindicación 14, donde el compuesto de la Reivindicación 1 es administrado primero a, simultaneamente con, o luego del segundo agente.

18. El método de Reivindicación 14, donde dichas enfermedades o condiciones es un desórden neoplástico, un desórden alérgico, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una enfermedad de rechazo de injertos, enfermedades relacionadas con un Plasmodium, enfermedades asociadas a mastocitos, un síndrome metabólico, un desorden relacionado con el SNC, un trastorno neurodegenerativo, un estado de dolor, un desorden de abuso de sustancias, una enfermedad de prión, un cancer, una enfermedad del corazón, una enfermedad fibrótica, la hipertensión arterial idiopática (IPAH), o hipertensión pulmonar primaria (HPP).

19. El método de la Reivindicación 18, en donde la enfermedad neoplásicas es mastocitosis, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda,

síndrome mielodiplástico, leucemia mieloide crónica, carcinoma colorrectal, carcinoma gástrico, cáncer testicular, glioblastoma o astrocitoma.

20. El método de la Reivindicación 18, en donde el trastorno alérgico es asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea, inflamación de la piel picadura de insecto, o la infestación de parásitos chupadores de sangre.

21. El método de la Reivindicación 18, en donde la enfermedad inflamatoria es la artritis reumatoide, la conjuntivitis, la espondilitis reumatoide, osteoartritis o artritis gotosa.

22. El método de la Reivindicación 18, en donde los desórdenes autoinmunes son esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, poliartritis, local o sistémica esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide eritematoso, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, nodular Panarteritis, enteropatía autoinmune o glomerulonefritis proliferativa.

23. El método de la Reivindicación 18, en donde el rechazo de injertos son episodios de rechazo de trasplante de órganos.

24. El método de la Reivindicación 18, en donde el trasplante de órganos es como el trasplante renal, trasplante de páncreas, trasplante hepático, el trasplante de corazón, trasplante de pulmón, o el trasplante de médula ósea.

25. El método de la Reivindicación 18, en donde el síndrome metabólico es diabetes tipo I, diabetes tipo II, u obesidad.

26. El método de la Reivindicación 18, en donde el trastorno relacionados con el SNC es depresión, el trastorno distímico, trastorno ciclotímico, anorexia, bulimia, síndrome

227

premenstrual, síndrome de post-menopausia, lentitud mental, la pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación, auto-censura y disminución de la libido, un trastorno de ansiedad, un trastorno psiquiátrico o de la esquizofrenia.

27. El método de la Reivindicación 18, en donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, las enfermedades priónicas, Enfermedad de neurona motora (MND), o la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

28. El método de la Reivindicación 18, en donde las condiciones de dolor son un dolor agudo, dolor postoperatorio, el dolor crónico, el dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor neuropático o el síndrome de dolor psicógeno.

29. El método de la Reivindicación 18, en donde los trastornos por uso de sustancias son una adicción a las drogas, el abuso de drogas, la habituación de drogas, la drogodependencia, síndrome de abstinencia o sobredosis.

30. El método de la Reivindicación 18, en donde el cáncer es melanoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), el cáncer de pulmón de células pequeñas, o de otros tumores sólidos.

31. El método de la Reivindicación 18, en donde la enfermedad fibrótica puede ser hepatitis C (HCV), la fibrosis del hígado, steatohepatitis no alcohólica (NASH), la cirrosis en el hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, o la fibrosis de médula ósea.

32. El método de la Reivindicación 18, en donde la enfermedad relacionada con el Plasmodium es malaria.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/083543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D403/12 C07D405/14 C07D407/14 C07D413/14
C07D417/14 C07D471/04 A61K31/506 A61P33/06 A61P25/00
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, BEILSTEIN 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.
P, X	WO 2007/018325 A (IL YANG PHARM CO LTD [KR]; KIM DONG-YEON [KR]; CHO DAE-JIN [KR]; LEE G) 15 February 2007 (2007-02-15) example 7	2
X	WO 2006/027795 A (NATCO PHARMA LTD [IN]; KOMPILLA AMALA KISHAN [IN]; ADIBHATLA KALI SATY) 16 March 2006 (2006-03-16) examples 7-11	2
X	WO 2006/081034 A (DECIPHERA PHARMACEUTICALS LLC [US]; FLYNN DANIEL L [US]; PETILLO PETER) 3 August 2006 (2006-08-03) page 14	2
	----- -/--	

☒ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 2008

Date of mailing of the international search report

26/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, Raffaella

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/083543

229

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/071940 A (DECIPHERA PHARMACEUTICALS LLC [US]; FLYNN DANIEL L [US]; PETILLO PETER) 6 July 2006 (2006-07-06) examples 21,22,153,171 -----	2
X	WO 2004/005281 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BREITENSTEIN WERNER [CH];) 15 January 2004 (2004-01-15) examples 6,58 -----	2
X	WO 2004/029038 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MANLEY PAUL WILLIAM [CH];) 8 April 2004 (2004-04-08) claims -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/083543

230

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 9-32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out; specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/083543

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007018325	A	15-02-2007	AU 2005335298 A1	15-02-2007
WO 2006027795	A	16-03-2006	AU 2005281299 A1	16-03-2006
			CA 2591321 A1	16-03-2006
			CN 101068805 A	07-11-2007
			EP 1786799 A1	23-05-2007
			HR 20070146 A2	31-08-2007
			KR 20070106681 A	05-11-2007
			US 2007232633 A1	04-10-2007
WO 2006081034	A	03-08-2006	AU 2005325676 A1	03-08-2006
			CA 2592116 A1	03-08-2006
			EP 1836173 A2	26-09-2007
WO 2006071940	A	06-07-2006	AU 2005321946 A1	06-07-2006
			CA 2592118 A1	06-07-2006
			EP 1835934 A2	26-09-2007
WO 2004005281	A	15-01-2004	AU 2003249962 A1	23-01-2004
			BR PI0312464 A	03-05-2005
			CA 2491632 A1	15-01-2004
			CN 1675195 A	28-09-2005
			EP 1532138 A1	25-05-2005
			JP 2005533827 T	10-11-2005
			KR 20060126847 A	08-12-2006
			MX PA05000328 A	31-03-2005
			NZ 537396 A	30-11-2006
			US 2006167015 A1	27-07-2006
			US 2007093506 A1	26-04-2007
WO 2004029038	A	08-04-2004	AT 369355 T	15-08-2007
			AU 2003270277 A1	19-04-2004
			BR 0314797 A	26-07-2005
			CA 2499822 A1	08-04-2004
			CN 1684951 A	19-10-2005
			DK 1546127 T3	10-12-2007
			EP 1546127 A1	29-06-2005
			ES 2288615 T3	16-01-2008
			HK 1080459 A1	15-02-2008
			JP 2006508064 T	09-03-2006
			KR 20050047128 A	19-05-2005
			KR 20070098940 A	05-10-2007
			MX PA05003253 A	08-06-2005
			US 2006142577 A1	29-06-2006
			ZA 200502304 A	26-04-2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-044589- -00000-0000

Fecha: 2009-05-04 16:36:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 231

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◇ Descripción de la invención [X]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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 []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Mayo - 4-9

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
IRM LLC
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 44589
	Solicitud internacional	PCT/US2007/083543
	Fecha inicio fase nacional	03/06/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	6771

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

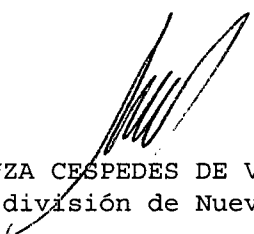
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

234

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 44589



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 11 2 JUN. 2009
adpall

235

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

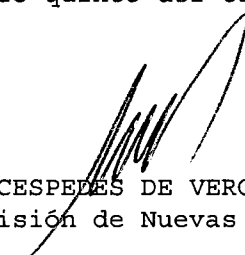
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
IRM LLC
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 44589
	Solicitud internacional	PCT/US2007/083543
	Fecha inicio fase nacional	03/06/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	6772

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 JUN. 2009
adpall