SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

**DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

**División de Nuevas Creaciones**

PCT

SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 06-54455

54. **TITULO** DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE RECEPTOR TIROSINA CINASAS

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 31/506, 31/4155; A 61 P 35/00.

71. **SOLICITANTE** ASTRAZENECA AB

**DOMICILIO** SODERTALJE, SUECIA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 2006-06-06.

SS

1

PETITORI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-054455- -00000-0000
Fec: 2006-06-06 16:23:50 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 362

AS: 101.170

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Rad: 06-054455- -00000-0000
Fec: 2006-06-06 16:23:50 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 362

# FORMULARIO ÚNICO SOLICITUD DE PATENTE

## PCT

## ENTRADA EN FASE NACIONAL 17/06/06

**1 SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

| | | |
|---|---|---|
| **2 SOLICITANTE (71)** | Nombre: **ASTRAZENECA AB**<br>Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia<br>Nacionalidad o Domicilio: Suecia<br>Lugar de Constitución: Suecia<br>Teléfono: Fax:<br>E-mail | **IDENTIFICACION**<br>C.C. ☐ NIT ☐<br>C.E. ☐ Otro ☐<br>Cual____<br>Número _____ |
| **3 REPRESENTANTE O APODERADO** | Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**<br>Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9<br>Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700<br>E-mail: | **IDENTIFICACION**<br>C C. ☒ NIT ☐<br>C.E. ☐ Otro ☐<br>Cual____<br>Número 80.410.337 TP 57492 |
| **4 INVENTOR (ES) (72)** | Nombre: Michael Howard BLOCK, Yongxin HAN, John Anthony JOSEY, John W LEE, David SCOTT, Bin WANG, Haixia WANG, Tao WANG, Dingwei YU<br>Dirección: AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US), Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US), Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US), AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US); AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US), Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US), AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US), AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US), AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US), (Respectivamente)<br>Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América (Respectivamente) | |

**5 PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/004784 Fecha 15-11-2004

Publicación Internacional No. WO 2005/049033 A1 Fecha 02-06-2005

**Título (54):** DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE RECEPTOR TIROSINA CINASAS

**7 Clasificación Internacional (51)** A 61 K 31/506, 31/4155, A61P35/00

| **8 Prioridad** SI ☒ NO ☐ | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|---|
| | US | 17-11-2003 | 60/520,581 |
| | US | 25-03-2004 | 60/556,213 |

**9 Comprobante de pago No.** 06-33,600 **Fecha** 06-06-2006

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

**10** **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $463.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso **Fotocopia Autenticada**
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [x] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [x] Otros: Tarjeta de Propietarios

**11** **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

**12** Solicito la concesión de la patente,

**NOMBRE:** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

**FIRMA:** Juan Pablo Cadena

C.C 80.410.337 de Usaquén T.P 57492 del C.S.J.

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-054455- -00000-0000
Fec: 2006-06-06 16:23:50 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 362

Rad: 06-054455- -00000-0000
Fec: 2006-05-06 16:23:50 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios 362

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,600
FECHA : MAYO 5 DE 2006

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

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 44793127 | 05/05/2006 | 34,500,000.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 463.000.00 |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

AS 101170

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 June 2005 (02.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/049033 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/506, C07D 403/12, 409/14, 495/04, 487/04, 471/04, 401/14, 417/04, 403/14, A61P 35/00

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/004784

(22) International Filing Date:
15 November 2004 (15 11.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/520,581 17 November 2003 (17 11.2003) US
60/556,213 25 March 2004 (25 03 2004) US

(71) Applicant *(for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only)*: ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB], 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BLOCK, Michael, Howard [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) HAN, Yongxin [CN/US], Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US) JOSEY, John Anthony [US/US]; Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US) LEE, John W [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) SCOTT, David [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) WANG, Bin [CN/US], Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US) WANG, Haixia [CN/US], AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) WANG, Tao [CN/US], AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) YU, Dingwei [CN/US], AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US)

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

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

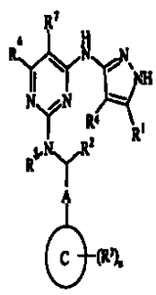
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,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

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*

*[Continued on next page]*

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF RECEPTOR TYROSYNE KINASES

(57) Abstract: Compounds of formula (I)' and their use in the inhibition of Trk activity are described



(I)

WO 2005/049033 A1

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

# PYRAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF RECEPTOR TYROSINE KINASES

## Field of the invention

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

## Background of the invention

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

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

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

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

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

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

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

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

## Summary of the invention

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

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

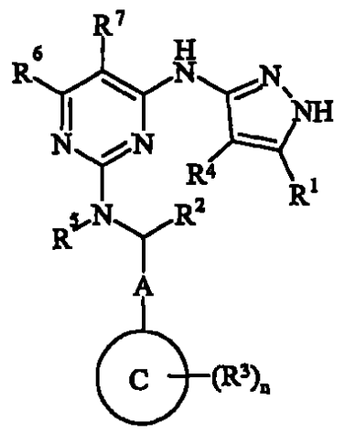
The properties of the compounds claimed in this invention are expected to be of value in the treatment of disease states associated with cell proliferation such as cancers (solid

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

Furthermore, the compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the invention are expected to be of value in the treatment or prophylaxis of cancers selected from oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, ewings tumour, neuroblastoma, kaposis sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC), and small cell lung cancer (SCLC), gastric cancer, head and neck cancer, renal cancer, lymphoma and leukaemia; particularly ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer and lung cancer - NSCLC and SCLC; more particularly prostate cancer; and more particularly hormone refractory prostate cancer.

**Detailed description of the invention**

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



(I)

wherein:

A is a direct bond or $C_{1-2}$alkylene; wherein said $C_{1-2}$alkylene may be optionally substituted by one or more $R^{22}$;

Ring C is carbocyclyl or heterocyclyl;

$R^1$ and $R^4$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl,

*N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^1$ and $R^4$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^8$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^9$;

$R^2$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{11}$;

$R^3$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^3$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{12}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{13}$;

$R^5$ is hydrogen or optionally substituted $C_{1-6}$alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted

on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); wherein the double bonds of the resulting bicyclic ring may be further delocalised across the whole of the bicyclic ring; and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$;

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

$R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ and $R^{22}$ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ and $R^{22}$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ and $R^{20}$ are independently selected from $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein $R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ and $R^{20}$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by on or more $R^{21}$;

$R^{19}$ and $R^{21}$ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{19}$ and $R^{21}$ independently of each other may be optionally

substituted on carbon by one or more $R^{23}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$;

$R^{23}$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; and

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that said compound is not:

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^2$-[1-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^2$-[1-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

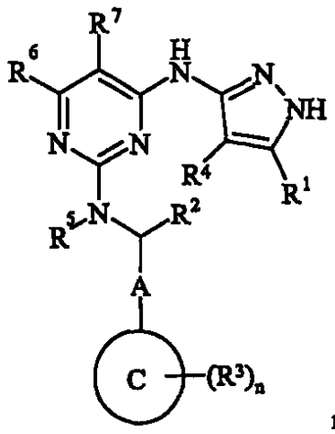
5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine; or

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine.

In a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (Ia) wherein:



n = 0, 1, 2 or 3

(Ia)

wherein:

A is a valence bond or $C_{1-2}$ alkyl;

C is a $C_{5-9}$aryl, $C_{5-9}$heteroaryl, or $C_{5-9}$cycloalkyl ring;

$R^1$ and $R^4$ are H, optionally substituted $C_{1-6}$alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, or optionally substituted heterocycloalkyl;

$R^2$ is optionally substituted $C_{1-6}$alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted $C_{1-6}$ether, optionally substituted $C_{1-6}$amine; optionally substituted, optionally substituted $C_{1-6}$ester, or optionally substituted $C_{1-6}$amide or $R^2$ and C in combination form a fused 9 or 10 membered aryl optionally substituted with $R^8$;

$R^3$ is H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $NH_2$, $NO_2$, OH, $OCF_3$, $C_{1-6}$alkyl, $OC_{1-6}$alkyl, $SC_{1-6}$alkyl, Nalkyl, $SO_2NH_2$, C(=O)Oalkyl;

$R^5$ is H or optionally substituted $C_{1-6}$alkyl;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from: H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, CN, $NH_2$, $NO_2$, OH, $CH_2OH$, $OCF_3$, $C_{1-6}$alkyl, $OC_{1-6}$ alkyl, $SC_{1-6}$ alkyl, $SO_2NH_2$, $C(=O)OC_{1-6}$alkyl, $C_{5-6}$aryl $C_5$-$C_7$heterocyclyl or $R^6$ and $R^7$ in combination form an optionally substituted fused 5 or 6-membered aryl or heteroaromatic ring, said heteroaromatic ring having at least one nitrogen, oxygen or sulfur atoms, but no more than 2 oxygen atoms or 2 sulfur atoms or 1 oxygen and 1 sulfur atom or two nitrogen atoms wherein such fused ring is optionally substituted with $R^8$;

$R^8$ is H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, CN, $NH_2$, $NO_2$, OH, $CH_2OH$, $OCF_3$, $C_{1-6}$alkyl, $OC_{1-6}$ alkyl, $SC_{1-6}$ alkyl, $SO_2NH_2$, $C(=O)OC_{1-6}$alkyl, $C_{5-6}$aryl, $C_5$-$C_7$ heterocyclyl, optionally substituted $C_{1-6}$alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted $C_{1-6}$ether, optionally

substituted $C_{1-6}$amine; optionally substituted, optionally substituted $C_{1-6}$ester, or optionally substituted $C_{1-6}$amide.

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

A is a direct bond or $C_{1-2}$alkylene; wherein said $C_{1-2}$alkylene may be optionally substituted by one or more $R^{22}$;

Ring C is carbocyclyl or heterocyclyl;

$R^1$ and $R^4$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^1$ and $R^4$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^8$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^9$;

$R^2$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{11}$;

$R^3$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^3$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{12}$; and wherein if said

heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{13}$;

$R^5$ is hydrogen or optionally substituted $C_{1-6}$alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$;

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

$R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ and $R^{22}$ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ and $R^{22}$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ and $R^{20}$ are independently selected from $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein

$R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ and $R^{20}$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by on or more $R^{21}$;

$R^{19}$ and $R^{21}$ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{19}$ and $R^{21}$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{23}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$;

$R^{23}$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; and

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that said compound is not:

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^2$-[1-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^2$-[1-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine; or 5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine.

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

A is a direct bond.

A is $C_{1-2}$alkylene.

A is $C_{1-2}$alkylene optionally substituted by one or more $R^{22}$.

Ring C is carbocyclyl.

Ring C is heterocyclyl.

Ring C is phenyl or thienyl.

Ring C is phenyl.

Ring C is thienyl.

Ring C is thienyl, pyridyl, thiazolyl.

Ring C is thien-2-yl, pyrid-2-yl, thiazol-2-yl.

Ring C is phenyl or thien-2-yl.

Ring C is phenyl, thienyl, pyridyl, thiazolyl.

Ring C is phenyl, thien-2-yl, pyrid-2-yl, thiazol-2-yl.

Ring C is not pyridyl or isoxazolyl.

Ring C is not pyrid-2-yl, pyrid-3-yl or isoxazol-5-yl.

Ring C and $(R^3)_n$ together are 4-fluorophenyl.

$R^1$ is selected from hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 or carbocyclyl; wherein $R^1$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^8$; wherein

$R^8$ is selected from halo or carbocyclyl.

$R^1$ is selected from hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 or carbocyclyl.

$R^1$ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, *t*-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, sec-butoxy, dimethylamino, methylthio or cyclopropyl; wherein

$R^8$ is selected from fluoro, cyclopropyl or phenyl.

$R^1$ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, t-butyl, methoxy, ethoxy, dimethylamino, methylthio or cyclopropyl.

$R^1$ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, *t*-butyl, trifluoromethyl, cyclopropylmethyl, benzyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, sec-butoxy, dimethylamino, methylthio or cyclopropyl.

$R^1$ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, t-butyl, methoxy, dimethylamino, methylthio or cyclopropyl.

$R^1$ is cyclopropyl.

$R^4$ is hydrogen.

$R^2$ is selected from $C_{1-6}$alkyl.

$R^2$ is selected from methyl, ethyl or isopropyl.

$R^2$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$.

$R^2$ is selected from methyl, ethyl or isopropyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$.

$R^2$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$;

$R^{10}$ is selected from halo, hydroxy, carboxy, amino, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl or heterocyclyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{19}$ is selected from hydroxy or $C_{1-6}$alkoxy;

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl.

$R^2$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$; wherein

$R^{10}$ is selected from hydroxy, carboxy, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino or heterocyclyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; and

$R^{19}$ is selected from hydroxy or $C_{1-6}$alkoxy.

$R^2$ is selected from methyl, ethyl or isopropyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$;

$R^{10}$ is selected from fluoro, hydroxy, carboxy, amino, methoxy, dimethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, pyrrolidin-1-yl, piperazinyl or morpholino; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said piperazinyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{19}$ is selected from hydroxy or methoxy;

$R^{20}$ is selected from methyl.

$R^2$ is selected from methyl, ethyl or isopropyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$; wherein

$R^{10}$ is selected from hydroxy, carboxy, methoxy, *N*-methyl-*N*-ethylamino, diethylamino, pyrrolidinyl, piperazinyl or morpholinyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{20}$;

$R^{20}$ is selected from methyl; and

$R^{19}$ is selected from hydroxy or methoxy.

$R^2$ is selected from methyl, ethyl or isopropyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$; wherein

$R^{10}$ is selected from hydroxy, carboxy, methoxy, *N*-methyl-*N*-ethylamino, diethylamino, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl or morpholino; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{20}$;

$R^{20}$ is selected from methyl; and

$R^{19}$ is selected from hydroxy or methoxy.

$R^2$ is selected from methyl, ethyl, trifluoromethyl, hydroxymethyl, carboxymethyl, aminomethyl, methoxymethyl, morpholinomethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-carboxyethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, acetamidomethyl, 2-[*N*-methyl-*N*-(2-methoxyethyl)amino]ethyl, 2-[*N*-methyl-*N*-(2-hydroxyethyl)amino]ethyl, 2-(*N*-methylcarbamoyl)ethyl, 2-[*N*-(2-hydroxyethyl)carbamoyl]ethyl, 2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ethyl, 2-morpholinoethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl or 2-(1-methylpiperazin-4-yl)ethyl, 1-methyl-2-hydroxyethyl.

$R^2$ is selected from methyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$; wherein

$R^{10}$ is selected from hydroxy.

$R^3$ is selected from halo, nitro, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^3$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{12}$; wherein

$R^{12}$ is selected from halo.

$R^3$ is selected from halo, nitro or $C_{1-6}$alkoxy.

$R^3$ is selected from fluoro, nitro, methyl or methoxy; wherein $R^3$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{12}$; wherein

$R^{12}$ is selected from fluoro.

$R^3$ is selected from fluoro, nitro, trifluoromethyl or methoxy.

$R^3$ is selected from fluoro, nitro or methoxy.

$R^3$ is selected from fluoro.

$R^5$ is hydrogen.

$R^5$ is $C_{1-6}$alkyl.

$R^5$ is optionally substituted $C_{1-6}$alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$.

$R^5$ is hydrogen or optionally substituted $C_{1-6}$alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$; wherein

$R^{14}$ is selected from hydroxy.

$R^5$ is hydrogen, methyl or optionally substituted ethyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$; wherein

$R^{14}$ is selected from hydroxy.

$R^5$ is hydrogen or optionally substituted ethyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$; wherein

$R^{14}$ is selected from hydroxy.

$R^5$ is hydrogen, methyl or 2-hydroxyethyl.

$R^5$ is hydrogen or 2-hydroxyethyl.

$R^5$ is hydrogen.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, amino, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted

on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl or $C_{1-6}$alkoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, amino, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, methyl, methylamino, ethylamino, propylamino, *N*-(ethyl)carbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or butoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, amino, methyl, methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, dimethylamino, *N*-methyl-*N*-propylamino, *N*-ethylcarbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, butoxycarbonyl, morpholino, pyrrolidinyl or piperazinyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{16}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethylamino, propylamino, *N*-(ethyl)carbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or

butoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$.

$R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); wherein the double bonds of the resulting bicyclic ring may be further delocalised across the whole of the bicyclic ring; and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$.

$R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$.

$R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$.

$R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form a bicyclic ring selected from quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl; and wherein said bicyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein said 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{18}$.

$R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl; and wherein said quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, amino, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 6 membered carbocyclic ring or a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); wherein the double bonds of the resulting bicyclic ring may be further delocalised across the whole of the bicyclic ring; and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl or $C_{1-6}$alkoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, amino, methyl, methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, dimethylamino, *N*-methyl-*N*-propylamino, *N*-ethylcarbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, butoxycarbonyl, morpholino, pyrrolidinyl or piperazinyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form a bicyclic ring selected from quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl; and wherein said bicyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein said 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-

d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{18}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, methyl, methylamino, ethylamino, propylamino, *N*-(ethyl)carbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or butoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl; and wherein said quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethylamino, propylamino, *N*-(ethyl)carbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or butoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl; and wherein said quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, amino, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 6 membered carbocyclic ring or a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); wherein the double bonds of the resulting bicyclic ring may be further delocalised across the whole of the bicyclic ring; and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein

if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$;

$R^{15}$ is selected from halo, hydroxy, amino, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{17}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{16}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl;

$R^{18}$ is selected from $C_{1-6}$alkanoyl;

$R^{19}$ is selected from halo, hydroxy, $C_{1-6}$alkoxy or heterocyclyl; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$;

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; and

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl or $C_{1-6}$alkoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; wherein

$R^{15}$ is selected from halo, hydroxy, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{17}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl;

$R^{19}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkoxy or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$; and

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, amino, methyl, methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, dimethylamino, *N*-methyl-*N*-propylamino, *N*-ethylcarbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, butoxycarbonyl, morpholino, pyrrolidinyl or piperazinyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form a bicyclic ring selected from quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl; and wherein said bicyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein said 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{18}$;

$R^{15}$ is selected from fluoro, hydroxy, amino, ethoxy, dimethylamino, phenyl, pyrrolidinyl, piperazinyl or morpholino; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{20}$;

$R^{17}$ is selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy, ethoxy or propoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{16}$ is selected from methyl;

$R^{18}$ is selected from acetyl;

$R^{19}$ is selected from fluoro, hydroxy, methoxy, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{24}$;

$R^{20}$ is selected from methyl; and

$R^{24}$ is selected from methyl.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethylamino, propylamino, *N*-(ethyl)carbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or butoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl; and wherein said quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; wherein

$R^{15}$ is selected from fluoro, hydroxy, phenyl, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said piperazinyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{17}$ is selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy or ethoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{20}$ is selected from methyl;

$R^{19}$ is selected from fluoro, methoxy, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; wherein if said piperazinyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$; and

$R^{24}$ is selected from methyl.

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, chloro, bromo or propylamino; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; wherein $R^{15}$ is selected from hydroxy;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form quinazolinyl.

$R^{10}$ is selected from halo, hydroxy, carboxy, amino, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl or heterocyclyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$.

$R^{10}$ is selected from hydroxy, carboxy, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino or heterocyclyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$.

$R^{10}$ is selected from fluoro, hydroxy, carboxy, amino, methoxy, dimethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl,

*N,N*-dimethylcarbamoyl, pyrrolidin-1-yl, piperazinyl or morpholino; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said piperazinyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$.

$R^{10}$ is selected from hydroxy, carboxy, methoxy, *N*-methyl-*N*-ethylamino, diethylamino, pyrrolidinyl, piperazinyl or morpholinyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{20}$.

$R^{10}$ is selected from hydroxy, carboxy, methoxy, *N*-methyl-*N*-ethylamino, diethylamino, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl or morpholino; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{20}$.

$R^{14}$ is selected from hydroxy.

$R^{15}$ is selected from halo, hydroxy, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$.

$R^{15}$ is selected from fluoro, hydroxy, phenyl, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said piperazinyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$.

$R^{17}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$.

$R^{17}$ is selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy or ethoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$.

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl.

$R^{20}$ is selected from methyl.

$R^{19}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkoxy or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$.

$R^{19}$ is selected from fluoro, methoxy, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; wherein if said piperazinyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$.

$R^{19}$ is selected from hydroxy or $C_{1-6}$alkoxy.

$R^{19}$ is selected from hydroxy or methoxy.

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl.

$R^{24}$ is selected from methyl.

n = 0 or 1.

n = 0.

n = 1.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted herein above) wherein:

A is a direct bond;

Ring C is carbocyclyl or heterocyclyl;

$R^1$ is selected from hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 or carbocyclyl; wherein $R^1$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^8$;

$R^2$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$;

$R^3$ is selected from halo, nitro, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^3$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{12}$;

$R^4$ is hydrogen;

$R^5$ is hydrogen or optionally substituted $C_{1-6}$alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, amino, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 6 membered carbocyclic ring or a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); wherein the double bonds of the resulting bicyclic ring may be further delocalised across the whole of the bicyclic ring; and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$;

$R^8$ is selected from halo or carbocyclyl;

$R^{10}$ is selected from halo, hydroxy, carboxy, amino, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl or heterocyclyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{12}$ is selected from halo;

$R^{14}$ is selected from hydroxy;

$R^{15}$ is selected from halo, hydroxy, amino, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{16}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl;

$R^{17}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{18}$ is selected from $C_{1-6}$alkanoyl;

$R^{19}$ is selected from halo, hydroxy, $C_{1-6}$alkoxy or heterocyclyl; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$;

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl;

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; and

n = 0 or 1.

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that said compound is not:

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^2$-[1-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^2$-[1-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine; or

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted herein above) wherein:

A is a direct bond;

Ring C is carbocyclyl or heterocyclyl;

$R^1$ is selected from hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 or carbocyclyl;

$R^2$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$;

$R^3$ is selected from halo, nitro or $C_{1-6}$alkoxy;

$R^4$ is hydrogen;

$R^5$ is hydrogen or optionally substituted $C_{1-6}$alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl or $C_{1-6}$alkoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$;

$R^{10}$ is selected from hydroxy, carboxy, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino or heterocyclyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more hydroxy or $C_{1-6}$alkoxy; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{14}$ is selected from hydroxy;

$R^{15}$ is selected from halo, hydroxy, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{17}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; wherein $R^{19}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkoxy or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$;

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl;

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; and

n = 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that said compound is not:

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine; or

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted herein above) wherein:

A is a direct bond;

Ring C is phenyl, thienyl, pyridyl, thiazolyl;

$R^1$ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, *t*-butyl, trifluoromethyl, cyclopropylmethyl, benzyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, sec-butoxy, dimethylamino, methylthio or cyclopropyl;

$R^2$ is selected from methyl, ethyl, trifluoromethyl, hydroxymethyl, carboxymethyl, aminomethyl, methoxymethyl, morpholinomethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-carboxyethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, acetamidomethyl, 2-[*N*-methyl-*N*-(2-methoxyethyl)amino]ethyl, 2-[*N*-methyl-*N*-(2-hydroxyethyl)amino]ethyl, 2-(*N*-methylcarbamoyl)ethyl, 2-[*N*-(2-hydroxyethyl)carbamoyl]ethyl, 2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ethyl, 2-morpholinoethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl or 2-(1-methylpiperazin-4-yl)ethyl, 1-methyl-2-hydroxyethyl;

$R^3$ is selected from fluoro, nitro, trifluoromethyl or methoxy;

$R^4$ is hydrogen;

$R^5$ is hydrogen, methyl or 2-hydroxyethyl;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, amino, methyl, methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, dimethylamino, *N*-methyl-*N*-propylamino, *N*-ethylcarbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, butoxycarbonyl, morpholino, pyrrolidinyl or piperazinyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and

wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form a bicyclic ring selected from quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl; and wherein said bicyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein said 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{18}$;

$R^{15}$ is selected from fluoro, hydroxy, amino, ethoxy, dimethylamino, phenyl, pyrrolidinyl, piperazinyl or morpholino; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{20}$;

$R^{16}$ is selected from methyl;

$R^{17}$ is selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy, ethoxy or propoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{18}$ is selected from acetyl;

$R^{19}$ is selected from fluoro, hydroxy, methoxy, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{24}$;

$R^{20}$ is selected from methyl;

$R^{24}$ is selected from methyl;

n = 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that said compound is not:

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine; or

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted herein above) wherein:

A is a direct bond;

Ring C is phenyl or thien-2-yl;

$R^1$ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, t-butyl, methoxy, dimethylamino, methylthio or cyclopropyl;

$R^2$ is selected from methyl, ethyl or isopropyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$;

$R^3$ is selected from fluoro, nitro or methoxy;

$R^4$ is hydrogen;

$R^5$ is hydrogen or 2-hydroxyethyl;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethylamino, propylamino, *N*-(ethyl)carbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or butoxycarbonyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl; and wherein said quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$;

$R^{10}$ is selected from hydroxy, carboxy, methoxy, *N*-methyl-*N*-ethylamino, diethylamino, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl or morpholino; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more hydroxy or methoxy; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{20}$;

$R^{15}$ is selected from fluoro, hydroxy, phenyl, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said piperazinyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{17}$ is selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy or ethoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{19}$ is selected from fluoro, methoxy, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; wherein if said piperazinyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$;

$R^{20}$ is selected from methyl;

$R^{24}$ is selected from methyl;

n = 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein A is a valence bond.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein C is $C_{5-9}$aryl.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein $R^1$ is $C_{3-6}$cycloalkyl.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein $R^2$ is -C(=O)OH, -C(=O)$OCH_3$, C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -C(=O)$NHSO_2CH_3$, C(=O)$NHSO_2CF_3$, C(=O)$NHSO_2$Ph, or $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with –OH, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, heterocycle or $C_{2-5}$ether optionally substituted with heterocycle or $C_{2-5}$amine optionally substituted with heterocycle.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein $R^3$ is F, Cl, Br, I, $CF_3$.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein $R^4$ is H or optionally substituted $C_{1-4}$alkyl.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein $R^5$ is H.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein. $R^6$ is H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alkyl, $OC_{1-6}$alkyl, or C(=O)$OC_{1-6}$alkyl.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein. $R^7$ is H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alkyl, $OC_{1-6}$alkyl, or C(=O)$OC_{1-6}$alkyl.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein $R^6$ and $R^7$ in combination form a fused phenyl which is optionally substituted with F, Cl, Br, I, $C_{1-4}$alkyl, $OC_{1-4}$alkyl $OC_{1-4}$alkyl$OCH_3$.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein $R^6$ and $R^7$ in combination form a fused 5-membered heteroaromatic ring having at least one nitrogen or one sulfur atom, but no more than 2 nitrogen atoms or 2 sulfur atoms or 1 nitrogen and 1 sulfur atom.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein $R^6$ and $R^7$ in combination form a fused 6-membered heteroaromatic ring having at least one nitrogen or one sulfur atoms, but no more than 2 nitrogen atoms or 2 sulfur atoms or 1 nitrogen and 1 sulfur atom.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein:

A is a valence bond;

C is $C_{5-9}$aryl, $C_{5-9}$heteroaryl;

$R^1$ is $C_{3-6}$cycloalkyl, $C_{5-9}$aryl;

$R^2$ is -C(=O)OH, -C(=O)$OCH_3$, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -C(=O)$NHSO_2CH_3$, C(=O)$NHSO_2CF_3$, C(=O)$NHSO_2Ph$, or $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with –OH, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, heterocycle or $C_{2-5}$ether optionally substituted with heterocycle or $C_{2-5}$amine optionally substituted with heterocycle;

$R^3$ is F, Cl, Br, I, $CF_3$, $NH_2$, $NO_2$, OH, $OCF_3$, $C_{1-6}$ alkyl, $OC_{1-6}$ alkyl;

$R^4$ is H, or optionally substituted $C_{1-4}$alkyl;

$R^5$ is H, or optionally substituted $C_{1-4}$alkyl;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from: H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alkyl, $OC_{1-6}$alkyl, or C(=O)$OC_{1-6}$alkyl.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein:

A is a valence bond;

C is $C_{5-9}$aryl, $C_{5-9}$heteroaryl;

$R^1$ is $C_{3-6}$cycloalkyl;

$R^2$ is -C(=O)OH, -C(=O)$OCH_3$, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -C(=O)$NHSO_2CH_3$, C(=O)$NHSO_2CF_3$, C(=O)$NHSO_2Ph$, or $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with –OH,- $NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, morpholine, piperazine, pyrroline or $C_{2-5}$ether optionally substituted with

morpholine, piperazine, pyrroline or $C_{2-5}$amine optionally substituted with morpholine, piperazine, pyrroline;

$R^3$ is F, Cl, Br, I, $CF_3$, OH, $OCF_3$;

$R^4$ is H;

$R^5$ is H, or $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with –OH;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from: H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alkyl, or $OC_{1-6}$alkyl.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein:

A is a valence bond;

C is phenyl;

$R^1$ is cyclopropyl;

$R^2$ is $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with -OH;

$R^3$ is F, Cl, Br, or I;

$R^4$ and $R^5$ are H;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from: H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alkyl, or $OC_{1-6}$alkyl.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein:

A is a valence bond;

C is $C_{5-9}$aryl, $C_{5-9}$heteroaryl;

$R^1$ is $C_{3-6}$cycloalkyl, $C_{5-9}$aryl;

$R^2$ is -C(=O)OH, -C(=O)$OCH_3$, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -C(=O)$NHSO_2CH_3$, C(=O)$NHSO_2CF_3$, C(=O)$NHSO_2Ph$, or $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with –OH, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, heterocycle or $C_{2-5}$ether optionally substituted with heterocycle or $C_{2-5}$amine optionally substituted with heterocycle;

$R^3$ is F, Cl, Br, I, $CF_3$, $NH_2$, $NO_2$, OH, $OCF_3$, $C_{1-6}$ alkyl, $OC_{1-6}$ alkyl;

$R^4$ is H, or optionally substituted $C_{1-4}$alkyl;

$R^5$ is H, or optionally substituted $C_{1-4}$alkyl;

$R^6$ and $R^7$ in combination form a fused phenyl, which is optionally substituted with $CH_3$, $OCH_3$, F, Cl, Br, I or $OC_{1-3}OCH_3$ or $R^6$ and $R^7$ in combination form a fused 5 or 6-membered heteroaromatic ring having 1 or 2 nitrogen atoms or 1 sulfur atom.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein:

A is a valence bond;

C is $C_{5-9}$aryl, $C_{5-9}$heteroaryl;

$R^1$ is $C_{3-6}$cycloalkyl;

$R^2$ is -C(=O)OH, -C(=O)$OCH_3$, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -C(=O)$NHSO_2CH_3$, C(=O)$NHSO_2CF_3$, C(=O)$NHSO_2Ph$, or $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with –OH,- $NHCH_3$, - $N(CH_3)_2$, morpholine, piperazine, pyrroline or $C_{2-5}$ether optionally substituted with morpholine, piperazine, pyrroline or $C_{2-5}$amine optionally substituted with morpholine, piperazine, pyrroline;

$R^3$ is F, Cl, Br, I, $CF_3$, OH, $OCF_3$;

$R^4$ is H;

$R^5$ is H, or $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with –OH;

$R^6$ and $R^7$ in combination form a fused phenyl, which is optionally substituted with $CH_3$, $OCH_3$, F, Cl, Br, I or $OC_{1-3}OCH_3$ or $R^6$ and $R^7$ in combination form a fused 5-membered heteroaromatic ring having 2 nitrogen atoms or 1 sulfur atom.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein:

A is a valence bond;

C is phenyl;

$R^1$ is cyclopropyl;

$R^2$ is $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with -OH;

$R^3$ is F, Cl, Br, or I;

$R^4$ and $R^5$ are H;

$R^6$ and $R^7$ in combination form a fused phenyl, which is optionally substituted with $CH_3$ or $OCH_3$.

In an additional embodiment the present invention provides a compound having a formula (Ia) as recited above wherein:

A is a valence bond;

C is phenyl;

$R^1$ is cyclopropyl;

$R^2$ is $C_{1-4}$alkyl optionally substituted with -OH;

$R^3$ is F, Cl, Br, or I;

$R^4$ and $R^5$ are H;

$R^6$ and $R^7$ in combination form a fused 5-membered heteroaromatic ring having 2 nitrogen atoms or 1 sulfur atom.

Additional embodiments of the invention are as follows. These embodiments relate to compounds of formula (I) and (Ia) and it is to be understood were compounds of formula (I) are referred to this statement also applies in the alternative to compounds of formula (Ia).

In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the inhibition of Trk activity.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of cancer.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer in a warm-blooded animal such as man.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of cancers (solid tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation in a warm-blooded animal such as man.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect.

In an additional embodiment the present invention provides a method of inhibiting Trk activity comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a method for the treatment of cancer comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of cancer comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of cancers (solid tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation in a warm-blooded animal such as man comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a method of producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the inhibition of Trk activity.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the treatment of cancer.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the treatment or prophylaxis of cancer.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the treatment or prophylaxis of cancers (solid tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation.

In an additional embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the inhibition of Trk activity.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prophylaxis of cancer.

In an additional embodiment the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer in a warm-blooded animal such as man.

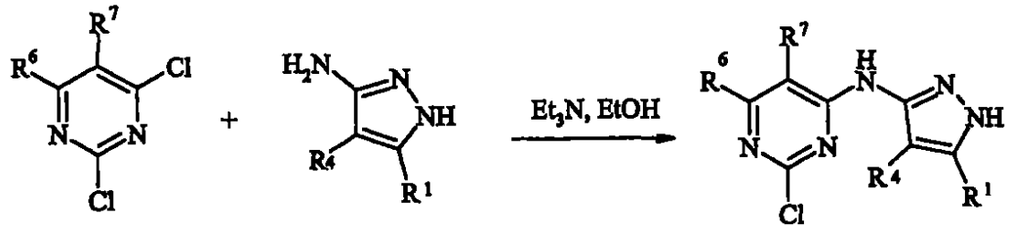
In an additional embodiment the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prophylaxis of cancers (solid tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation in a warm-blooded animal such as man.

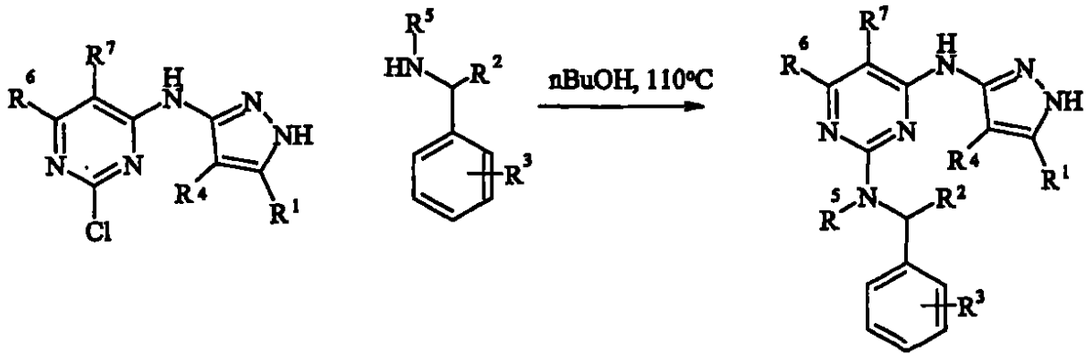
In an additional embodiment the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-proliferative effect.

Where the inhibition of Trk activity is referred to particularly this refers to the inhibition of TrkB activity.

Where the treatment (or prophylaxis) of cancer is referred to, particularly it refers to the treatment (or prophylaxis) of oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, ewings tumour, neuroblastoma, kaposis sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC), and small cell lung cancer (SCLC), gastric cancer, head and neck cancer, renal cancer, lymphoma, leukaemia, tumours of the central and peripheral nervous system, melanoma, fibrosarcoma and osteosarcoma. More particularly it refers to prostate cancer. In addition, more particularly it refers to SCLC, NSCLC, colorectal cancer, ovarian cancer and / or breast cancer. In a further aspect it refers to hormone refractory prostate cancer.

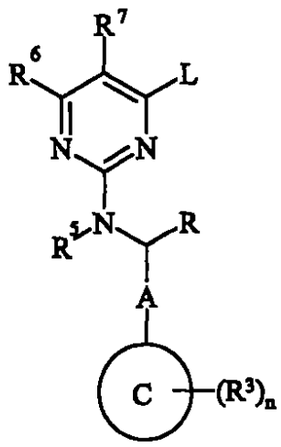
In an additional embodiment the present invention provides a process for preparing a compound of structural formula (I) as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process comprises:



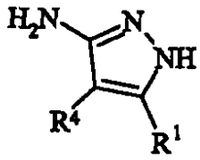

In a further aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

*Process a*) reaction of a pyrimidine of formula (II):



(II)

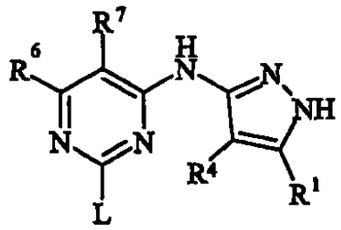
wherein L is a displaceable group; with an pyrazole amine of formula (III):



(III)

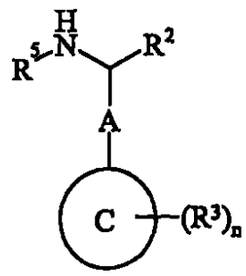
or

*Process b*) reacting a pyrimidine of formula (IV):



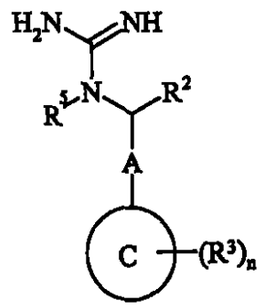
(IV)

wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (V):



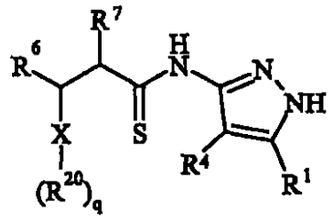
(V)

*Process c*) reacting a compound of formula (VI):



(VI)

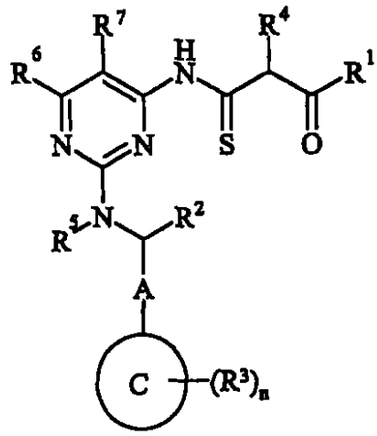
with a compound of formula (VII):



(VII)

wherein X is an oxygen atom and q is 1; or X is a nitrogen atom and q is 2; and wherein each $R^{20}$ independently represents a $C_{1-6}$alkyl group; or

*Process d*) reacting a compound of formula (VIII):



(VIII)

with hydrazine; or

and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);

ii) removing any protecting groups;

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

L is a displaceable group, suitable values for L are for example, a halo or

sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

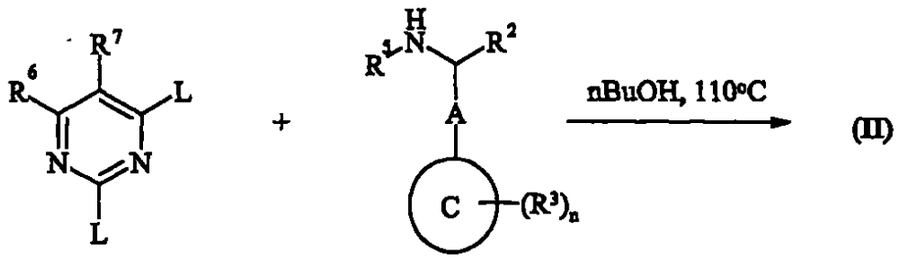
Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

*Process a)* Pyrimidines of formula (II) and pyrazole amine of formula (III) may be reacted together:

a) in the presence of a suitable solvent for example a ketone such as acetone or an alcohol such as ethanol or butanol or an aromatic hydrocarbon such as toluene or *N*-methyl pyrrolid-2-one, optionally in the presence of a suitable acid for example an inorganic acid such as hydrochloric acid or sulphuric acid, or an organic acid such as acetic acid or formic acid (or a suitable Lewis acid) and at a temperature in the range from 0°C to reflux, particularly reflux; or

b) under standard Buchwald conditions (for example see *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451; *J. Org. Chem.*, **62**, 1568 and 6066) for example in the presence of palladium acetate, in a suitable solvent for example an aromatic solvent such as toluene, benzene or xylene, with a suitable base for example an inorganic base such as caesium carbonate or an organic base such as potassium-*t*-butoxide, in the presence of a suitable ligand such as 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl and at a temperature in the range from 25 to 80°C.

Pyrimidines of the formula (II) may be prepared according to *Scheme 1*:



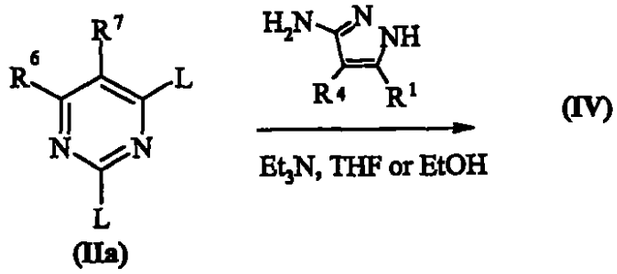

(IIa) (IIb)

*Scheme 1*

Pyrazole amines of formula (III) and compound of formula (IIa) and (IIb) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

*Process b)* Compounds of formula (IV) and formula (V) may be reacted together under the same conditions as outlined in *Process a)*.

Compounds of the formula (IV) may be prepared according to *Scheme 2*:

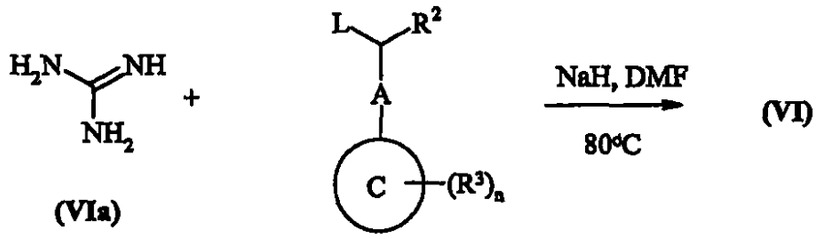



*Scheme 2*

Compounds of the formula (V) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

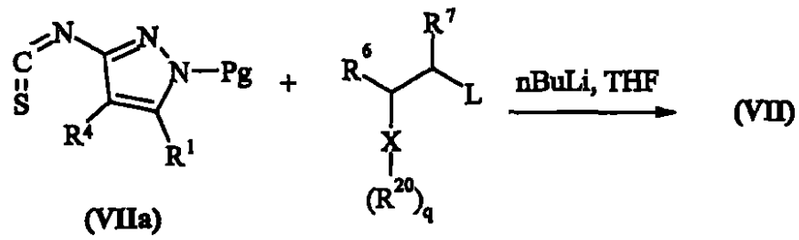
*Process c*) may conveniently be carried out in a suitable solvent such as *N*-methylpyrrolidinone or butanol at a temperature in the range from 100-200°C, in particular in the range from 150-170°C. The reaction is preferably conducted in the presence of a suitable base such as, for example, sodium methoxide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

Compounds of the formula (VI) may be prepared according to *Scheme 3*:




*Scheme 3*

Compounds of the formula (VII) may be prepared according to *Scheme 4*:



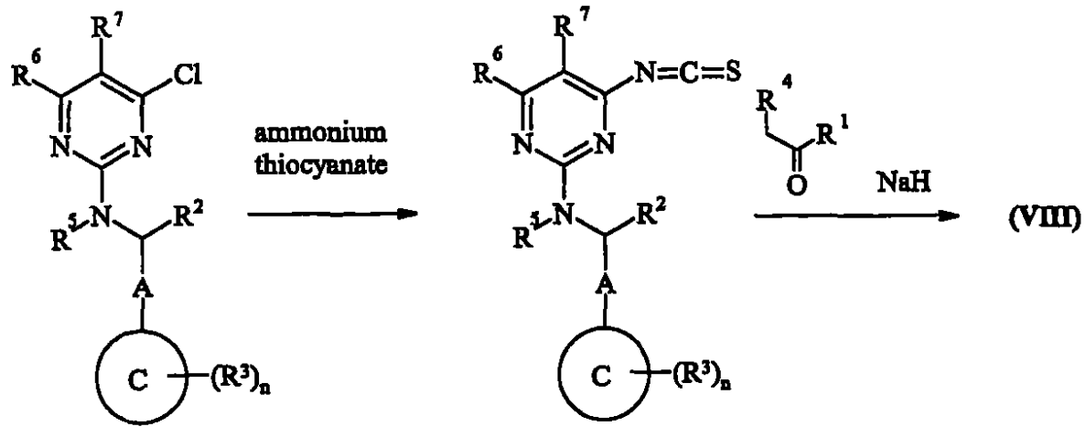

*Scheme 4*

wherein Pg is a suitable nitrogen protecting group. Suitable values for Pg are defined below.

Compounds of the formula (VIa), (VIb), (VIIa) and (VIIb) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

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

Compounds of the formula (VIII) may be prepared according to *Scheme 5*:




*Scheme 5*

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where

protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic

acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

**Definitions**

In this section the definition applies to both compounds of formula (I) and compounds of formula (Ia) unless otherwise stated.

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. For example, "$C_{1-6}$alkyl" and "$C_{1-4}$alkyl" include methyl, ethyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight-chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched-chain version only. A similar convention applies to other radicals. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

Where optional substituents are chosen from "one or more" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

A "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-, and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolyl, thienyl, 1,3-benzodioxolyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, *N*-methylpyrrolyl, 4-pyridone, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide. Further examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, piperazinyl and pyrrolidinyl. In one aspect of the invention a "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, it may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides.

A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3-12 atoms; wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-. Particularly "carbocyclyl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Suitable values for "carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or 1-oxoindanyl.

Where "$R^6$ and $R^7$ together with the bond to which they are attached form a 5 or 6 membered heterocyclic ring" said ring is a partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 5 or 6 atoms two atoms of which are shared with the pyrimidine ring of formula (I); of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen; wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-, and a ring sulphur atom may be optionally oxidized to form the S-oxides. Said ring is fused to the pyrimidine ring of formula (I) to make a 9 or 10 membered bicyclic ring. Suitable values for "$R^6$ and $R^7$ together with the bond to which they are attached form a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I)" are pteridinyl, purinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl. Further suitable values for "$R^6$ and $R^7$ together with the bond to which they are attached form a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I)" are thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl or pyrido[2,3-d]pyrimidinyl. Additional suitable values for "$R^6$ and $R^7$ together with the bond to which they are attached form a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I)" are thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl and 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl.

Where "$R^6$ and $R^7$ together with the bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring" said ring is a partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 5 or 6 atoms two atoms of which are shared with the pyrimidine ring of formula (I); wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-. Said ring is fused to the pyrimidine ring of formula (I) to make a 9 or 10 membered bicyclic ring. Suitable values for "$R^6$ and $R^7$ together with the bond to which they are attached form a 5 or 6

membered carbocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I)" are quinazolinyl.

The term "$C_{m-n}$" or "$C_{m-n}$ group" used alone or as a prefix, refers to any group having m to n carbon atoms.

For compounds of formula (Ia) the term "hydrocarbon" used alone or as a suffix or prefix, refers to any structure comprising only carbon and hydrogen atoms up to 14 carbon atoms.

For compounds of formula (Ia) the term "hydrocarbon radical" or "hydrocarbyl" used alone or as a suffix or prefix, refers to any structure as a result of removing one or more hydrogens from a hydrocarbon.

For compounds of formula (Ia) the term "alkyl" used alone or as a suffix or prefix, refers to monovalent straight or branched chain hydrocarbon radicals comprising 1 to about 12 carbon atoms. Unless otherwise specified, "alkyl" general includes both saturated alkyl and unsaturated alkyl.

For compounds of formula (Ia) the term "cycloalkyl," used alone or as suffix or prefix, refers to a monovalent ring-containing hydrocarbon radical comprising at least 3 up to about 12 carbon atoms.

For compounds of formula (Ia) the term "aryl" used alone or as suffix or prefix, refers to a hydrocarbon radical having one or more polyunsaturated carbon rings having aromatic character, (*e.g.*, 4n + 2 delocalized electrons) and comprising 5 up to about 14 carbon atoms, wherein the radical is located on a carbon of the aromatic ring.

For compounds of formula (Ia) the term "non-aromatic group" or "non-aromatic" used alone, as suffix or as prefix, refers to a chemical group or radical that does not contain a ring having aromatic character (*e.g.*, 4n + 2 delocalized electrons).

For compounds of formula (Ia) the term "heterocycle" used alone or as a suffix or prefix, refers to a ring-containing structure or molecule having one or more multivalent heteroatoms, independently selected from N, O, P and S, as a part of the ring structure and including at least 3 and up to about 20 atoms in the ring(s). Heterocycle may be saturated or unsaturated, containing one or more double bonds, and heterocycle may contain more than one ring. When a heterocycle contains more than one ring, the rings may be fused or unfused. Fused rings generally refer to at least two rings share two atoms there between. Heterocycle may have aromatic character or may not have aromatic character.

For compounds of formula (Ia) the term "heteroaromatic" used alone or as a suffix or prefix, refers to a ring-containing structure or molecule having one or more multivalent heteroatoms, independently selected from N, O, P and S, as a part of the ring structure and including at least 3 and up to about 20 atoms in the ring(s), wherein the ring-containing structure or molecule has an aromatic character (*e.g.*, 4n + 2 delocalized electrons).

For compounds of formula (Ia) the term "heterocyclo" used alone or as a suffix or prefix, refers to a radical derived from a heterocycle by removing one or more hydrogens therefrom.

For compounds of formula (Ia) the term "heterocyclyl" used alone or as a suffix or prefix, refers a radical derived from a heterocycle by removing one hydrogen from a carbon of a ring of the heterocycle.

For compounds of formula (Ia) the term "heteroaryl" used alone or as a suffix or prefix, refers to a heterocyclyl having aromatic character, wherein the radical of the heterocyclyl is located on a carbon of an aromatic ring of the heterocyclyl.

For compounds of formula (Ia) the term "six-membered" used as prefix refers to a group having a ring that contains six ring atoms.

For compounds of formula (Ia) the term "five-membered" used as prefix refers to a group having a ring that contains five ring atoms.

For compounds of formula (Ia) the term "substituted" used as a prefix refers to a structure, molecule or group, wherein one or more hydrogens are replaced with one or more $C_{1-12}$hydrocarbon groups, or one or more chemical groups containing one or more heteroatoms selected from N, O, S, F, Cl, Br, I, and P. Exemplary chemical groups containing one or more heteroatoms include heterocyclyl, heterocycle, $-NO_2$, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, $-CF_3$, -C(=O)R, -C(=O)OH, $-NH_2$, -SH, -NHR, $-NR_2$, -SR, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2Ph$, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, $-C(=O)NR_2$, -NRC(=O)R, oxo (=O), imino (=NR), thio (=S), and oximino (=N-OR), wherein each "R" is a $C_{1-12}$hydrocarbyl. For example, substituted phenyl may refer to nitrophenyl, pyridylphenyl, methoxyphenyl, chlorophenyl, aminophenyl, etc., wherein the nitro, pyridyl, methoxy, chloro, and amino groups may replace any suitable hydrogen on the phenyl ring.

For compounds of formula (Ia) the term "substituted" used as a suffix of a first structure, molecule or group, followed by one or more names of chemical groups refers to a second structure, molecule or group, which is a result of replacing one or more hydrogens of

the first structure, molecule or group with the one or more named chemical groups. For example, a "phenyl substituted by nitro" refers to nitrophenyl.

The term "optionally substituted" refers to either groups, structures, or molecules that are substituted and those that are not substituted.

For compounds of formula (Ia) heterocycle includes, for example, monocyclic heterocycles such as: aziridine, oxirane, thiirane, azetidine, oxetane, thietane, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, dioxolane, sulfolane 2,3-dihydrofuran, 2,5-dihydrofuran tetrahydrofuran, thiophane, piperidine, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, pyran, thiopyran, 2,3-dihydropyran, tetrahydropyran, 1,4-dihydropyridine, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, dioxane, homopiperidine, 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepine homopiperazine, 1,3-dioxepane, 4,7-dihydro-1,3-dioxepin, and hexamethylene oxide.

For compounds of formula (Ia) in addition, heterocycle includes aromatic heterocycles, for example, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, thiophene, furan, furazan, pyrrole, imidazole, thiazole, oxazole, pyrazole, isothiazole, isoxazole, 1,2,3-triazole, tetrazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-triazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,3,4- oxadiazole.

For compounds of formula (Ia) additionally, heterocycle encompass polycyclic heterocycles, for example, indole, indoline, isoindoline, quinoline, tetrahydroquinoline, isoquinoline, tetrahydroisoquinoline, 1,4-benzodioxan, coumarin, dihydrocoumarin, benzofuran, 2,3-dihydrobenzofuran, isobenzofuran, chromene, chroman, isochroman, xanthene, phenoxathiin, thianthrene, indolizine, isoindole, indazole, purine, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, pteridine, phenanthridine, perimidine, phenanthroline, phenazine, phenothiazine, phenoxazine, 1,2-benzisoxazole, benzothiophene, benzoxazole, benzthiazole, benzimidazole, benztriazole, thioxanthine, carbazole, carboline, acridine, pyrolizidine, and quinolizidine.

For compounds of formula (Ia) in addition to the polycyclic heterocycles described above, heterocycle includes polycyclic heterocycles wherein the ring fusion between two or more rings includes more than one bond common to both rings and more than two atoms common to both rings. Examples of such bridged heterocycles include quinuclidine, diazabicyclo[2.2.1]heptane and 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane.

For compounds of formula (Ia) heterocyclyl includes, for example, monocyclic heterocyclyls, such as: aziridinyl, oxiranyl, thiiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, dioxolanyl, sulfolanyl,

2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophanyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyranyl, thiopyranyl, 2,3-dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxanyl, dioxanyl, homopiperidinyl, 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepinyl, homopiperazinyl, 1,3-dioxepanyl, 4,7-dihydro-1,3-dioxepinyl, and hexamethylene oxidyl.

For compounds of formula (Ia) in addition, heterocyclyl includes aromatic heterocyclyls or heteroaryl, for example, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, furazanyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, and 1,3,4 oxadiazolyl.

For compounds of formula (Ia) additionally, heterocyclyl encompasses polycyclic heterocyclyls (including both aromatic or non-aromatic), for example, indolyl, indolinyl, isoindolinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, 1,4-benzodioxanyl, coumarinyl, dihydrocoumarinyl, benzofuranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, chromanyl, isochromanyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, indolizinyl, isoindolyl, indazolyl, purinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, phenanthridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzimidazolyl, benztriazolyl, thioxanthinyl, carbazolyl, carbolinyl, acridinyl, pyrolizidinyl, and quinolizidinyl.

For compounds of formula (Ia) in addition to the polycyclic heterocyclyls described above, heterocyclyl includes polycyclic heterocyclyls wherein the ring fusion between two or more rings includes more than one bond common to both rings and more than two atoms common to both rings. Examples of such bridged heterocycles include quinuclidinyl, diazabicyclo[2.2.1]heptyl; and 7-oxabicyclo[2.2.1]heptyl.

For compounds of formula (Ia) the term "amine" or "amino" used alone or as a suffix or prefix, refers to radicals of the general formula –NRR', wherein R and R' are independently selected from hydrogen or a hydrocarbon radical.

An example of "$C_{1-6}$alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "$C_{1-6}$alkoxycarbonyl" include $C_{1-4}$alkoxycarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "$C_{1-6}$alkoxy" include $C_{1-4}$alkoxy, $C_{1-3}$alkoxy, methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "$C_{1-6}$alkoxyimino" include $C_{1-4}$alkoxyimino, $C_{1-3}$alkoxyimino, methoxyimino, ethoxyimino and propoxyimino. Examples of "$C_{1-6}$alkanoylamino" include formamido,

acetamido and propionylamino. Examples of "$C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2" include $C_{1-4}$alkylsulphonyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "$C_{1-6}$alkylthio" include methylthio and ethylthio. Examples of "$C_{1-6}$alkylsulphonylamino" include methylsulphonylamino and ethylsulphsulphonylamino. Examples of "$C_{1-6}$alkanoyl" include $C_{1-4}$alkanoyl, propionyl and acetyl. Examples of "*N*-($C_{1-6}$alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of "*N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino" include di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "$C_{2-6}$alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "$C_{2-6}$alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "*N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl" are *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl" are *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl" are *N*-($C_{1-4}$alkyl)carbamoyl, methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl" are *N,N*-($C_{1-4}$alkyl)$_2$carbamoyl, dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl.

"RT" or "rt" means room temperature.

A first ring group being "fused" with a second ring group means the first ring and the second ring share at least two atoms there between.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

It should be noted that the pyrazoles claimed in this invention are capable to exist in different resonance structures and thus the pyrazoles claimed herein include all possible resonance structures, for example optical isomers, diastereoisomers and geometric isomers and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I).

It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms.

**Formulations**

Compounds of the present invention may be administered orally, parenteral, buccal, vaginal, rectal, inhalation, insufflation, sublingually, intramuscularly, subcutaneously, topically, intranasally, intraperitoneally, intrathoracially, intravenously, epidurally, intrathecally, intracerebroventricularly and by injection into the joints.

The dosage will depend on the route of administration, the severity of the disease, age and weight of the patient and other factors normally considered by the attending physician, when determining the individual regimen and dosage level as the most appropriate for a particular patient.

An effective amount of a compound of the present invention for use in therapy of cancer is an amount sufficient to symptomatically relieve in a warm-blooded animal, particularly a human the symptoms of cancer, to slow the progression of cancer, or to reduce in patients with symptoms of cancer the risk of getting worse.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets, and suppositories.

A solid carrier can be one or more substance, which may also act as diluents, flavoring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, or tablet disintegrating agents; it can also be an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid, which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

For preparing suppository compositions, a low-melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides and cocoa butter is first melted and the active ingredient is dispersed therein by, for example, stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds and allowed to cool and solidify.

Suitable carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin, starch, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, a low-melting wax, cocoa butter, and the like.

Some of the compounds of the present invention are capable of forming salts with various inorganic and organic acids and bases and such salts are also within the scope of this invention. Examples of such acid addition salts include acetate, adipate, ascorbate, benzoate, benzenesulfonate, bicarbonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, choline, citrate, cyclohexyl sulfamate, diethylenediamine, ethanesulfonate, fumarate, glutamate, glycolate, hemisulfate, 2-hydroxyethylsulfonate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydroxymaleate, lactate, malate, maleate, methanesulfonate, meglumine, 2-naphthalenesulfonate, nitrate, oxalate, pamoate, persulfate, phenylacetate, phosphate, diphosphate, picrate, pivalate, propionate, quinate, salicylate, stearate, succinate, sulfamate, sulfanilate, sulfate, tartrate, tosylate (p-toluenesulfonate), trifluoroacetate, and undecanoate. Base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium and potassium salts, alkaline earth metal salts such as aluminum, calcium and magnesium salts, salts with organic bases such as dicyclohexylamine salts, N-methyl-D-glucamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine, ornithine, and so forth. Also, basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as: lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl halides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl; diamyl sulfates; long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl halides; aralkyl halides like benzyl bromide and others. Non-toxic physiologically-acceptable salts are preferred, although other salts are also useful, such as in isolating or purifying the product.

The salts may be formed by conventional means, such as by reacting the free base form of the product with one or more equivalents of the appropriate acid in a solvent or medium in which the salt is insoluble, or in a solvent such as water, which is removed *in vacuo* or by freeze drying or by exchanging the anions of an existing salt for another anion on a suitable ion-exchange resin.

In order to use a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the therapeutic treatment (including prophylactic treatment) of mammals including humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

In addition to the compounds of the present invention, the pharmaceutical composition of this invention may also contain, or be co-administered (simultaneously or sequentially)

with, one or more pharmacological agents of value in treating one or more disease conditions referred to herein.

The term composition is intended to include the formulation of the active component or a pharmaceutically acceptable salt with a pharmaceutically acceptable carrier. For example this invention may be formulated by means known in the art into the form of, for example, tablets, capsules, aqueous or oily solutions, suspensions, emulsions, creams, ointments, gels, nasal sprays, suppositories, finely divided powders or aerosols or nebulisers for inhalation, and for parenteral use (including intravenous, intramuscular or infusion) sterile aqueous or oily solutions or suspensions or sterile emulsions.

Liquid form compositions include solutions, suspensions, and emulsions. Sterile water or water-propylene glycol solutions of the active compounds may be mentioned as an example of liquid preparations suitable for parenteral administration. Liquid compositions can also be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. Aqueous solutions for oral administration can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavoring agents, stabilizers, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water together with a viscous material such as natural synthetic gums, resins, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, and other suspending agents known to the pharmaceutical formulation art.

The pharmaceutical compositions can be in unit dosage form. In such form, the composition is divided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of the preparations, for example, packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. The unit dosage form can also be a capsule, cachet, or tablet itself, or it can be the appropriate number of any of these packaged forms.

**Combinations**

The anti-cancer treatment defined herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents:

(i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for

example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

(iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

(iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbb2 antibody trastuzumab [Herceptin™] and the anti-erbb1 antibody cetuximab [C225]) , farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and

compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin αvβ3 function and angiostatin);

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof, within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

**Synthesis**

The compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the present invention can be prepared in a number of ways well known to one skilled in the art of organic synthesis. The compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the present invention can be synthesized using the methods described below, together with synthetic methods known in the art of synthetic organic chemistry, or variations thereon as appreciated by those skilled in the art. Such methods include, but are not limited to, those described below. All references cited herein are hereby incorporated in their entirety by reference.

The novel compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of this invention may be prepared using the reactions and techniques described herein. The reactions are

performed in solvents appropriate to the reagents and materials employed and are suitable for the transformations being effected. Also, in the description of the synthetic methods described below, it is to be understood that all proposed reaction conditions, including choice of solvent, reaction atmosphere, reaction temperature, duration of the experiment and workup procedures, are chosen to be the conditions standard for that reaction, which should be readily recognized by one skilled in the art. It is understood by one skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on various portions of the molecule must be compatible with the reagents and reactions proposed. Such restrictions to the substituents, which are compatible with the reaction conditions, will be readily apparent to one skilled in the art and alternate methods must then be used.

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

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

(ii) organic solutions were dried over anhydrous sodium sulfate; evaporation of organic solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (4.5 – 30 mmHg) with a bath temperature of up to 60 °C;

(iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;

(iv) in general, the course of reactions was followed by TLC or liquid chromatography/mass spectroscopy (LC/MS) and reaction times are given for illustration only;

(v) final products have satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectra data;

(vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;

(vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in part per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz in d6-DMSO unless otherwise stated;

(viii) chemical symbols have their usual meanings;

(ix) solvent ratio was given in volume:volume (v/v) terms.

(x) Purification of the compounds were carried out using one or more of the following methods:

a) flash chromatography on regular silica gel;

b) flash chromatography on silica gel using Isco Combiflash® separation system: RediSep normal phase flash column, flow rate, 30-40 ml/min;

c) Gilson semiprep HPLC separation system: YMC pack ODS-AQ column, 100x20 mm, S 5μm 12 nm, water (0.1% trifluoroacetic acid) and acetonitrile (0.1% trifluoroacetic acid) as solvents, 20 min run; and

(xvi) the following abbreviations have been used:

| | |
|---|---|
| DMF | dimethylformamide; |
| EtOAc | ethyl acetate; |
| ether | diethyl ether; |
| EtOH | ethanol; |
| THF | tetrahydrofuran; |
| MeOH | methanol; and |
| DCM | dichloromethane. |

**Example 1**

5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-(1-phenylethyl)pyrimidine-2,4-diamine

A mixture of 1-phenylethylamine (73 μL, 0.56 mmol), 2,5-dichloro-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-3-ylamino)pyrimidine (Method 1, 76 mg, 0.28 mmol) in 1-butanol (1.0 ml) was heated at 110°C for 18 hrs. The solvent was removed and EtOAc was added. The solution was washed with water and was concentrated. Semi-prep HPLC (Gilson system) provided product as a solid (91 mg, 92 %). $^1$H NMR ($CDCl_3$): 0.72 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.56 (d, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 5.41 (br s, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 7.22-7.41 (m, 5 H), 7.92 (s, 1 H).

**Example 2-127**

Following a similar procedure to Example 1, the following compounds were synthesized via reaction of a suitable pyrimidine (method of production of which is also listed) and a suitable amine.

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 2 | 5-Bromo-$N^4$-(3-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-(1-phenylethyl) pyrimidine-2,4-diamine | 1.19 (t, J = 9 Hz, 3 H,), 1.45 (d, J = 9 Hz, 3 H), 2.59 (q, J = 9 Hz, 2 H), 4.99 (t, J = 9 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 8.18 (1 br s, 1H), 8.48 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H) | Method 2 |
| 3 | $N^4$-(3-tert-Butyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-chloro-$N^2$-(1-phenylethyl)pyrimidine-2,4-diamine | 1.27 (s, 9 H), 1.48 (d, J = 6 Hz, 3 H), 5.04 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 7.29 (m, 5 H), 8.18 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H) | Method 3 |
| 4 | $N^4$-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-(1-phenyl ethyl)-5-(trifluoromethyl) pyrimidine-2,4-diamine | 0.66 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.44 (d, J = 9 Hz, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 4.96 (m, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 7.28 (m, 5 H), 8.28 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H) | Method 4 |
| 5 | 5-Bromo-$N^4$-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] pyrimidine-2,4-diamine | 0.66 (s, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.44 (d, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.92 (br s, 1 H), 9.23 (br s, 1 H) | Method 5 |
| 6 | 5-Bromo-$N^4$-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1S)-1-phenylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine | 0.69 (s, 2 H), 0.85-1.00 (m, 5 H), 1.78-1.91 (m, 3 H), 4.72 (m, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 7.24-7.31 (m, 5 H), 8.02 (br s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.24 (br s, 1 H), 9.29 (br s, 1 H) | Method 5 |
| 7 | 5-Bromo-$N^4$-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-nitrophenyl)ethyl] pyrimidine-2,4-diamine | 0.65 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.49 (d, J = 9 Hz, 3 H), 1.89 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 8.16 (m, 3 H), 8.41 (br s, 1 H), 9.14 (br s, 1 H) | Method 5 |
| 8 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.69 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.68 (d, 2 H), 4.93 (t, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 8.22 (s, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 9.45 (br s, 1 H) | Method 5 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 9 | 5-Bromo-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-(1-phenylethyl)pyrimidine-2,4-diamine | ($CDCl_3$); 0.71 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.56 (d, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 5.63 (br s, 1 H), 6.05 (br s, 1 H), 7.22-7.41 (m, 5 H), 7.99 (s, 1 H). | Method 5 |
| 10 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-(1-phenylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine | ($CDCl_3$): 0.89 (m, 2 H), 1.00 (t, 3 H), 1.17 (m, 2 H), 2.00 (m, 3 H), 4.85 (dt, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 7.28-7.39 (m, 5 H), 7.86 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 10.10 (d, 1 H) | Method 1 |
| 11 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-phenylethyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CDCl_3$): 0.72 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.58 (d, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 7.23-7.41 (m, 5 H), 7.53 (br s, 1 H), 7.88 (s, 1 H) | Method 1 |
| 12 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1R)-1-phenylethyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CDCl_3$): 0.72 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.51 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 6.04 (br s, 1 H), 7.26-7.50 (m, 5 H), 8.19 (s, 1 H), 7.53 (br s, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 9.95 (br s, 1 H) | Method 1 |
| 13 | 5-Bromo-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-(1-phenylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine | ($CDCl_3$): 0.75 (m, 2 H), 0.90 (t, 3 H), 0.99 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 7.29-7.39 (m, 5 H), 8.25 (s, 1 H), 8.60 (br s, 1 H), 9.48 (br s, 1 H) | Method 5 |
| 14 | 5-Bromo-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-phenylethyl]pyrimidine-2,4-diamine | 0.66 (m, 1 H), 0.75 (m, 1 H), 0.87 (m, 1 H), 0.99 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 5.88 (br s, 1 H), 7.20-7.44 (m, 5 H), 7.95 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 12.14 (s, 1 H) | Method 5 |
| 15 | $N^4$-(5-tert-Butyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-chloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine | 1.26 (s, 9 H), 1.46 (d, 3 H), 5.01 (m, 1 H), 6.22 (br s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H) | Method 3 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 16 | 5-Bromo-$N^4$-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine | 1.26 (s, 9 H), 1.46 (d, 3 H), 4.99 (m, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 9.42 (br s, 1 H) | Method 6 |
| 17 | 5-Bromo-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-methylpyrimidine-2,4-diamine | 0.64 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.47 (d, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 4.94 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.29 (m, 2 H), 8.37 (br s, 1 H), 9.63 (br s, 1 H) | Method 7 |
| 18 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-6-methylpyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | ($CD_3OD$): 0.74 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 5.05 (m, 1 H), 5.99 (br s, 1 H), 7.33 (m, 5 H) | Method 7 |
| 19 | $N^4$-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)- $N^2$-(1-phenylethyl) pyrimidine-2,4-diamine | 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 6.1 (m, 1 H), 6.3 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 5 H), 7.6 (m, 1 H), 8.7 (s, 1 H) | Method 8 |
| 20 | $N^4$-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-$N^2$-(1-phenylethyl)pyrimidine-2,4-diamine | 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 2.0 (s, 3 H), 5.1 (m, 1 H), 6.1 (m, 1 H), 6.3 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 5 H), 7.7 (m, 1 H), 8.6 (s, 1 H), 10.1 (s, 1 H) | Method 9 |
| 21 | (2S)-2-({5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.9 (m, 2 H), 1.2 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 4.1 (m, 2 H), 4.2 (m, 1 H), 5.3 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 5 H), 8.1 (m, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 10.1 (m, 1 H) | Method 5 |
| 22 | 5-Chloro-$N^4$-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] pyrimidine-2,4-diamine | 0.6 - 0.8 (m, 2 H), 0.9-1.2 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 2.0 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 7.0-7.4 (m, 4 H), 7.7 (m, 1 H), 8.2 (s, 1 H), 8.4 (m, 1 H), 10.4 (m, 1 H) | Method 1 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 23 [1] | Butyl 6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino}pyrimidine-4-carboxylate | 0.69 (m, 2 H), 0.95 (m, 5 H), 1.41 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.69 (m, 2 H), 4.33 (m, 2 H), 5.06 (m, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 8.29 (br s, 1 H), 12.33 (br s, 1 H) | Method 10 |
| 24 | (2R)-2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.62-0.71 (m, 2 H), 0.82-0.94 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.88 -4.93 (m, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.07-6.47 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 12.08 (s, 1 H) | Method 1, and Method 104 |
| 25 | (2S)-2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.69 (m, 2 H), 0.85-0.94 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.88 -4.93 (m, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 6.01-6.44 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 12.08 (s, 1 H) | Method 1, and Method 105 |
| 26 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.68 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 5.99 (br s, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.19 (br s, 1 H), 12.08 (br s, 1 H) | Method 5, and Method 104 |
| 27 | (2S)-2-({5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.68 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 5.93 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 9.30 (br s, 1 H), 12.10 (br s, 1 H) | Method 5, and Method 105 |
| 28 | Methyl 6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino}pyrimidine-4-carboxylate | 0.65 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.72 (m, 5 H), 5.07 (m, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H). 8.39 (s, 1 H), 11.41 (s, 1 H), 12.40 (br s, 1 H) | Method 10, and Method 104 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 29 | 6-[(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy ethyl]-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl] amino}pyrimidine-4-carboxamide | (Acetone-d6): 0.76 (m, 2 H), 1.06 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 3.90 (m, 4 H), 5.11-5.29 (m, 2 H), 6.07 (s, 0.5 H), 6.17 (s, 0.5 H), 6.83 (s, 0.5 H), 7.07 (m, 4 H), 7.26 (s, 0.5 H), 7.54 (m, 4 H) | Method 10, and Method 104 |
| 30 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | ($CD_3OD$): 2.34 (s, 3 H), 3.88 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 7.36 (m, 5 H), 8.15 (s, 1 H) | Method 11 |
| 31 | 5-Chloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]- $N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 1.57 (d, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 5.05 (m, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H) | Method 12 |
| 32 | 5-Bromo-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]- $N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 1.57 (d, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 5.02 (m, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H) | Method 11 |
| 33 | (2R)-2-({4-[(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.64 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 7.27 (m, 5 H), 8.03 (s, 1 H) | Method 13 |
| 34 | Ethyl 6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] amino}pyrimidine-4-carboxylate | 0.65 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.30 (t, 3 H), 1.46 (d, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 5.11 (m, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 8.02 (br s, 1 H) | Method 17 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 35 | 2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.98-6.24 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 10.07 (br s, 1 H) | Method 1, and Method 106 |
| 36 | $N^4$-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)- $N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-methylpyrimidine-2,4-diamine | 0.66 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.51 (d, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 5.14 (m, 1 H), 6.08 (m, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H), 10.99 (br s, 1 H), 12.34 (br s, 1 H), 12.72 (br s, 1 H) | Method 14 |
| 37 | 2-({5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.45 (m, 2 H), 0.71 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 3.41 (d, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 5.72 (br s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.88 (br s, 1 H) | Method 5, and Method 106 |
| 38 | 6-Chloro-$N^4$-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] pyrimidine-2,4-diamine | 0.66 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.40 (d, 3 H), 1.84 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 5.93-6.17 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.78 (br s, 1 H), 9.63 (br s, 1 H) | Method 15 |
| 39 | 5,6-Dichloro-$N^4$-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl) ethyl]pyrimidine-2,4-diamine | 0.67 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.39 (m, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 5.93-6.21 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.95 (m, 1 H), 8.83 (br s, 1 H), 9.19 (br s, 1 H) | Method 16 |
| 40 | $N^4$-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)- $N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-methylpyrimidine-2,4-diamine | 0.66 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.49 (d, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 5.01 (m, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 12.01 (br s, 1 H) | Method 9 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 41 | $N^4$-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-fluoro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] pyrimidine-2,4-diamine | 0.66 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.46 (d, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 6.07 (br s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H) | Method 13 |
| 42 | $N^4$-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine | 0.66 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.52 (d, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 6.28 (m, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.83 (m 1 H), 8.91 (br s, 1 H), 11.11 (s, 1 H), 12.02 (br s, 1 H) | Method 8 |
| 43 | (2S)-2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.70 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 7.31 (m, 5 H), 8.16 (s, 1 H), 8.46 (br s, 1 H), 9.97 (br s, 1 H) | Method 1 |
| 44 | (2R)-2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.69 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.89 (m, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 7.31 (m, 5 H), 8.15 (s, 1 H), 9.88 (br s, 1 H) | Method 1 |
| 45 | 3-({5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl) propanoic acid | 0.69 (m, 2 H), 0.93 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 2.64 (d, 2 H), 5.5 (m, 1 H), 6.10-6.20 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.36 (m 2 H), 8.07 (m, 1 H), 8.78 (br s, 1 H) | Method 5 |
| 46 | 2-[{5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}(1-phenylethyl)amino]ethanol | ($CD_3OD$): 0.60 (m, 1 H), 0.75 (m, 1 H), 1.64 (d, J = 9.0 Hz, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 3.51 (m, 4 H), 5.94 (q, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.35 (m, 5 H), 8.18 (s, 1 H) | Method 5 |
| 47 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-methoxy ethyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 3.2 (s, 3 H), 3.5 (m, 2 H), 5.0 (br s, 1 H), 5.9 (br s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.9 (m, 1 H) | Method 1, and Method 113 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 48 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(4-fluorophenyl)-2-morpholin-4-ylethyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.9 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 3.5 (m, 4 H), 3.9 (m, 6 H), 5.5 (br s, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Method 1, and Method 114 |
| 49 | 2-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(2-thienyl)ethanol | 0.67 (m, 2 H), 0.93 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 4.65–4.80 (m, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.65 (m, 1 H), 10.22 (m, 1 H) | Method 1, and Method 108 |
| 50 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-phenylethyl]quinazoline-2,4-diamine | 0.67 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.57 (m, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 6.17 (br s, 1 H), 7.38 (m, 7 H), 7.82 (m, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.96 (br s, 1 H), 11.40 (br s, 1 H), 12.67 (br s, 1 H) | Method 55 |
| 51 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]quinazoline-2,4-diamine | 0.65 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.56 (m, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 6.15 (br s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.42 (m, 4 H), 7.82 (m, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 9.05 (br s, 1 H), 11.40 (br s, 1 H), 12.87 (br s, 1 H) | Method 55 |
| 52 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]quinazolin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.77 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 5.20 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.38 (m, 7 H), 7.83 (m, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.70 (br s, 1 H), 11.43 (br s, 1 H), 12.52 (br s, 1 H) | Method 55 |
| 53 | $N^4$-(5-tert-Butyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]quinazoline-2,4-diamine | ($CH_3OD$): 1.37 (s, 9 H), 1.64 (d, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.34 (m, 1 H), 6.45 (br s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.83 (m, 1 H), 8.29 (d, 1 H) | Method 56 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 54 | $N^2$-[(1S)-1-(4-Fluorophenyl) ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazoline-2,4-diamine | ($CH_3OD$): 1.62 (d, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.23 (m, 1 H), 6.16 (br s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.84 (m, 1 H), 8.31 (d, 1 H) | Method 57 |
| 55 | (2R)-2-({4-[(5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino] quinazolin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 2.27 (s, 3 H), 3.79 (m, 2 H), 5.15 (m, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 7.26-7.53 (m, 7 H), 7.83 (m, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 11.44 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H) | Method 57 |
| 56 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino] thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 3.8 (m, 2 H), 5.1 (br s, 1 H), 6 (br s, 1 H), 7.1 - 7.6 (m, 6 H), 8.1 (br s, 1 H), 8.6 (br s, 1 H), 11.5 (s, 1 H), 13.0 (br s, 1 H) | Method 70 |
| 57 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 5.4 (m, 1 H), 6.4 (br s, 1 H), 7.1 - 7.6 (m, 3 H), 7.5 (m, 2 H), 7.8 (m, 1 H), 8.5 (br s, 1 H), 11 (br s, 1 H) | Method 71 |
| 58 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.4 (m, 3 H), 1.8 (m, 1 H), 5.0 (br s, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.1 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H) | Method 70 |
| 59 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.5-0.9 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 4.2 (m, 2 H), 5.2 (br s, 1 H), 6.2 (br s, 1 H), 7.2 - 7.5 (m, 6 H), 8.4 - 8.7 (m, 2 H), 11.7 (s, 1 H), 12.5 (br s, 1 H) | Method 72 |
| 60 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino] thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.8 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.3 (br s, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 5 H), 7.8 (m, 1 H), 8.0 (m, 1 H), 10.5 (br s, 1 H) | Method 71 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 61 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino] thieno[3,4-d]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | ($CD_3OD$): 0.9 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 4.0 (m, 2 H), 7.3-7.6 (m, 6 H), 8.7 (s, 1 H) | Method 73 |
| 62 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^6$-[(1S)-1-(4-fluoro phenyl)ethyl]-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine | ($CD_3OD$): 1.1 (m, 2 H), 1.3 (m, 5 H), 1.9 (m, 1 H), 5.6 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.8 (m, 2 H), 8.1 (br s, 1 H) | Method 72 |
| 63 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino] thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 3.7 (m, 2 H), 5.0 (br s, 1 H), 6.0 (m, 2 H), 6.9 (m, 2 H), 7.1 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 8.0 (br s, 1 H) | Method 70, and Method 104 |
| 64 | (3S)-3-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino] thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl)propan-1-ol | ($CD_3OD$): 1.0 (m, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 2.2 (m, 1 H), 2.4 (m, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 5.6 (br s, 1 H), 6.4 (m, 2 H), 7.1-7.7 (m, 5 H), 8.4 (br s, 1 H) | Method 70, and Method 107 |
| 65 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine | 0.6 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H), 1.4 (d, J = 4 Hz, 3 H), 1.8 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 (m, 3 H), 8.6 (m, 1 H), 9.0 (m, 1 H) | Method 90 |
| 66 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino] pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.6-1 (m, 4 H), 1.9 (m, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (br s, 1 H), 7.2-7.6 (m, 5 H), 8.8 (m, 1 H), 8.9 (m, 1 H), 9.1 (m, 1 H), 11.7 (br s, 1 H), 12.6 (br s,1 H) | Method 90 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 67 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-7-methylquinazoline-2,4-diamine | (120°C): 0.7 (m, 1 H), 1.0 (m, 2 H), 1.3 (m, 1 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 2.5 (s, 3 H), 4.1 (m, 1 H), 5.3 (m, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 7.1-7.5 (m, 6 H), 7.7 (m, 1 H), 8.4 (m, 1 H), 8.7 (br s, 1 H), 10.9 (br s, 1 H) | Method 91 |
| 68 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-methylquinazoline-2,4-diamine | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 2.5 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 (m, 3 H), 7.7 (m, 1 H), 8.1 (m, 1 H) | Method 92 |
| 69 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-methoxyquinazoline-2,4-diamine | 0.7 (br s, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 4.3 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.4 (m, 4 H), 7.8 (m, 1 H) | Method 93 |
| 70 | 7-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] quinazoline-2,4-diamine | 0.7 (br s, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 4.3 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.5 (m, 4 H), 8.3 (m, 1 H) | Method 94 |
| 71 | 6-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] quinazoline-2,4-diamine | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 4.3 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.5 (m, 4 H), 8.3 (m, 1 H) | Method 95 |
| 72 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluoro phenyl)ethyl]-8-methoxy quinazoline-2,4-diamine | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 4.3 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.5 (m, 3 H), 7.8 (m, 1 H), 8.4 (m, 1 H) | Method 96 |
| 73 | 8-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] quinazoline-2,4-diamine | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.5 (m, 5 H), 7.9 (m, 1 H), 8.3 (m, 1 H) | Method 97 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 74 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 3.7 (m, 2 H), 5.0 (br s, 1 H), 6.0 (m, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 8.3 (br s, 1 H) | Method 72, and Method 104 |
| 75 | (2R)-2-({6-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]quinazolin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.83 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 5.5 (t, 1 H), 6.5 (s, 1 H), 7.3 - 7.5 (m, 5 H), 7.6 - 7.7 (m, 2 H), 8.4 (s, 1 H) | Method 95 |
| 76 | (2R)-2-({7-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]quinazolin-2-yl}amino)-2-phenylethanol | 0.83 - 0.91 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 5.5 (t, 1 H), 6.5 (s, 1 H), 7.2 - 7.4 (m, 4 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (s, 1 H), 8.2 (d, 1 H) | Method 94 |
| 77 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-fluoro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] quinazoline-2,4-diamine | 0.70 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 1.46 (d, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 6.19 (br s, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.66 (br s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 10.15 (br s, 1 H) | Method 102 |
| 78 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-7-fluoroquinazolin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | ($CD_3OD$): 0.8 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 5.2 (d, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 8.4 (m, 1 H) | Method 102, and Method 104 |
| 79 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-7-methylquinazolin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.8 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 2.5 (s, 3 H), 4.0 (m, 2 H), 5.5 (m, 1 H), 6.5 (m, 1 H), 7.1 - 7.5 (m, 7 H), 8.2 (m, 1 H) | Method 91, and Method 104 |
| 80 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-6-methoxyquinazolin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.8 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.0 (m, 3 H), 5.4 (m, 1 H), 6.4 (s, 1 H), 7.1, (m, 2 H), 7.4 - 7.5 (m, 4 H), 7.9 (d, 1 H) | Method 93, and Method 104 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 81 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-fluoro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] quinazoline-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.7 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.59 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H) | Method 103 |
| 82 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(3-methoxy-1H-pyrazol-5-yl) amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 3.63 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 4.94 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 8.18 (br s, 1 H), 9.49 (s, 1 H) | Method 115, and Method 104 |
| 83 | (2R)-2-[(5-Chloro-4-{[5-(methylthio)-1H-pyrazol-3-yl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 2.45 (s, 3 H), 3.64 (m, 2 H), 4.94 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 9.74 (br s, 1 H) | Method 118, and Method 104 |
| 84 | (2R)-2-({4,5-Dichloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl} amino)-2-(4-fluorophenyl) ethanol | ($CD_3OD$): 0.73 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.76 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 6.05 (br s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H) | Method 16, and Method 104 |
| 85 | (2R)-2-{[5-Chloro-4-(1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-2-yl]amino}-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 3.65 (m, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H) | Method 120, and Method 104 |
| 86 | (2R)-2-[(5-Chloro-4-{[3-(dimethylamino)-1H-pyrazol-5-yl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 2.90 (s, 6 H), 3.66 (m, 2 H), 4.99 (m, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.96 (br s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 10.11 (br s, 1 H) | Method 121, and Method 104 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 87 | 3-({5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methyl-3-phenylpropanoic acid | 0.89 (m, 7 H), 1.3 (m, 0.5 H), 1.58 (m, 0.5 H), 1.95 (m, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 7.29 (m, 5 H), 8.12 (s, 1 H) | Method 5 |
| 88 | 3-({5-Bromo-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methyl-3-phenylpropan-1-ol | 0.72-0.98 (m, 7 H), 1.90 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 7.28 (m, 5 H), 8.04 (br s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 9.32 (br s, 1 H) | Method 5, and Method 109 |
| 89 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)-3-morpholin-4-ylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.8 (m, 2 H), 1.2 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 2.6 (m, 1 H), 3.2 (m, 3 H), 3.6 (m, 3 H), 3.8 (m, 2 H), 4.1 (m, 2 H), 5.1 (br s, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Method 1, and Method 125 |
| 90 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)-3-pyrrolidin-1-ylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 1.0 (m, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 2.1 (m, 3 H), 2.3 (m, 2 H), 2.5 (m, 1 H), 2.6 (m, 1 H), 3.2 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (br s, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.6 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Method 1, and Method 127 |
| 91 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-3-(diethylamino)-1-(4-fluoro phenyl)propyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.8 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 1.3 (m, 6 H), 2.1 (m, 1 H), 2.3 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 3.2 (m, 6 H), 5.1 (br s, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Method 1, and Method 128 |
| 92 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methyl piperazin-1-yl)propyl] pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 2.2 (m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 3.1-3.8 (m, 10 H), 4.9 (br s, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.9 (s, 1 H) | Method 1, and Method 129 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 93 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-{(1S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]propyl}pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.6 (s, 3 H), 3.1 (m, 4 H), 3.2 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 3.5 (m, 2 H), 4.8 (m, 1 H), 5.8 (br s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.9 (s, 1 H) | Method 1, and Method 130 |
| 94 | 2-[[(3S)-3-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl)propyl](methyl)amino]ethanol | ($CD_3OD$): 0.8 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 2.3 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 2.9 (s, 3 H), 3.2 (m, 4 H), 3.8 (m, 2 H), 5.1 (br s, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Method 1, and Method 131 |
| 95 | (3S)-3-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl)propan-1-ol | ($CD_3OD$): 0.7 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 3 H), 3.5 (m, 2 H), 5.1 (br s, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.0 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Method 1, Method 107 |
| 96 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-methylpyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.68 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 3.66 (m, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 5.99 (br s, 1 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 8.49 (m, 1 H), 10.06 (br s, 1 H) | Method 9, Method 104 |
| 97 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 4.64 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.36 (m, 1 H), 6.02 (br s, 1 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.37-7.48 (m, 2 H), 8.18 (m, 1 H), 8.69 (m, 1 H), 11.15 (m, 1 H) | Method 13, Method 104 |
| 98 | (R)-2-[4-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-pyrido[2,3d]pyrimidin-2-ylamino]-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanol | ($CD_3OD$): 0.76 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 5.35 (m, 1 H), 7.04 (m, 3 H), 7.45 (m, 2 H), 8.49 (m, 1 H), 8.64 (m, 1 H) | Method 90, Method 104 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 99 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(S)-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.75 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H), 1.55 (d, 3 H), 1.96 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 5.33 (m, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H) | Method 1 |
| 100 | (2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.67 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 5.01 (m, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.97 (s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H), 12.36 (m, 1 H) | Method 18 |
| 101 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine | 0.63 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 6.13 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.97 (s, 1 H), 10.31 (br s, 1 H) | Method 18 |
| 102 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-methyl-$N^2$-(1-pyridin-2-ylethyl) pyrimidine-2,4-diamine | 0.55 (m, 2 H), 0.82 (m, 2 H), 1.55 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 5.80 (m, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 8.05 (m, 2 H), 8.55 (m, 1 H), 9.50 (br s, 1 H) | Method 1, Method 20 |
| 103 | 1-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl} amino)-1-phenylpropan-2-ol | 0.60 (m, 2 H), 0.80 – 1.00 (m, 5 H), 1.80 (m, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 4.60 – 4.90 (m, 1 H), 5.80 – 6.10 (m, 1 H), 7.10 – 7.40 (m, 5 H), 7.80 – 8.40 (m, 1 H) | Method 1, Method 21 |
| 104 | 5-Chloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)-ethyl]-$N^4$-(5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-3-yl)-pyrimidine-2,4-diamine | (400 MHz, $CDCl_3$): 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 4.94 (m, 1 H), 5.73 (br s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 11.80 (br s, 1 H) | Method 19 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 105 | 5-Bromo-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-(1-pyridin-2-ylethyl)-pyrimidine-2,4-diamine | (400 MHz, $CDCl_3$): 0.71 (m, 2 H), 0.89 (m, 2 H), 1.53 (d, J = 9.6 Hz, 3 H), 1.84 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 6.04 (br s, 1 H), 6.42 (br s, 1 H), 7.10 (t, J = 9.3 Hz, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 6.6 Hz, 1 H) | Method 5, Method 24 |
| 106 | $N^4$-(5-Benzyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-chloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-pyrimidine-2,4-diamine | (400 MHz, $CDCl_3$): 1.47 - 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 4.98 (q, 1 H), 5.6 (br s, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 6.96 (t, 2 H), 7.2 - 7.32 (m, 7 H), 7.86 (s, 1 H) | Method 25 |
| 107 | 5-Chloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)-ethyl]-$N^4$-(5-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyrimidine-2,4-diamine | (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 - 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.50 - 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.89 - 2.96 (q, 1 H), 5.02 - 5.09 (q, 1 H), 5.62 (br s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 6.96 (t, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.87 (s, 1 H) | Method 28 |
| 108 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropylmethyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-pyrimidine-2,4-diamine | (400 MHz, $CDCl_3$): 0.00 (m, 2 H), 0.371 (m, 2 H), 0.772 (m, 1 H), 1.31 - 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.32 – 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.84 (q, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 6.77 (t, 2 H), 7.11 (t, 2 H), 7.66 (s, 1 H) | Method 31 |
| 109 | 5-Chloro-$N^4$-[5-(cyclopropylmethoxy)-1H-pyrazol-3-yl]-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine | (400 MHz, $CDCl_3$): 0.021 (m, 2 H), 0.293 (m, 2 H), 0.947 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 3.61 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.64 (q, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 6.69 (t, 2 H), 7.02 (t, 2 H), 7.62 (s, 1 H) | Method 35 |
| 110 | 5-Bromo-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl)-ethyl]-pyrimidine-2,4-diamine | (400 MHz): 0.63 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 5.29 (br s, 1 H), 5.92 (br s, 0.76 H), 6.52 (br, 0.24 H), 7.96 (br, 0.76 H), 8.09 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 9.45 (br s, 0.24 H), 12.13 (s, 0.76 H, rotamer), 12.39 (br s, 0.24 H, rotamer) | Method 5, Method 49 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 111 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-(1-thiazol-2-yl-ethyl)-pyrimidine-2,4-diamine | (400 MHz, $CD_3CN$): 0.71 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.84 (m, 1 H), 5,41 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.90 (br s, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 6.23 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.96 (br s, 1 H) | Method 8, Method 52 |
| 112 | (2R)-2-({4-[(3-sec-Butoxy-1H-pyrazol-5-yl)amino]-5-chloropyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.90 (t, 3 H), 1.25 (d, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 4.96 (m, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 8.43 (br s, 1 H), 10.01 (br s, 1 H) | Method 36, Method 104 |
| 113 | (2R)-2-({5-Chloro-4-[(3-propoxy-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.95 (t, 3 H), 1.70 (q, 2 H), 3.64 (m, 2 H), 4.00 (t, 2 H), 4.94 (m, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 9.86 (br s, 1 H) | Method 37, Method 104 |
| 114 | (2R)-2-({5-Chloro-4-[(3-isopropoxy-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl} amino)-2-(4-fluorophenyl) ethanol | 1.27 (d, 6 H), 3.63 (m, 2 H), 4.67 (m, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.21 (br s, 1 H), 9.83 (br s, 1 H) | Method 38, Method 104 |
| 115 | (2R)-2-({5-Chloro-4-[(3-ethoxy-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl} amino)-2-(4-fluorophenyl) ethanol | 1.30 (t, 3 H), 3.63 (m, 2 H), 4.09 (q, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.24 (br s, 1 H), 9.84 (br s, 1 H) | Method 39, Method 104 |
| 116 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-3-(dimethylamino)-1-(4-fluoro phenyl)propyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.80 (m, 2 H), 1.10 – 1.40 (m, 4 H), 2.00 (m, 1 H), 2.18 – 2.40 (m, 2 H), 2.80 (m, 6 H), 5.07 (m, 1 H), 6.13 – 6.30 (m, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H) | Method 1, Method 132 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 117 | (3S)-3-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl)-N,N-dimethylpropanamide | ($CD_3OD$): 0.60 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 2.60 – 2.80 (m, 6 H), 2.95 (m, 2 H), 5.07 (m, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.93 (s, 1 H) | Method 1, Method 133 |
| 118 | (3S)-3-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl)-N-methylpropanamide | ($CD_3OD$): 0.90 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.80 (m, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 5.07 (m, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 8.23 (s, 1 H) | Method 1, Method 134 |
| 119 | 3-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(2-fluorophenyl)propan-1-ol | ($CD_3OD$): 0.83 (m, 2 H), 1.12 (m, 2 H), 1.90 - 2.03 (m, 3 H), 3.60 (m, 2 H), 5.50 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 7.31 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H) | Method 1 |
| 120 | (3S)-3-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl)-N-(2-hydroxyethyl) propanamide | ($CD_3OD$): 0.87 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 2.90 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H) | Method 1, Method 135 |
| 121 | 3-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl} amino)-3-(2-methoxyphenyl) propan-1-ol | ($CD_3OD$): 0.88 (m, 2 H), 1.12 (m, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 2.11 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 5.50 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H) | Method 1 |
| 122 | 3-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl} amino)-3-(2-thienyl)propan-1-ol | ($CD_3OD$): 0.74 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 2.18 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 5.57 (m, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 7.30 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H) | Method 1 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 123 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-morpholin-4-ylethyl]pyrimidine-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.80 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H), 1.99 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.89 (m, 4 H), 5.56 (m, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H) | Method 1, Method 151 |
| 124 | (2R)-2-({5-Fluoro-4-[(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | (100 °C): 1.35 (m, 6 H), 3.72 (m, 2 H), 4.64 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 9.90 (br s, 1 H) | Method 43, Method 104 |
| 125 | N-[(2R)-2-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-chloropyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethyl]acetamide | ($CD_3OD$): 0.60 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), 1.99 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H, 5.16 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H) | Method 1, Method 137 |
| 126 | (2R)-2-({4-[(5-Ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 1.30 (t, J = 6.0 Hz, 3 H), 3.66 (m, 2 H), 4.09 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H, 5.53 (m, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 8.00 (m, 1 H), 8.19 – 8.34 (m, 1 H), 10.73 – 11.07 (m, 1 H) | Method 42, Method 104 |
| 127 | (3S)-3-({4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl)propan-1-ol | 0.68 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.90 (m, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 5.53 (s, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 9.31 (bs, 1 H), 12.01 (bs, 1 H) | Method 13, Method 107 |

[1] Trans-esterification occurred.

**Example 128**

*N*$^2$-[(1*R*)-2-Amino-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-chloro-*N*$^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine

A mixture of 2,5-dichloro-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-3-ylamino)pyrimidine (Method 1; 150 mg, 0.56 mmol) and *tert*-butyl [(2*R*)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethyl]

carbamate (Method 136, 178 mg, 0.70 mmol) in n-butanol was heated at 120°C for 48 hours. Reverse phase HPLC (Gilson) gave the *t*-butoxycarbonyl protected title compound which was then dissolved in DCM (10 ml) and to it was added trifluoroacetic acid (10 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Solvent was evaporated. Reverse phase HPLC (Gilson) gave the desired product that was then transformed to HCl salt. $^1$H NMR ($CD_3OD$): δ 0.80 (m, 2 H), 1.20 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 6.10 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H).

**Example 129**

*N*$^4$-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*$^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4,5-triamine

A flask with 10% palladium on carbon (66 mg, 0.06 mmol) was evacuated and refilled with $H_2$ (balloon). To it was added a solution of *N*$^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*$^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (Example 101, 120 mg, 0.31 mmol) in EtOH (5 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Filtration followed by concentration gave the desired product as a solid (100 mg, 91%). $^1$H NMR: δ 0.70 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 6.20 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.83 (s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H).

**Examples 130**

Following a similar procedure to Example 129, the following compound was synthesized via reaction of a suitable aminopyrimidine (method of production of which is also listed) and palladium on activated carbon.

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 130 | (2R)-2-({5-Amino-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl) amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.70 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 6.20 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H) | Example 100 |

**Example 131**

4-[(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-2-{[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino} pyrimidine-5-carbonitrile

To a solution of 5-bromo-$N^4$-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine (Example 5, 250 mg, 0.6 mmol) in quinoline (2 ml) was added copper (I) cyanide (75 mg, 0.84 mmol) and the mixture was heated in microwave at 180°C for 5 hours. Reverse phase HPLC (Gilson) purification gave the desired product as a solid (67 mg, 30%). $^1$H NMR: δ 0.60 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 5.95 (m, 0.4 H), 6.20 (m, 0.6 H), 7.13 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.80 (m, 1 H), 10.95 (br s, 1 H).

**Example 132**

5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine

**Example 133**

5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine

The title compounds were syntheisised by purification of 5-chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine (Example 187) with a chiral HPLC with Diode Array Detection at 220 nm:
Column: Chiralcel OJ, 250 x 20 mm, 10u
Conditions: 50% EtOH 50% MeOH 0.1% diethylamine; Flow rate 10 ml/min
Chiral purity determined using chiral HPLC with Diode Array Detection at 220 nm:
Column: Chiralcel OJ, 250 x 4.6 mm, 10u
Conditions: 50% EtOH 50% MeOH 0.1% diethylamine; Flow rate 0.5 ml/min
Enantiomeric excess (e.e.) > 99% fro each isomer, calculated using area percent at 220 nm for each enantiomer.
(*S*)-isomer: $^1$H NMR: δ 0.73 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 6.16 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 8.80 (br s, 1 H).
(*R*)-isomer: $^1$H NMR: δ 0.65 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 5.90 – 6.10 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 9.35 (br s, 1 H).

**Example 134**

$N^4$-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-7-(2-methoxyethoxy)quinazoline-2,4-diamine

A mixture of $N^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-7-fluoro-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl) ethyl]quinazoline-2,4-diamine (Example 77, 25 mg, 0.06 mmol), 2-methoxyethanol (0.18 ml, 2.26 mmol), potassium *tert*-butoxide (60 mg, 0.53 mmol) was heated at 120°C for 18 hours. EtOAc was added to the reaction mixture. The solution was washed with water and was concentrated. Flash column chromatography (pure EtOAc to EtOAc/MeOH = 9:1) provided product as a solid (30 mg, 60 %). $^1$H NMR ($CD_3OD$): 0.73 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H), 1.61 (d, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 4.26 (m, 2 H), 5.22 (m, 1 H), 6.14 (br s, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 7.06 (m, 3 H), 7.34 (m, 2 H), 8.18 (d, 1 H).

**Examples 135-140**

Following a similar procedure to Example 134, the following compounds were synthesized via reaction of a suitable quinazoline (method of production of which is also listed) and a suitable alcohol.

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 135 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluoro phenyl)ethyl]-7-(2-morpholin-4-ylethoxy)quinazoline-2,4-diamine | ($CDCl_3$): 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (d, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 2.5 (m, 4 H), 2.8 (m, 2 H), 3.7 (m, 4 H), 4.1 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 6.8 (s, 1 H), 7.0 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (d, 1 H) | Example 77 |
| 136 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluoro phenyl)ethyl]-7-[2-(4-methyl piperazin-1-yl)ethoxy] quinazoline-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (d 3 H), 2.0 (m, 1 H), 2.9 (s, 3 H), 3.2 (m, 4 H), 3.4 (m, 4 H), 3.5 (m, 2 H), 4.4 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.1 (m, 4 H), 7.3 (d, 2 H), 7.9 (s, 1 H), 8.2 (d, 1 H) | Example 77 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 137 | (2R)-2-{[4-[(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-7-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy) quinazolin-2-yl]amino}-2-(4-fluorophenyl)ethanol | ($CD_3OD$): 0.78 (m, 2 H), 1.06 (d, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 2.06 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 3.73 (m, 4 H), 3.88 (d, 2 H), 4.51 (d, 2 H), 5.24 (d, 1 H), 6.16 (br s, 1 H), 7.05 (m, 4 H), 7.36 (m, 2 H), 8.26 (d, 1 H) | Example 78 |
| 138 | (2R)-2-{[4-[(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-7-(2-morpholin-4-ylethoxy) quinazolin-2-yl]amino}-2-(4-fluorophenyl)ethanol | ($CDCl_3$): 0.71 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 2.5 (m, 4 H), 3.64 (m, 2 H) 3.72 (m, 2 H), 3.86 (d, 2 H), 4.05 (m, 4 H), 4.57 (m, 2 H) 5.23 (br s, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 7.1 (m, 4 H), 7.36 (m, 2 H), 8.26 (d, 1 H) | Example 78 |
| 139 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-7-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy) quinazoline-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.67 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.5 (d, 3 H), 1.8 (m, 4 H), 1.99 (m, 1 H) 2.73 (s, 4 H), 2.9 (m, 2 H), 4.17 (m, 2 H), 5.2 (br s, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 7.0 (m, 2 H), 7.37 (s, 2 H), 7.91 (d, 1 H) | Example 78 |
| 140 | $N^4$-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy) quinazoline-2,4-diamine | ($CD_3OD$): 0.74 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H), 1.60 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 1.99 (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 3.74 (m, 4 H), 4.51 (d, 2 H), 5.22 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 8.25 (d, 1 H) | Example 81 |

**Example 141**

(2*S*)-3-[(4-[(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-2-{[(1*R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino}quinazolin-7-yl)oxy]propane-1,2-diol

A mixture of (2R)-2-({4-[(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-7-fluoroquinazolin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Example 78, 50 mg, 0.12 mmol), [(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol (0.4 ml) and potassium *tert*-butoxide (100 mg, 0.9 mmol) was stirred at 120°C overnight. Aqueous work up provided a residue. To a solution of this residue

in MeOH (2 ml) was added two drops of water and para-toluenesulfonic acid monohydrate (7 mg, 0.037 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Reverse phase HPLC (Gilson) purification gave the desired product as a solid. $^1$H NMR: δ 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.60 – 4.00 (m, 4 H), 4.18 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 6.09 (m, 1 H), 6.90 – 7.50 (m, 6 H), 8.50 (m, 1 H), 8.63 (m, 1 H), 11.22 (m, 1 H), 12.21 (br s, 1 H).

**Example 142**

Following a similar procedure to Example 141, the following compound was synthesized via reaction of a suitable quinazoline (method of production of which is also listed).

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 142 | (2R)-3-[(4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino}quinazolin-7-yl)oxy]propane-1,2-diol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.60 – 4.00 (m, 4 H), 4.18 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 6.09 (m, 1 H), 6.90 – 7.50 (m, 6 H), 8.50 (m, 1 H), 8.63 (m, 1 H), 11.22 (m, 1 H), 12.21 (br s, 1 H) | Example 78 |

**Example 143**

(2*R*)-2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]-6-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol

A mixture of (2-morpholin-4-ylethyl)amine (44 µl, 0.34 mmol), (2*R*)-2-({4,5-dichloro-6-[(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol (Example 84, 70 mg, 0.16 mmol) in 1-butanol (1.0 ml) was heated at 120°C for 18 hours. The solvent was removed and EtOAc was added. The solution was washed with water and was concentrated. Semi-prep HPLC (Gilson system) provided product as a solid (92 mg). $^1$H NMR ($CDCl_3$): 0.67 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 3.01 (m, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 3.63 (m, 4 H), 3.86 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.89 (m, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.95 (br s, 1 H), 9.15 (br s, 1 H), 9.54 (br s, 1 H).

**Example 144-176**

Following a similar procedure to Example 143, the following compounds were synthesized via reaction of a suitable pyrimidine or quinazoline (method of production of which is also listed) and a suitable amine.

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 144 | 3-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1*R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,2-diol | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.13-3.65 (m, 7 H), 4.96 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 8.67 (br s, 1 H), 9.73 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 145 | 3-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1*R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl] amino}pyrimidin-4-yl)amino]propan-1-ol | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.30-3.64 (m, 6 H), 4.92 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.64 (br s, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 9.68 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 146 | (2*R*)-2-[(5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]-6-{[3-(4-methyl piperazin-1-yl)propyl]amino} pyrimidin-2-yl)amino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 2.77 (m, 5 H), 3.17-3.33 (m, 10 H), 3.66 (m, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.61 (br s, 1 H), 8.53 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 147 | (2*R*)-2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl) amino]-6-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]pyrimidin-2-yl} amino)-2-(4-fluorophenyl) ethanol | 0.67 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 1.88 (m, 5 H), 2.80-3.63 (m, 10 H), 4.89 (m, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.95 (br s, 1 H), 9.2 (br s, 1 H), 9.28 (br s, 1 H) | Example 84 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 148 | 6-[(3-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1*R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl] amino}-N-(2-morpholin-4-ylethyl)pyrimidine-4-carboxamide | 0.69 (m, 2 H), 0.93 (m, 5 H), 1.86 (m, 1 H), 3.12 (m, 2 H), 3.64-3.96 (m, 12 H), 5.03 (m, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H). 8.66 (br s, 1 H), 9.08 (br s, 1 H), 9.73 (br s, 1 H), 9.97 (br s, 1 H) | Example 28 |
| 149 | (2*R*)-3-[(6-[(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-2-{[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino} pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,2-diol | 0.65 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.45 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 3.10 – 3.50 (m, 5 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.45 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H), 11.45 (br s, 1 H) | Example 38 |
| 150 | (2*R*)-3-({2-{[(1*S*)-1-(4-Fluorophenyl)ethyl]amino}-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)propane-1,2-diol | 1.40 (m, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 3.10 – 3.90 (m, 5 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.65 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H), 11.55 (br s, 1 H) | Example 190 |
| 151 | 2-[(6-[(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-2-{[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino} pyrimidin-4-yl)amino]ethanol | 0.65 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H), 1.45 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 3.10 – 3.50 (m, 4 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H), 11.45 (br s, 1 H) | Example 38 |
| 152 | 2-({2-{[(1*S*)-1-(4-Fluorophenyl) ethyl]amino}-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)ethanol | 1.40 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.10 – 3.50 (m, 4 H), 4.90 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.71 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 10.22 (br s, 1 H), 11.50 (br s, 1 H) | Example 190 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 153 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrimidine-2,4,6-triamine | 0.60 (m, 2 H), 0.82 (m, 2 H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 5.67 (br s, 1 H), 6.11-6.29 (m, 2.5 H), 6.81 (br s, 0.5 H), 7.11 (m, 2 H), 7.38 (m, 2.5 H), 7.56 (br s, 0.5 H), 8.97 (br s, 0.5 H), 11.90 (s, 0.5 H), 12.40 (br s, 0.5 H) | Example 39 |
| 154 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-2,4-diamine | 0.71 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.46 (m, 4 H), 3.46 (m, 4 H), 4.96 (m, 1 H), 5.08 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.83 (br, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.29 (m, 3 H), | Example 39 |
| 155 | 1-Amino-3-[(5-chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propan-2-ol | 0.63 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.41 (d, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 2.82 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.58 (br s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.72 (m, 2 H) | Example 39 |
| 156 | (2R)-2-[(5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.67 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.83 - 3.57 (m, 4 H), 3.62 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.93 (br s, 1 H), 9.16 (m, 2 H) | Example 84 |
| 157 | (2R)-2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6-[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl) ethanol | 0.67 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.83 - 1.97 (m, 7 H), 2.85 - 3.64 (m, 10 H), 4.92 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.26 (br s, 1 H), 9.41 (br s, 1 H), 9.56 (br s, 1 H) | Example 84 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 158 | 2-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]ethanol | 0.68 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 3.37 - 3.54 (m, 4 H), 4.97 (m, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.47 (br s, 1 H), 8.59 (br s, 1 H), 9.72 (br s, 1 H) | Example 39 |
| 159 | 2-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,3-diol | 0.68 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 3.33 - 3.56 (m, 4 H), 4.04 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 6.68 (br s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 8.54 (br s, 1 H), 9.73 (br s, 1 H) | Example 39 |
| 160 | (2R)-2-{[5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6-(dimethylamino) pyrimidin-2-yl]amino}-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.68 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.00 (s, 6 H), 3.61 (m, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 8.19 (br s, 1 H), 9.47 (br s, 1 H). | Example 84 |
| 161 | 1-Amino-3-[(5-chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propan-2-ol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 2.82 (m, 2 H), 3.24 - 3.65 (m, 5 H), 4.96 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.76 (b, 2 H), 8.43 (br s, 1 H), 9.62 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 162 | 2-[(5-Chloro-6-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,3-diol | 0.69 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 3.28 - 3.66 (m, 5 H), 3.98 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 8.54 (br s, 1 H), 9.64 (br s, 1 H) | Example 84 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 163 | (2R)-2-[(5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6-{[2-(2-hydroxy ethoxy)ethyl]amino}pyrimidin-2-yl)amino]-2-(4-fluorophenyl) ethanol | 0.69 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 3.41 - 3.64 (m, 10 H), 4.89 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 8.57 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 164 | (2R)-3-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl) amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluoro phenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,2-diol | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 3.30 - 3.54 (m, 5 H), 5.02 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 8.67 (br s, 1 H), 9.81 (br s, 1 H) | Example 39 |
| 165 | (2R)-2-{[5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6-(ethylamino) pyrimidin-2-yl]amino}-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 5 H), 1.93 (m, 1 H), 3.20 - 3.64 (m, 4 H), 4.91 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.72 (br s, 1 H), 8.70 (br s, 1 H), 9.73 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 166 | (2S)-3-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl] amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,2-diol | 0.69 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 3.32 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.47 (br s, 1 H), 8.73 (br s, 1 H), 9.78 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 167 | (2R)-3-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl] amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,2-diol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.54 (m, 7 H), 4.97 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.47 (br s, 1 H), 8.73 (br s, 1 H), 9.80 (br s, 1 H) | Example 84 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 168 | (2R)-2-({5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6-[(2-hydroxyethyl) amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 8.72 (br s, 1 H), 9.78 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 169 | (2R)-2-{[5-Chloro-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6-(methylamino) pyrimidin-2-yl]amino}-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 3.67 (m, 2 H), 4.97 (m, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.72 (br s, 1 H), 8.80 (br s, 1 H), 9.82 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 170 | (2S)-1-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino} pyrimidin-4-yl)amino]propan-2-ol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 5 H), 1.45 (d, 3 H), 1.94 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.55 (br s, 1 H), 8.71 (br s, 1 H), 9.89 (br s, 1 H) | Example 39 |
| 171 | 3-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] amino}pyrimidin-4-yl)amino]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.44 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.96 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.40 (br s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 8.44 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 1 H) | Example 39 |
| 172 | 3-[(5-Chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl] amino}pyrimidin-4-yl) (methyl)amino]propane-1,2-diol | 0.67 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.42 (d, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.29 - 3.98 (m, 5 H), 4.95 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H) | Example 39 |

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 173 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidine-2,4-diamine | 0.70 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.42 (d, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 3.42 (m, 4 H), 3.58 (m, 4 H), 4.92 (m, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 8.07 (br s, 1 H), 9.59 (br s, 1 H) | Example 39 |
| 174 | (2R)-2-({5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.70 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.38 (m, 4 H), 3.62 (m, 6 H), 4.86 (m, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.01 (br s, 1 H), 9.45 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 175 | (2R)-2-{[5-Chloro-4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 0.69 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 2.77 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.72 (br s, 1 H), 9.12 (br s, 1 H), 9.98 (br s, 1 H) | Example 84 |
| 176 | 5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidine-2,4-diamine | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.44 (d, 3 H), 1.82 (m, 4 H), 1.93 (m, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 8.55 (br s, 1 H), 9.79 (br s, 1 H) | Example 39 |

**Example 177**

(2R)-3-[(5-Chloro-6-[(3-ethoxy-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,2-diol

A mixture of 5,6-dichloro-*N*$^4$-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*$^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine (Example 191; 188 mg, 0.46 mmol), (2*R*)-3-aminopropane-1,2-diol (96 mg, 1.05 mmol) in *n*-butanol (2.5 ml) was heated at 112°C for 2 days. The mixture was concentrated. Reverse phase HPLC (Gilson) purification gave the title compound (18 mg). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29 (t, 3 H), 1.40 (d, 3 H), 3.18 - 3.61 (m, 5 H),

4.08 (q, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 6.59 (br s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.86 (br s, 1 H), 9.27 (br s, 1 H).

**Example 178-181**

Following a similar procedure to Example 177, the following compounds were synthesized via reaction of a suitable pyrimidine (method of production of which is also listed) and a suitable amine.

| Ex. | Compound | $^1$H NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 178 | (2R)-3-({5-Chloro-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}-6-[(3-isopropoxy-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)propane-1,2-diol | 1.27 (d, 6 H), 1.41 (d, 3 H), 3.19 - 3.51 (m, 5 H), 4.60 (m, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 6.69 (br s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.96 (br s, 1 H), 9.34 (br s, 1 H) | Example 192 |
| 179 | (2R)-3-({5-Chloro-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl] amino}-6-[(3-isopropoxy-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)propane-1,2-diol | 1.27 (d, 6 H), 3.17 - 3.49 (m, 5 H), 3.62 (m, 2 H), 4.62 (m, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 6.67 (br s, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.99 (br s, 1 H), 9.32 (br s, 1 H) | Example 194 |
| 180 | 2-({5-Chloro-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}-6-[(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)propane-1,3-diol | 1.30 (d, 6 H), 1.46 (d, 3 H), 3.33 - 3.55 (m, 4 H), 4.04 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.81 (br s, 1 H), 9.97 (br s, 1 H) | Example 192 |
| 181 | 2-({5-Chloro-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl] amino}-6-[(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)propane-1,3-diol | 1.27 (d, 6 H), 3.27 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.51 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 5.90 (bs, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.87 (br s, 1 H), 9.24 (br s, 1 H), 11.95 (br s, 1 H) | Example 193 |

**Example 182**

$N^4$-(5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(S)-1-(4-fluorophenyl)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (Example 188; 0.06 g, 0.11 mmol) was dissolved in absolute EtOH (4 ml), to which was added Pd/C (0.012 g, 0.005 mmol). The reaction mixture was then purged with $N_2$, evacuated, purged with $H_2$, and stirred under $H_2$ at atmospheric pressure for 15 hours. The Pd/C was removed by filtration and washed with MeOH (2 x 2 ml). The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 20: 1) to give the title compound as a white solid (0.02 g, 44%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.62 - 0.66 (m, 2 H), 0.87 - 0.91 (m, 2 H), 1.47 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3 H), 1.73 - 1.81 (m, 1 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 2.99 - 3.09 (m, 2 H), 3.58 - 3.67 (m, 2 H), 4.99 - 5.06 (m, 1 H), 5.19 (br s, 2 H), 5.89 (br s, 1 H), 6.74 (br s, 1 H), 6.94 - 6.98 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H). MS: Calcd.: 393; Found: $[M+H]^+$ 394.

**Example 183**

$N^4$-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine

To an EtOH (20 ml) solution of $N^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine (Example 65; 0.3 g, 0.77 mmol) was added platinum oxide (0.017 g, 0.077 mmol). The reaction was then purged with $N_2$, evacuated, and then purged with $H_2$, and stirred for 15 hours. The reaction was then diluted with MeOH (20 ml) and filtered to remove platinum. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 40: 1) to give the title compound as a solid (0.25 g, 83%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.62 - 0.66 (m, 2 H), 0.84 - 0.87 (m, 2 H), 1.44 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3 H), 1.79 - 1.84 (m, 1 H), 1.85 - 1.91 (m, 2 H), 2.30 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2 H), 3.24 - 3.26 (m, 2 H), 4.79 (br s, 1 H), 4.98 (br s, 2 H), 6.54 (br s, 1 H), 6.93 - 6.97 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H). MS: Calcd.: 393; Found: $[M+H]^+$ 394.

**Example 184**

$N^4$-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-diamine

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester (Example 189; 0.7 g, 1.3 mmol) was dissolved in absolute EtOH (20 ml), and Pd/C (0.28 g, 0.13 mmol) was added. The reaction was then purged with $N_2$, evacuated, purged with $H_2$, and stirred for 15 hours. The reaction was then filtered to remove the palladium, washed with MeOH, concentrated, and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 20: 1) to give the title compound (0.50 g, 95%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.67 - 0.69 (m, 2 H), 0.92 - 0.95 (m, 2 H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.80 - 1.88 (m, 1 H), 2.32 - 2.37 (m, 2 H), 3.12 - 3.15 (m, 2 H), 3.70 - 3.78 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 5.19 – 5.21 (m, 1 H), 5.91 (br s, 1 H), 6.73 (br s, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 7.34 - 7.38 (m, 2 H). MS: Calcd.: 393; Found: $[M+H]^+$ 394.

**Example 185**

1-{4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-6-yl}-ethanone

A solution of $N^4$-(5-cyclopropyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine (Example 182, 0.03 g, 0.08 mmol) in DCM–THF (3 ml, 1 : 1, v/v) was agitated together with acetic acid loaded TFP (tetrafluorophenyl) resin (1.4 mmol/g, 1.0 eq.) for 40 minutes. The resin was filtered and washed with DCM (2 x 5 ml). The combined organic was concentrated and purified by prep. TLC (DCM: MeOH = 15: 1) to give the title compound (0.027 g, 81%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.71 - 0.72 (m, 2 H), 0.90 - 0.92 (m, 2 H), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.63 - 2.73 (m, 2 H), 3.56 – 3.77 (m, 2 H), 4.43 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 5.07 - 5.15 (m, 2 H), 5.99 (br s, 1 H), 6.94 - 6.99 (m, 2 H), 7.24 - 7.32 (m, 2 H), 9.28 (br s, 1 H). MS: Calcd.: 435; Found: $[M+H]^+$ 436.

**Example 186**

1-{4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl}-ethanone

A solution of $N^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- $N^2$-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine (Example 184; 0.05 g, 0.13 mmol) in

DCM: THF (3 ml, 1 : 1, v/v) was agitated together with acetic acid loaded TFP resin (1.4 mmol/g, 1.0 eq.) for 40 minutes. The resin was filtered and washed with DCM (2 x 5 ml). The combined organic was concentrated and purified by prep. TLC (DCM: MeOH = 13: 1) to give the title compound (0.023 g, 41%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.68 - 0.70 (m, 2 H), 0.93 - 0.95 (m, 2 H), 1.52 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3 H), 1.82 - 1.85 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.36 - 2.46 (m, 2 H), 3.65 - 3.90 (m, 2 H), 4.31 - 4.49 (m, 2 H), 5.07 - 5.17 (m, 2 H), 6.05 (br s, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H). MS: Calcd.: 435; Found: $[M+H]^+$ 436.

**Example 187**

5-Chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)ethyl] pyrimidine-2,4-diamine

The title compound was synthesized in a similar fashion to Example 1 using [2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amine (synthesized following the procedure of *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2335-44). $^1$H NMR: δ 0.73 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 6.16 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 8.80 (br s, 1 H).

**Example 188**

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester

A solution of 4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-methanesulfonyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (Method 144; 0.10 g, 0.21 mmol), (*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamine (0.30 g, 2.1 mmol), and DIPEA (0.27 g, 2.1 mmol) in *n*-BuOH (3 ml) was heated to 110 °C in a sealed tube for 48 hours. The reaction was cooled to 25 °C, concentrated under reduced pressure, acidified with 0.5 N HCl (50 ml), and extracted with DCM (3 x 50 ml). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, concentrated, and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 80: 1) to give the title compound (0.6 g, 54%). MS: Calcd.: 527; Found: $[M+H]^+$ 528.

**Example 189**

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester

A mixture of 4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-methanesulfonyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester (Method 149; 2.0 g, 4.3 mmol), (*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamine (0.30 g, 2.1 mmol), and DIEA (5.5 g, 42.6 mmol) *n*-BuOH (15 ml) was heated to 110 °C in a sealed tube for 48 hours, cooled to 25 °C, concentrated, acidified with 0.5 N HCl (100 ml), and extracted with DCM (3 x 150 ml). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, concentrated, and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 80: 1) to give the title compound (0.7 g, 31%). MS: Calcd.: 527; Found: $[M+H]^+$ 528.

**Example 190**

6-Chloro-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine

This title compound was prepared in a similar way to the preparation of Example 1 using 2,6-dichloro-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidin-4-amine (Method 150) and [(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amine. $^1$H NMR: δ 1.45 (s, 3 H), 2.20 (m, 3 H), 5.10 (m, 1 H), 5.85 – 6.10 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 8.60 (m, 1 H).

**Example 191**

5,6-Dichloro-$N^4$-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine

A mixture of 2,5,6-trichloro-*N*-(3-ethoxy-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrimidin-4-amine (Method 40; 300 mg, 0.98 mmol), [(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amine (163 mg, 1.2 mmol) and triethylamine (0.16 ml) in *n*-butanol (2 ml) was heated at 106°C for 3 days. The mixture was concentrated. Reverse phase HPLC (Gilson) purification gave the title compound (198 mg). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (m, 3 H), 1.52 (m, 3 H), 4.18 (m, 2 H), 4.93 – 5.50 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H).

**Example 192-193**

Following a similar procedure to Example 1, the following compounds were synthesized via reaction of a suitable pyrimidine (method of production of which is also listed) and a suitable amine.

| Ex. | Compound | NMR | SM |
|---|---|---|---|
| 192 | 5,6-Dichloro-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-$N^4$-(3-isopropoxy-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrimidine-2,4-diamine | 1.26 (m, 6 H), 1.41 (m, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.18 (m, 1 H), 9.86 (br s, 1 H), 11.89 (br s, 1 H) | Method 38 |
| 193 | (2*R*)-2-({4,5-Dichloro-6-[(3-isopropoxy-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 1.26 (m, 6 H), 3.61 (m, 2 H), 4.66 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 5.54 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.18 (m, 1 H), 9.85 (br s, 1 H), 11.99 (br s, 1 H) | Method 38 |

**Preparation of starting materials:**

The starting materials for the Examples contained herein are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example the following reactions are illustrations but not limitations of the preparation of some of the starting materials and examples used herein.

**Method 1**

2,5-Dichloro-4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-3-ylamino)pyrimidine

A solution of 2,4,5-trichloropyrimidine (533 mg, 2.93 mmol), 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole (360 mg, 2.93 mmol) and triethylamine (0.49 ml) in EtOH (5 ml) was stirred at room temperature for 10 hours. Solvent was removed and EtOAc was added. The solution was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate and was concentrated to give title compound as a white solid (546 mg, 69%). The compound was carried to the next step without further purification. $^1$H NMR δ 0.92 (m, 2 H), 1.20 (m, 2 H), 2.18 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 12.60 (s, 1 H).

Method 2-19

The following compounds were prepared by the procedure of Method 1 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Pyrimidine | Amine |
|---|---|---|---|
| 2 | 5-Bromo-2-chloro-*N*-(3-ethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrimidin-4-amine | 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-ethyl-1*H*-pyrazole |
| 3 | *N*-(3-*tert*-Butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2,5-dichloropyrimidin-4-amine | 2,4,5-trichloropyrimidine | 3-amino-5-tert-butyl-1*H*-pyrazole |
| 4[a] | 2-Chloro-*N*-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amine | 5-trifluro-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 5 | 5-Bromo-2-chloro-*N*-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrimidin-4-amine | 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 6 | 5-Bromo-*N*-(5-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-chloropyrimidin-4-amine | 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-tert-butyl-1*H*-pyrazole |
| 7 | 5-Bromo-2-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-methylpyrimidin-4-amine | 5-bromo-6-methyl-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 8[b] | 2-Chloro-*N*-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrimidin-4-amine | 2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 9[b] | 2-Chloro-*N*-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-methylpyrimidin-4-amine | 5-methyl-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 10 | Methyl 2-chloro-6-[(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidine-4-carboxylate | 6-methoxy carbonyl-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |

| Method | Compound | Pyrimidine | Amine |
|---|---|---|---|
| 11 | 5-Bromo-2-chloro-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidin-4-amine | 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazole |
| 12 | 2,5-Dichloro-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidin-4-amine | 2,4,5-trichloro pyrimidine | 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazole |
| 13 | 2-Chloro-*N*-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-4-amine | 5-fluoro-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 14[b] | 2-Chloro-*N*-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6-methylpyrimidin-4-amine | 6-methyl-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 15 | 2,6-Dichloro-*N*-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrimidin-4-amine | 2,4,6-trichloro pyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 16 | 2,5,6-Trichloro-*N*-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrimidin-4-amine | 2,4,5,6-tetrachloro pyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 17[c] | Ethyl 2-chloro-6-[(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidine-4-carboxylate | 6-methyoxy carbonyl-2,4-dichloropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 18 | 2-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine | 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole |
| 19 | 2,5-dichloro-*N*-[3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]pyrimidin-4-amine | 2,4,5-trichloropyrimidine | 3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-amine (Method 22) |

[a] The reaction is similar to Method 1 except that the reaction was performed at -20 °C

[b] The reaction is similar to Method 1 except that the reaction was performed at 70 °C

[c] The ethoxy group resulted from transesterification with solvent

**Method 20**

*N*-Methyl-1-pyridin-2-ylethanamine

To 1-pyridin-2-ylethyl methanesulfonate (*Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1973-78; 800 mg, 4 mmol) was added methylamine (2.0 M in THF, 10 ml, 20 mmol) and the reaction mixture was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed to give the desired product as an oil (544 mg, quantitative yield). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.75 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 8.56 (m, 1 H).

**Method 21**

1-Amino-1-phenylpropan-2-ol

The diasteroisomeric mixture was prepared according in a similar fashion to a known procedure (*J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939-6942).

**Method 22**

3-(Trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-amine

A solution of 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butyronitrile (Method 23; 11.0 g, 0.080 mol) and hydrazine monohydrate (3.89 ml, 0.080 mol) in EtOH (400 ml) was heated at reflux for 5 hours. After cooling to 25 °C, the solvent was removed under reduced pressure. The resulted residue was dissolved in DCM (500 ml), washed with brine (2 x 200 ml), and dried over $Na_2SO_4$. After evaporation of the solvent, the resulted residue was purified by column chromatography (hexane: EtOAc = 1: 1) to give the title compound as a pale yellow solid (1.93 g, 16%). $^1$H NMR (400 MHz): δ 5.35 (s, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 12.10 (br s, 1 H).

**Method 23**

4,4,4-Trifluoro-3-oxo-butyronitrile

60% NaH (9.6 g, 0.24 mol) was suspended in dioxane (400 ml), to which was added acetonitrile (12.62 ml, 0.24 mol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 30 minutes, followed by addition of ethyl trifloroacetate (23.8 ml, 0.2 mol). The reaction mixture was heated to reflux for 3 hours, cooled to 25 °C, and quenched with water (400 ml). The unreacted starting material was extracted with DCM (100 ml). The aqueous layer was acidified with 10% HCl to pH 3 and extracted with DCM (100 ml). The organic layer was dried over $Na_2SO_4$, concentrated under reduced pressure, and purified by chromatography

(hexane: EtOAc = 5: 1) to give the title compound as a white solid (11.0 g, 40%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (s, 1 H).

**Method 24**

(1-Pyridin-2-ylethyl)amine

To a mixture of 1-pyridin-2-yl-ethanone (0.20 g, 1.65 mmol) and ammonium choride (0.88 g, 16.5 mmol) in MeOH (5 ml) was added sodium cyanoborohydride (0.125 g, 1.98 mmol). The reaction was stirred at 25 °C for 64 hours and quenched by addition macroporous polystyrene sulfonic acid (MP-TsOH) (4.08 g, 16.5 mmol) resin. The suspension was agitated for 1 hour. The resin was collected by filtration and washed with MeOH (3 x 20 ml, 20 minute shaking per wash). The resulted resin was then treated with $NH_3$/MeOH solution (7 M, 15 ml) for 20 minutes, filtered, and washed with MeOH (2 x 15 ml). The combined filtrate was concentrated until the crude weighed 200 mg. The crude product contained about 30% desired product, 35% alcohol, and 35% dimmer as indicated by LC/MS, and was directly used without further purification.

**Method 25**

(5-benzyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2,5-dichloro-pyrimidin-4-yl)-amine

The solution of 2,4,5-trichloropyrimidine (0.150 g, 0.82 mmol), 5-benzyl-2*H*-pyrazol-3-ylamine (Method 27; 0.129 g, 0.74 mmol), and triethylamine (0.155 ml, 1.12 mmol) in EtOH (5 ml) was heated to 55 °C for 5 hours and then stirred at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. The resulted yellow solid was stirred in hexanes: ether solution (1: 1), collected by filtration, and then recrystallized from DCM to give the title compound (0.212 g, 89%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (d, $J$ = 15.2 Hz, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 5 H), 8.28 (s, 1 H). MS: Calcd.: 319; Found: $[M+H]^+$ 320.

**Method 26**

3-Oxo-4-phenyl butyronitrile

NaH (60% in mineral oil, 0.48 g, 12.0 mmol) of) was suspended in dioxane (20 ml), to which was added acetonitrile (0.63 ml, 12 mmol) dropwise. The reaction was stirred for 20 minutes, followed by addition of ethyl phenylacetate (10 mmol) solution in dioxane (8 ml). The mixture was refluxed for 4 hours, cooled to 25 °C, and quenched with $H_2O$ (40 ml). The

unreacted starting material was extracted with DCM (40 ml). The aqueous layer was acidified with 1 N HCl to pH 5 and extracted with DCM (40 ml). The organic layer was dried over anhydrous $Na_2SO_4$, concentrated, and purification by column chromatography (hexane: EtOAc = 3: 2) to afford the title compound (0.58 g, 36%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.45 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 7.2 - 7.28 (m, 5 H). MS: Calcd.: 159; Found: $[M-H]^-$ 158.

**Method 27**

5-Benzyl-2*H*-pyrazol-3-ylamine

A solution of 3-oxo-4-phenyl butyronitrile (Method 26; 0.58 g, 3.64 mmol) and hydrazine monohydrate (0.177 ml, 3.64 mmol) in EtOH (16 ml) was heated to reflux for 3 hours. After cooling to 25 °C, the reaction was concentrated under reduced pressure, extracted with DCM (15 ml), and washed twice with brine. The organic layer was dried over anhydrous $Na_2SO_4$ and concentrated to give an orange solid. The resulted solid was triturated with hexanes: ether (1: 1) solution and collected by filtration to afford the title compound as a yellow solid (0.38 g, 60%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.9 (s, 2 H), 4.89 (br s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 5 H). MS: Calcd.: 173; Found: $[M+H]^+$ 174.

**Method 28**

(2,5-Dichloro-pyrimidin-4-yl)-(5-isopropyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amine

A solution of 5-isopropyl-2*H*-pyrazol-3-ylamine (Method 29; 0.093 g, 0.74 mmol), 2,4,5-trichloropyrimidine (0.150 g, 0.82 mmol), and triethylamine (0.36 ml, 2.6 mmol) in EtOH (5 ml) was heated to 55°C for 5 hours and stirred at 25 °C overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, triturated with DCM to afford the title compound (0.192, 95%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 - 1.37 (d, $J$ = 7.0 Hz, 6 H), 3.07 - 3.14 (q, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H). MS: Calcd.: 271; Found: $[M+H]^+$ 272.

**Method 29**

5-Isopropyl-2*H*-pyrazol-3-ylamine

A solution of 4-methyl-3-oxo-pentanenitrile (Method 30; 0.42 g, 3.78 mmol) and hydrazine monohydrate (0.183 ml, 3.78 mmol) in EtOH (20 ml) was heated to reflux for 1 hour, cooled, and then concentrated under reduced pressure. The resulted oil was dissolved with DCM, washed with brine, dried over anhydrous $Na_2SO_4$, concentrated, and purification

by column chromatography (EtOAc: MeOH = 20: 1) to the title compound as an orange solid (0.26 g, 56%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 - 1.23 (d, $J$ = 7.0 Hz, 6 H), 2.82 - 2.89 (q, 1 H), 5.42 (s, 1 H). MS: Calcd.: 125; Found: $[M+H]^+$ 126.

**Method 30**

4-Methyl-3-oxo-pentanenitrile

NaH (60% in mineral oil, 0.72 g, 18 mmol) was suspended in dioxane (20 ml), to which was carefully added ethyl isobutyrate (2.0 ml, 15 mmol) followed by addition of acetonitrile (0.95 ml, 18 mmol). The reaction mixture was refluxed for 5 hours, cooled, and quenched with water (40 ml). The unreacted starting material was extracted with DCM. The aqueous layer was acidified with 1 N HCl to pH 5 and extracted with DCM. The organic layer was dried over $Na_2SO_4$, concentrated, and purification by column chromatography (hexane: EtOAc = 3: 2) to give the title compound (0.43 g, 26%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 - 1.15 (d, $J$ = 7.0, 6 H), 2.73 - 2.79 (q, 1 H), 3.52 (s, 2 H). MS: Calcd.: 111; Found: $[M-H]^-$ 110.

**Method 31**

5-Cyclopropylmethyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2,5-dichloro-pyrimidin-4-yl)-amine

A solution of 2,4,5-trichloropyrimidine (0.2 g, 1.1 mmol), 5-cyclopropylmethyl-2*H*-pyrazol-3-ylamine (Method 32; 0.14 g, 0.99 mmol), and triethylamine (0.15 g, 1.5 mmol) in EtOH (5 ml) was heated to 55 °C overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulted solid was triturated with DCM to afford the title compound as a white solid (0.206 g, 73%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.008 (m, 2 H), 0.363 (m, 2 H), 0.801 (m, 1 H), 2.36 - 2.38 (d, $J$ = 7.0 Hz, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H). MS: Calcd.: 283; Found: $[M+H]^+$ 284.

**Method 32**

5-Cyclopropylmethyl-2*H*-pyrazol-3-ylamine

A solution of 4-cyclopyropyl-3-oxo-butyronitrile (Method 33; 1.0 g, 8.1 mmol) and hydrazine monohydrate (0.4 g, 8.1 mmol) in EtOH (35 ml) was heated to reflux for 2 hours, cooled, and concentrated under reduced pressure. The resulted residue was taken up in DCM, washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated, and purified by column chromatography (EtOAc: MeOH: $Et_3N$ = 94 : 5 : 1) to afford the title compound

(0.464 g, 42%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.005 (m, 2 H), 0.370 (m, 2 H), 0.78 (m, 1 H), 2.27 - 2.29 (d, $J$ = 7.0 Hz, 2 H), 5.07 (br s, 1 H), 5.32 (s, 1 H). MS: Calcd.: 137; Found: $[M+H]^+$ 138.

**Method 33**

4-Cyclopropyl-3-oxo-butyronitrile

Cyanoacetic acid (8.5 g, 100 mmol) solution in EtOAc (200 ml) was treated with anhydrous $MgSO_4$ and stirred for 20 minutes. $MgSO_4$ was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted white solid was dissolved in THF (166 ml) and 5 mg of 2,2'-bipyridine was added as an indicator. The reaction solution was cooled to –78°C, to which was added *n*-butyllithium solution (80 ml, 199 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to 0 °C gradually then cooled to –78 °C again, to which was added cyclopropyl-acetyl chloride (Method 34; 5.9 g, 50 mmol) in DCM (80 ml) via an addition funnel. The reaction mixture was then stirred at 25 °C for 1 hour, quenched with 2 N HCl and extracted with chloroform. The organic layer was washed with a saturated sodium bicarbonate solution, brine, dried with $MgSO_4$, concentrated, and purified by column chromatography (EtOAc: MeOH = 20: 1) to give the title compound (1.0 g, 16% yield). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.019 (m, 2 H), 0.472 (m, 2 H), 0.832 (m, 1 H), 2.29 - 2.32 (d, $J$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.38 (s, 2 H).

**Method 34**

Cyclopropyl-acetyl chloride

To the DCM (30 ml) solution of cyclopropyl acetic acid (5.0 g, 49.9 mmol) with 6 drops DMF, was slowly added the solution of oxalyl chloride (5.2 ml, 59.9 mmol) in DCM (5 ml). After completion of the addition, the reaction solution was stirred at 25 °C for 4 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave the title compound as a bright yellow solid (5.9 g, 99.6%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.018 (m, 2 H), 0.421 (m, 2 H), 0.896 (m, 1 H), 2.53 - 2.55 (d, $J$ = 5.85 Hz, 2 H).

**Method 35**

(5-Cyclopropylmethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-(2,5-dichloro-pyrimidin-4-yl)-amine

A solution of 2,4,5-trichloropyrimidine (0.30 g, 1.6 mmol), 5-cyclopropylmethoxy-1*H*-pyrazol-3-ylamine (Method 44; 0.23 g, 1.5 mmol), and triethylamine (0.23 ml, 2.2 mmol)

in EtOH (8 ml) was heated to 55 °C overnight. The reaction was concentrated under reduced pressure and purification by column chromatography (hexane: EtOAc = 1 : 1) to give the title compound (0.20 g, 6%). $^1$H NMR (400 MHz): d 0.321 (m, 2 H), 0.552 (m, 2 H), 0.863 (m, 1 H), 3.90 (d, $J$ = 7.0 Hz, 2 H), 5.8 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H). MS: Calcd.: 299; Found: $[M+H]^+$ 300.

**Methods 36-43**

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

| Method | Compound | pyrimidine | Pyrazole |
|---|---|---|---|
| 36 | *N*-(5-*sec*-Butoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,5-dichloropyrimidin-4-amine | 2,4,5-trichloropyrimidine | 5-*sec*-butoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 45) |
| 37 | *N*-(5-Propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,5-dichloropyrimidin-4-amine | 2,4,5-trichloropyrimidine | 5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 46) |
| 38 | *N*-(5-Isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,5-dichloropyrimidin-4-amine | 2,4,5-trichloropyrimidine | 5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 47) |
| 39 | *N*-(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-2,5-dichloropyrimidin-4-amine | 2,4,5-trichloropyrimidine | 5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 48) |
| 40 | 2,5,6-Trichloro-*N*-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidin-4-amine | 2,4,5,6-tetrachloropyrimidine | 5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 48) |
| 41 | 2,5,6-Trichloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidin-4-amine | 2,4,5,6-tetrachloropyrimidine | 5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 47) |

| Method | Compound | pyrimidine | Pyrazole |
|---|---|---|---|
| 42 | 2-Chloro-*N*-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-amine | 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine | 5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 48) |
| 43 | 2-Chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-amine | 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine | 5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (Method 47) |

**Method 44**

5-Cyclopropylmethoxy-1*H*-pyrazol-3-ylamine

Triphenylphosphine (16.0 g, 61 mmol), 5-amino-2*H*-pyrazol-3-ol (5.5 g, 56 mmol), and cyclopropyl methanol (4.4 g, 61 mmol) were dissolved in THF (100 ml), to which was slowly added the diisopropyl azodicarboxylate (12 ml, 61 mmol) solution in THF (50 ml). The reaction mixture was stirred for 1 hour, diluted with DMF (45 ml), and allowed at 25 °C overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The resulted residue was treated with water, extracted with EtOAc twice and DCM once. The combined organics were dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated under reduced pressure, and purified by column chromatography (EtOAc) to give the title compound (1.3 g, 15%). MS: Calcd.: 153; Found: $[M+H]^+$ 154.

**Method 45-48**

The following compounds were prepared by the procedure of Method 44 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Alcohol | Pyrazole |
|---|---|---|---|
| 45 | 5-*sec*-Butoxy-1*H*-pyrazol-3-amine | butan-2-ol | 5-amino-2*H*-pyrazol-3-ol |
| 46 | 5-Propoxy-1*H*-pyrazol-3-amine | propanol | 5-amino-2*H*-pyrazol-3-ol |

| Method | Compound | Alcohol | Pyrazole |
|---|---|---|---|
| 47 | 5-Isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-amine | isopropanol | 5-amino-2*H*-pyrazol-3-ol |
| 48 | 5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-amine | ethanol | 5-amino-2*H*-pyrazol-3-ol |

**Method 49**

{(1*S*)-1-[4-(Trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]ethyl}amine

To a solution of (*S*)-*N*-benzyloxycarbonyl-1-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl)-ethylamine (Method 50; 0.45 g, 1.36 mmol) in anhydrous $CH_3CN$ (5 ml) was added TMS-I (0.23 ml, 1.64 mmol) at 25 °C. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes, quenched with cold HCl/ethyl ether solution (2 N, 10 ml), and diluted with ethyl ether (40 ml). The precipitate was quickly collected by filtration and washed with ether. The resulted solid was treated with 10 ml of saturated $NaHCO_3$, extracted with ethyl ether (3 x 20 ml). The combined organic was washed with brine (20 ml) and dried over $Na_2SO_4$. The solvent was evaporated under reduced pressure at below 20 °C (Note: this product is volatile, high-vacuum should be avoided). The crude product as a light brown oil (0.24 g, 90%) was used without further purification.

**Method 50**

(*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-1-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl)-ethylamine

$N^{\alpha}$-Benzyloxycarbonyl-L-alanine thiamide (Method 51; 1.0 g, 4.2 mmol) and 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-one (0.52 ml, 5.0 mmol) were dissolved in acetone (10 ml) and heated to reflux for 6 hours. The reaction was cooled to 25 °C and the solvent was removed under reduced pressure. The reaction resultant was treated with saturated $NaHCO_3$ solution (15 ml), extracted with EtOAc (15 ml), washed with $H_2O$ (2 x 15 ml), brine (15 ml), and dried over $Na_2SO_4$. After evaporation of the solvent, the crude material was purified by silica-gel chromatography (hexane: EtOAc = 2: 1) to give the title compound as a yellowish oil (1.1 g, 79%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 1.65 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3 H), 5.15 (m, 3 H), 5.31 (br s, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 7.68 (s, 1 H). MS: Calcd.: 330; Found: $[M+H]^+$ 331.

Method 51

$N^{\alpha}$-Benzyloxycarbonyl-L-alanine thiamide

$N^{\alpha}$-Benzyloxycarbonyl-L-alanine (10.0 g, 44.8 mmol) in THF (150 ml) was treated with 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (21.79 g, 134.4 mmol) at 25 °C for 4 hours. With ice-$H_2O$ cooling, $NH_3$ was bubbled through for 1 hour. The reaction mixture was allowed to stir at 25 °C overnight. THF was removed at reduced pressure. The resulted residue was extracted with EtOAc (200 ml), washed with $H_2O$ (2 x 100 ml), brine (200 ml), and dried over $Na_2SO_4$. After evaporation of the solvent, the crude material was passed through a silica-gel column eluted with EtOAc. The desired $N^{\alpha}$-benzyloxycarbonyl-L-alanine amide was obtained as a white solid (8.10 g, 81% yield). This amide derivative (5.0 g, 22.5 mmol) was dissolved in THF (50 ml) and treated with Lawesson's reagent (5.46 g, 13.5 mmol) at 25 °C for 4 hours. After evaporation of THF, the resultant mixture was directly loaded for column purification eluted with EtOAc to give the title compound as a white solid (4.70 g, 87%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 1.39 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3 H), 4.28 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 5.50 (d, $J$ = 6.8 Hz, 1 H), 5.76 (br s, 1 H), 6.19 (br s, 1 H), 7.33 (m, 5 H). MS: Calcd.: 238; Found: $[M+H]^+$ 239.

Method 52

[(1*S*)-1-(1,3-Thiazol-2-yl)ethyl]amine

To a solution of (*S*)-*N*-benzyloxycarbonyl-1-thiazol-2-yl-ethylamine (Method 53; 0.50 g, 1.51 mmol) in anhydrous $CH_3CN$ (5 ml) was added TMS-I (0.26 ml, 1.82 mmol) at 25 °C. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes, then quenched by addition of cold HCl/ethyl ether solution (2 N, 10 ml) and diluted with 40 ml of ethyl ether. The precipitate was quickly collected by filtration and washed with ether. The resultant solid was suspended in DCM (1 ml) and treated with 25% of NaOMe/MeOH solution (0.363 ml, 1.59 mmol). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 30 minutes, then to which was added 10 ml DCM. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 1 hour. The white solid was removed by filtration and the filtrated was concentrated under reduced pressure at below 20 °C to give the crude product as light-brown oil (0.25 g, 84%). (Note: this product is volatile, high-vacuum should be avoided). The crude product was used without further purification.

**Method 53**

(*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-1-thiazol-2-yl-ethylamine

$N^{\alpha}$-Benzyloxycarbonyl-L-alanine thiamide (Method 51; 2.1 g, 8.8 mmol) and bromoacetaldehyde dimethyl acetal (2.08 ml, 17.6 mmol) were dissolved in acetone (20 ml), to which was added HCl/dioxane solution (4 N, 0.11 ml, 0.44 mmol). The resultant solution was heated to reflux for 6 hours. The reaction was cooled to 25 °C and the solvent was removed under reduced pressure. The reaction resultant was treated saturated $NaHCO_3$ solution (30 ml) and extracted with EtOAc (30 ml). The organic layer was washed with $H_2O$ (2 x 30 ml), brine (30 ml), and dried over $Na_2SO_4$. After evaporation of the solvent, the crude material was purified by silica-gel chromatography (hexane: EtOAc = 2: 1) to give the title compound as a light brown oil (1.7 g, 74%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3 H), 5.01 - 5.22 (m, 3 H), 5.54 (br s, 1 H), 7.26 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1 H), 7.33 (m, 5 H), 7.71 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1 H), MS: Calcd.: 262; Found: $[M+H]^+$ 263.

**Method 54**

2,4-Dichloroquinazoline

A solution of quinazoline-2,4(1*H*, 3*H*)-dione (1.0 g, 6.17 mmol) and $POCl_3$ (20 ml) in DMF (96 ml) was heated at 110°C for 17 hours. The resulting solution was cooled down and poured onto ice with stirring. Once the ice melted, the solid material was filtered and dissolved in DCM (100 ml). The solution was washed with water once and concentrated to give product as a white solid (970 mg, 79%). $^1$H NMR δ 7.90 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 8.815 (m, 1 H), 8.28 (m, 1 H).

**Method 55**

2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)quinazolin-4-amine

A solution of 2,4-dichloroquinazoline (Method 54; 404 mg, 2.0 mmol), 3-amino-5-cyclopropyl-1H-pyrazole (250 mg, 2.0 mmol) and triethylamine (0.34 ml, 0.24 mmol) in THF (6.0 ml) was stirred at room temperature for 10 hrs. The solid formed was filtered and washed with EtOH (5 ml) and MeOH (5 ml). The solid was dried to give desired product as a white solid (100 mg, 69%. The compound was carried to the next step without further purification. $^1$H NMR δ 0.9 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 1.8 –2.1 (m, 1 H), 6.6 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 8.0 (m, 1 H), 9.9 (br s, 1 H), 11.0 (br s, 1 H).

**Method 56-57**

The following compounds were prepared by the procedure of Methods 54-55 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Quinazoline | Amine |
|---|---|---|---|
| 56 | *N*-(5-*tert*-Butyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-chloroquinazolin-4-amine | 2,4-dichloroquinazoline Method 54 | 3-amino-5-tert-butyl-1*H*-pyrazole |
| 57 | 2-Chloro-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)quinazolin-4-amine | 2,4-dichloroquinazoline Method 54 | 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazole |

**Method 58**

Methyl 3-[(aminocarbonyl)amino]thiophene-2-carboxylate

To a solution of methyl 3-amino-2-thiophenecarboxylate (3.43 g, 21.8 mmol) in acetic acid (20 ml) was added a solution of potassium cyanate (3.2 g, 39.4 mmol) in water (15 ml). After stirring for 20 hrs at room temperature, the mixture was filtered and washed by water. The off white solid is the desired product (4.78 g). $^1$H NMR (400 MHz): δ 3.9 (s, 3 H), 6.8 (br s, 2 H), 7.76 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 4 Hz, 1 H).

**Methods 59-61**

The following compounds were prepared by the procedure of Method 58 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Carboxylate |
|---|---|---|
| 59 | Methyl 2-[(aminocarbonyl)amino] thiophene-3-carboxylate | methyl 2-aminothiophene-3-carboxylate |
| 60 | Methyl 5-[(aminocarbonyl) amino]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate | methyl 5-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate |
| 61 | Methyl 4-[(aminocarbonyl)amino] thiophene-3-carboxylate | methyl 4-aminothiophene-3-carboxylate |

**Method 62**

Thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

To a solution of methyl 3-[(aminocarbonyl)amino]thiophene-2-carboxylate (Method 58, 4.78 g) in MeOH (50 ml) was added the solution of sodium hydroxide (1.2 g, 30 mmol) in water (15 ml). The reaction mixture was heated to reflux for 1 hr. Water was added to dissolve the solid. 50% sulfuric acid was added to adjust the pH<1. The resulting off white solid was filtered to give desired product (2.41 g, 66% for 2 steps). $^1$H NMR (400 MHz): δ 6.91 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 11.2 (br s, 1 H), 11.5 (br s, 1 H).

**Methods 63-65**

The following compounds were prepared by the procedure of Method 62 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Carboxylate | SM |
|---|---|---|---|
| 63 | Thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione | methyl 2-[(aminocarbonyl)amino] thiophene-3-carboxylate | Method 59 |
| 64 | 1*H*-Pyrazolo[3,4-*d*] pyrimidine-4,6(5*H*,7*H*)-dione | methyl 5-[(aminocarbonyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate | Method 60 |
| 65 | Thieno[3,4-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione | methyl 4-[(aminocarbonyl)amino] thiophene-3-carboxylate | Method 61 |

**Method 66**

2,4-Dichlorothieno[3,2-d]pyrimidine

A mixture of thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (Method 62, 380 mg, 2.3 mmol), phosphorus oxychloride(10 ml) and diethylaniline (1 ml) was heated at 105°C for 16 hrs. Solvent was then removed and ice was added to the mixture. The solid was filtered and gave pink colour solid product (432.4 mg, 92%). $^1$H NMR (400 MHz): δ 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.94 (d, J = 5.6 Hz, 1 H).

**Methods 67-69**

The following compounds were prepared by the procedure of Method 66 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Starting Material |
|---|---|---|
| 67 | 2,4-Dichlorothieno[2,3-d]pyrimidine | Method 63 |
| 68 | 4,6-Dichloro-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine | Method 64 |
| 69 | 2,4-Dichlorothieno[3,4-d]pyrimidine | Method 65 |

**Method 70**

2-Chloro-N-(5-cyclopropyl-1*H* pyrazol-3-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amine

A mixture of 2,4-dichlorothieno[3,2-d]pyrimidine (Method 66, 100 mg, 0.49 mmol), 3-cyclopropyl-1*H* pyrazol-5-amine (150 mg, 1.22 mmol) and triethylamine (0.15 ml, 1.1 mmol) was stirred at room temperature for 24 hrs. Water was added and the solid was filtered to give off white solid product (98 mg, 69%). $^1$H NMR (400 MHz): δ 0.5 (m, 2 H), 0.8 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 7.1 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.0 (d, J = 6 Hz, 1 H), 10.2 (br s, 1 H), 12.2 (br s, 1 H).

**Methods 71-73**

The following compounds were prepared by the procedure of Method 70 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Fused pyrimidine | Amine | SM |
|---|---|---|---|---|
| 71 | 2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine | 2,4-dichlorothieno [2,3-d]pyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 67 |
| 72 | 6-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine | 4,6-dichloro-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 68 |
| 73 | 2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)thieno[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine | 2,4-dichlorothieno [3,4-d]pyrimidine | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 69 |

**Method 74**

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

A finely powdered mixture of 2-aminonicotinic acid (7.0 g, 50.7 mmol) and urea (13.0 g, 216 mmol) was heated to 180 – 190°C and maintained for 15 minutes at the same temperature. The temperature was gradually raised to 200°C and the clear melt started to

solidify. The temperature was raised to 210°C and the heating was discontinued. The mixture was cooled to room temperature and 2 N NaOH solution (70 ml) was added. It was heated at 50 - 55°C to get a clear solution. This warm solution was saturated with carbon dioxide, cooled and filtered and the solid was washed with water (2 x 25 ml) to give desired product (7.71 g, 76%). $^1$H NMR δ 7.16 (m, 1 H), 8.22 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.53 (m, 1 H).

**Methods 75-81**

The following compounds were prepared by the procedure of Method 74 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Amine |
|---|---|---|
| 75 | 7-Methylquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione | 2-amino-4-methylbenzoic acid |
| 76 | 6-Methylquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione | 2-amino-5-methylbenzoic acid |
| 77 | 6-Methoxyquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione | 2-amino-5-methoxybenzoic acid |
| 78 | 7-Chloroquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione | 2-amino-4-chlorobenzoic acid |
| 79 | 6-Chloroquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione | 2-amino-5-chlorobenzoic acid |
| 80 | 8-Methoxyquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione | 2-amino-3-methoxybenzoic acid |
| 81 | 8-Chloroquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione | 2-amino-3-chlorobenzoic acid |

**Method 82**

2,4-Dichloropyrido[2,3-d]pyrimidine

A suspension of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (Method 74, 6.52 g, 40 mmol) in $POCl_3$ (70 ml) was heated under reflux for 18 hours. The black coloured solution was concentrated to dryness under vacuum. The residue was treated with ice (100 g) and quickly extracted with chloroform (3 x 150 ml). Combined organic layer was washed with water (100 ml) and dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The solid obtained was triturated with ether (50 ml), filtered and dried to give desired product (3.2 g, 40%). $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.74 (m, 1 H), 8.66 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 9.33 (m, 1 H). MS: m/z 202 (M+3), 200 (M+1).

**Methods 83-89**

The following compounds were prepared by the procedure of Method 82 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Starting Material |
|---|---|---|
| 83 | 7-Methyl-2,4-dichloroquinazoline | Method 75 |
| 84 | 6-Methyl-2,4-dichloroquinazoline | Method 76 |
| 85 | 6-Methoxy-2,4-dichloroquinazoline | Method 77 |
| 86 | 2,4,7-Trichloroquinazoline | Method 78 |
| 87 | 2,4,6-Trichloroquinazoline | Method 79 |
| 88 | 8-Methoxy-2,4-dichloroquinazoline | Method 80 |
| 89 | 2,4,8-Trichloroquinazoline | Method 81 |

**Method 90**

(2-Chloro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4yl)-(5-cyclopropyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amine

To a solution of 3-amino-5-cyclopropyl-1H-pyrazole (800 mg, 6.5 mmol) and diisopropyl ethyl amine (2.51 g, 3.4 ml, 19.5 mmol) in EtOH (20 ml) was added 2,4-dichloropyrido[2,3-d]pyrimidine (Method 82, 1.3 g, 6.5 mmol). The mixture was stirred for 15 minutes and the separated solid was filtered, washed with EtOH (5 ml). The solid was taken in a mixture of $CHCl_3$ (10 ml) and THF (5 ml) and refluxed for 15 minutes. The residue was filtered and dried to give the desired product (800 mg, 46%). $^1$H NMR δ 0.73 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 9.02 (m, 1 H), 9.03 (m, 1 H). MS: m/z 289 (M+3), 287 (M+1).

**Methods 91-97**

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

| Method | Compound | Quinazolines | Amine | SM |
|---|---|---|---|---|
| 91 | 2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-7-methylquinazolin-4-amine | 7-methyl-2,4-dichloroquinazoline | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 83 |
| 92 | 2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-methylquinazolin-4-amine | 6-methyl-2,4-dichloroquinazoline | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 84 |

| Method | Compound | Quinazolines | Amine | SM |
|---|---|---|---|---|
| 93 | 2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-methoxyquinazolin-4-amine | 6-methoxy-2,4-dichloroquinazoline | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 85 |
| 94 | 2,7-Dichloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)quinazolin-4-amine | 2,4,7-trichloroquinazoline | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 86 |
| 95 | 2,6-Dichloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)quinazolin-4-amine | 2,4,6-trichloroquinazoline | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 87 |
| 96 | 2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-8-methoxyquinazolin-4-amine | 8-methoxy-2,4-dichloroquinazoline | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 88 |
| 97 | 2,8-Dichloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)quinazolin-4-amine | 2,4,8-trichloroquinazoline | 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole | Method 89 |

**Method 98**

7-Fluoro-2,4-dioxo (1*H*, 3 *H*) quinazoline

A finely powdered mixture of 4-fluoroanthranilic acid (24.0 g, 154.8 mmol) and urea (27.0 g, 450 mmol) was heated at 220°C for 1 hour. During the heating a clear solution was obtained at 190°C and solidified on continued heating. The mixture was cooled to 25°C and water (500 ml) was added to it and boiled for 1 hour and cooled to 25°C. The residue was filtered and dried to give the desired product (21.55 g, 77%). $^1$H NMR δ 6.88 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H).

**Method 99**

6-Fluoro-2,4-dioxo (1*H*, 3 *H*) quinazoline

The title compound was prepared in a similar way to Method 98 from 3-fluoro anthranilic acid.

**Method 100**

7-Fluoro-2,4-dichloroquinazoline

A suspension of 7-fluoro-2,4-dioxo (1*H*, 3*H*) quinazoline (Method 98, 1.8 g, 10 mmol) in $POCl_3$ (30 ml) was heated under reflux for 72 hours. The brown coloured solution was concentrated to dryness under vacuum. The residue was treated with ice water (50 ml) and filtered. The residue was washed with ice-cold water (10 ml) and dried to give the desired product (1.7 g, 78%). $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (m, 1 H), 7.95 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 8.42 (m, 1 H). MS: m/z 219 (M+3), 217 (M+1).

**Method 101**

6-Fluoro-2,4-dichloroquinazoline

The title compound was prepared in a similar way to Method 100 from 6-fluoro-2,4-dioxo (1*H*, 3 *H*) quinazoline (Method 99).

**Method 102**

(2-Chloro-7-fluoro-quinazolin-4yl)-(5-cyclopropyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amine

To a solution of 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole (1.23 g, 10 mmol) and diisopropyl ethyl amine (3.87 g, 5.2 ml, 30 mmol) in EtOH (40 ml) was added 7-fluoro-2,4-dichloroquinazoline (Method 100, 1.7 g, 7.87 mmol). The mixture was stirred for 45 minutes and the separated solid was filtered, washed with EtOH (5 ml). The solid was taken in a mixture of $CHCl_3$ (10 ml) and THF (5 ml) and refluxed for 15 minutes. The residue was filtered and dried to give the desired product (1.5 g, 65%). $^1$H NMR δ 0.73 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 8.74 (m, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 12.40 (br s, 1 H). MS: m/z 306 (M+3), 304 (M+1).

**Method 103**

(2-Chloro-6-fluoro-quinazolin-4yl)-(5-cyclopropyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amine

The title compound was prepared in a similar way to Method 102from 6-fluoro-2,4-dichloroquinazoline (Method 101) and 3-amino-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole.

**Method 104**

(2*R*)-2-Amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol

To a stirred solution of lithium aluminium hydride (1.0 M in THF, 11.9 ml, 11.9 mmol) at 0°C was added 4-(*R*)-fluorophenylglycine (1.0 g, 5.9 mmol) portion wise over 1 hour. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Water (0.45 ml), 4 N NaOH (0.45 ml) and water (1.34 ml) was added to the mixture and the mixture was stirred for 10 minutes before being filtered. The filtrate was concentrated to give a yellow residue. Flash chromatography (CombiFlash®, $CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 90/10/1) gave product as a white solid (800 mg, 88%). $^1$H NMR δ 3.25 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.77 (br s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H).

**Methods 105-111**

The following compounds were prepared by the procedure of Method 104 using the appropriate starting materials.

| Method | Compound | Starting material |
|---|---|---|
| 105 | (2*S*)-2-Amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 4-(*S*)-fluorophenylglycine |
| 106 | 2-Amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol | 4-fluorophenylglycine |
| 107 | (3R)-3-Amino-3-(4-fluorophenyl)propanol | (3*S*)-3-amino-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid |
| 108 | 2-Amino-2-(2-thienyl)ethanol | amino(2-thienyl)acetic acid |
| 109 | 3-Amino-2-methyl-3-phenylpropan-1-ol | 3-amino-2-methyl-3-phenylpropanoic acid |
| 110 | tert-Butyl [1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]carbamate | [(tert-butoxycarbonyl)amino](4-fluorophenyl)acetic acid |
| 111 | tert-Butyl [(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]carbamate | (3*S*)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid |
| 112 | tert-Butyl [(1*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-hydroxyethyl]carbamate | (3*R*)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-fluorophenyl)acetic acid |

**Method 113**

(*R*)-1-(4-Fluorophenyl)-2-(methoxy)ethylamine

The title compound was prepared according to the procedure of Russell, M. G. N et al *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4981-5001.

**Method 114**

1-(4-Fluorophenyl)-2-morpholin-4-ylethanamine

To a solution of *tert*-butyl [1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]carbamate (Method 110; 1.42 g, 5.58 mmol) in DCM (20 ml) was added triethylamine (1.2 ml) and methanesulfonyl chloride (0.52 ml, 6.69 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted with DCM. The combined organic layers were dried and concentrated. Column chromatography (25 %EtOAc to 50% EtOAc in hexanes) gave the desired product as a white solid (1.61 g). To a solution of 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(4-fluorophenyl)ethyl methanesulfonate obtained above (307 mg, 0.92 mmol) in THF (3 ml) was added morpholine (0.45 ml, 5.2 mmol) and the reaction mixture was heated at 70°C for 14 hours (precipitation was observed during this period). The mixture was concentrated and column chromatography (25% EtOAc to 75% EtOAc in hexanes) gave the desired product as an oil (93.4 mg, 31%). To a solution of this oil (93.4 mg, 0.29 mmol) in DCM (5 ml) was added trifluoroacetic acid (5 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Solvent was removed and water was added to the mixture. The solution was basified and extracted with chloroform/2-propanol (3/1). The organic layer was dried ($Na_2SO_4$) and concentrated to give a yellow oil (75 mg, quantitative yield). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 2.25-2.50 (m, 6 H), 3.70-3.75 (m, 4 H), 4.10 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H).

**Method 115**

5-Bromo-2-chloro-*N*-(5-methoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidin-4-amine

3-Methoxy-3-(methylthio)acrylonitrile (Method 116; 353 mg, 2.7 mmol) in hydrazine monohydrate (1.5 ml) was heated at 120°C for 1 hour. Hydrazine was removed under vacuum. NMR indicated the major product was 3-methoxy-1*H*-pyrazol-5-amine.[1] To the crude product was added EtOH (5 ml), 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine (1.9 g, 8 mmol) and triethylamine (1.2 ml, 8 mmol) and the reaction stirred at room temperature overnight. Solvent was removed and the residue partitioned between EtOAc and $H_2O$. The organic layer

was purified by column chromatography (ISCO system, 20%-50% EtOAc in hexanes) to give the title compound as a solid (94 mg, 11% for two steps). $^1$H NMR ($CD_3OD$): δ 3.87 (s, 3 H), 5.84 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H).

[1]JP 01047769

**Method 116**

3-Methoxy-3-(methylthio)acrylonitrile[1]

To a solution of *n*-BuLi (2.5 M in Hexane, 11.0 ml, 0.0275 mol) in THF (17.5 ml) at –78°C was added a solution of $CH_3CN$ (1.0 g, 1.3 ml, 0.025 mol) in THF (25 ml). After stirring at –78°C for 1 hour, *O,S*-dimethyl dithiocarbonate (Method 117; 3.05 g, 0.025 mol) in THF (5 ml) was added, and after a further 1 hour at –78°C the reaction mixture was warmed to room temperature and the solvent removed by evaporation. The residue was triturated with hexane and dried under high vacuum to give a pale yellow foam.

To a solution of the crude lithium salt (0.025 mol) in EtOH (8 ml) was added $CH_3I$ (3.9 g, 1.71 ml, 0.0275 mol) and the reaction mixture then stirred at room temperature overnight. Solvent was removed and the residue partitioned between $Et_2O$ and $H_2O$. The organic layer was washed with brine, dried ($Na_2SO_4$) and concentrated, and the residue purified by vacuum distillation to give the title compound as a mixture of E and Z isomers (890 mg, 28 % for two steps). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 2.37 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.45 (s, 1 H); the other isomer: δ 2.33 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.28 (s, 1 H).

[1]Liebigs Ann. Chem. 1973, 1637-1643

**Method 117**

*O,S*-Dimethyl dithiocarbonate[1]

To a suspension of granulated KOH (9.3 g, 0.166 mol) in dry $Et_2O$ and benzene (1:1, 70 ml), was added MeOH (5.3 g, 6.7 ml, 0.166 mol). The reaction mixture was cooled to 6°C and a solution of $CS_2$ (12.6 g, 10.0 ml, 0.166 mol) in benzene (7.5 ml) was added dropwise. After 5 hrs at 6°C, $Me_2SO_4$ (20.9 g, 15.7 ml, 0.166 mol) was added and the reaction mixture then stirred at room temperature for 20 hours. The organic layer was decanted, washed sequentially with 0.1 N HCl, saturated NaCl and half saturated NaCl. Solvent was removed and the residue was purified by vacuum distillation to give the title compound (11.5 g, contaminated with about 15 % *S,S*-dimethyl dithiocarbonate, 57 %). $^1$H NMR: δ 2.55 (s, 3 H), 4.14 (s, 3 H).

[1]*J. Org. Chem* 1996, 4175

Method 118

2,5-Dichloro-*N*-[5-(methylthio)-1*H*-pyrazol-3-yl]pyrimidin-4-amine

3,3-Bis(methylthio)acrylonitrile (Method 119; 300 mg, 2 mmol) in $H_2NNH_2.H_2O$ (1 ml) was heated at 120°C for 1 hour. Hydrazine was removed under vacuum to give a pale green oil (267 mg). NMR indicated the major product was 3-(methylthio)-1*H*-pyrazol-5-amine. EtOH (3 ml), 2,4,5-trichloropyrimidine (757 mg, 4 mmol), and $Et_3N$ (0.86 ml, 6 mmol) were added to the crude product and the mixture was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed and the residue partitioned between EtOAc and $H_2O$. The organic layer was purified by column chromatography (ISCO system, 20%-50% EtOAc in hexanes) to give the title compound as a white solid (272 mg, 48% for two steps). $^1$H NMR ($CD_3OD$): δ 2.49 (s, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H).

Method 119

3,3-Bis(methylthio)acrylonitrile[1]

*n*-Butyllithium (2.5 M in hexane, 20.0 ml, 0.05 mol) was added dropwise to a solution of *N, N*-diisopropylamine (7.07 ml, 0.05 mol) in $Et_2O$ (32 ml) at –10°C. After stirring for 10 min, the solution was cooled to –70°C and $CH_3CN$ (1.3 ml, 0.025 mol) in $Et_2O$ (3.8 ml) was added dropwise, maintaining the temperature below –65°C. $CS_2$ (1.5 ml, 0.025 mol) in $Et_2O$ (3.8 ml) was added dropwise. The reaction mixture turned yellow, with precipitation, and was then stirred at 0°C for 1 hour. The yellow solid was filtered under nitrogen, washed with ether, and dried under vacuum to give 3.67 g orange solid.

To a solution of crude dilithium salt (0.025 mol) in DMF (37 ml) at 0°C was added a solution of $CH_3I$ (4.78 ml, 0.076 mol) in DMF (11 ml) maintaining the temperature below 20°C, and the reaction mixture then stirred at RT for 1 hour. The reaction was diluted with water, extracted with ether and the organic layer washed with water and brine, dried ($Na_2SO_4$) and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (ISCO system, 0%-30% EtOAc in hexanes) to give the title compound as a pale yellow solid (2.1 g, 58% for two steps). $^1$H NMR: δ 2.47 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 5.46 (s, 1 H).

[1]*Syn. Comm.* 1988, 1103-1110

**Method 120**

2,5-Dichloro-*N*-(1*H*-pyrazol-5-yl)pyrimidin-4-amine

The title compound was prepared by the procedure of Method 1 using the appropriate starting materials.

**Method 121**

$N^3$-(2,5-Dichloropyrimidin-4-yl)-$N^5$,$N^5$-dimethyl-1*H*-pyrazole-3,5-diamine

EtOH (3 ml), 2,4,5-trichloropyrimidine (141 mg, 0.77 mmol), and $Et_3N$ (0.13 ml, 0.9 mmol) were added to $N^5$,$N^5$-dimethyl-1*H*-pyrazole-3,5-diamine (Method 122; 97 mg, 0.77 mol) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed and the residue partitioned between EtOAc and $H_2O$. The organic layer was purified by column chromatography (ISCO system, 15%-80% EtOAc in hexane) to give the title compound as a pale yellow solid (76 mg, 36%). $^1$H NMR ($CD_3OD$): δ 2.86 (s, 6 H), 5.86 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H).

**Method 122**

$N^5$,$N^5$-Dimethyl-1*H*-pyrazole-3,5-diamine[1]

(Z)-3-(Dimethylamino)-3-(methylthio)acrylonitrile (Method 123; 150 mg, 1.0 mmol) and hydrazine (0.5 ml) in EtOH (5 ml) were refluxed overnight. Solvent was removed and the residue was purified by column chromatography (ISCO system, 3-25% MeOH in $CH_2Cl_2$) to give the title compound (97 mg, 71 %). $^1$H NMR ($CD_2Cl_2$): δ 2.79 (s, 6 H), 4.78 (s, 1 H), 6.99 (br s, 2 H).

[1]WO03045379

**Method 123**

(Z)-3-(Dimethylamino)-3-(methylthio)acrylonitrile[1]

To a solution of 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylic acid (Method 124, 422 mg, 2.2 mmol) in MeOH (5 ml) was added dimethylamine (2.0 M in THF, 2.0 ml, 4 mmol) and $Et_3N$ (31 µl, 2.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 26°C overnight. Solvent was removed and the residue was purified by column chromatography (ISCO system, 0-20% MeOH in $CH_2Cl_2$) to give the title compound (160 mg, 50%). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 2.39 (s, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 4.08 (s, 1 H).

[1]WO03045379

**Method 124**

2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylic acid[1]

To a solution of ethyl cyanoacetate (13.3 ml, 0.125 mol) and $CS_2$ (7.5 ml, 0.125 mol) in EtOH (150 ml) at 0°C was added a solution of NaOH (10 g, 0.25 mol) in water (10 ml) at a rate that the temperature did not exceed 10°C. The reaction mixture was warmed to room temperature for 10 min, and cooled to 5°C. The resulting precipitate was filtered, washed with EtOH (30 ml) and $H_2O$ (100 ml) and dried under high vacuum to afford the disodium salt (29 g).

The disodium salt (13 g, 0.05 mol) was added to a solution of NaOH (3.22 g, 0.08 mol) in water (23 ml) and the reaction mixture stirred at 40°C for 5 hours. After cooling to room temperature, dry EtOH (41 ml) was added, and the mixture stirred at room temperature for 5 minutes. The layers were separated and the lower layer diluted with water to a total volume of 80 ml. The solution was cooled to 5°C and dimethyl sulfate (7.4 ml, 0.078 mol) added at a rate that maintained the temperature at 5-15°C. After stirring at RT for 1 hour, the solution was cooled to 15°C and filtered. The filtrate was acidified to pH 1.5-2 with 4 N HCl, and the resulting solid filtered, washed with water, and dried under high vacuum to give the title compound (439 mg, 44% over 3 steps). $^1$H NMR: δ 2.58 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 13.43 (br s, 1 H).

[1] *Acta Chem. Scand.* 1996, 432

**Method 125**

[(1*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-morpholin-4-ylpropyl]amine

To a solution of *tert*-butyl [(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]carbamate (Method 126; 199 mg, 0.744 mmol) in DCM (10 ml) was added morpholine (0.1 ml, 1.14 mmol). To the mixture was added sodium triacetoxyborohydride (250 mg, 1.18 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for overnight. The mixture was poured into water and was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried ($Na_2SO_4$) and concentrated. Column chromatography (25% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) gave the desired product as an oil (183 mg, 73%). To a solution of this oil (183 mg, 0.54 mmol) in DCM (5 ml) was added trifluoroacetic acid (5 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hrs. Solvent was removed and water was added to the mixture. The solution was basified and extracted with chloroform/2-propanol (3/1). The organic layer was dried ($Na_2SO_4$) and concentrated to give a yellow oil (178 mg, quantitative

yield). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (m, 4 H), 2.10-2.40 (m, 6 H), 3.55 (m, 4 H), 3.85 (m, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H).

**Method 126**

*tert*-Butyl [(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]carbamate

Oxalyl chloride (0.16 ml, 1.84 mmol) was added to anhydrous DCM (10 ml) and the mixture was cooled to –78°C. DMSO (0.29 ml, 4.09 mmol) was added followed by slow addition of *tert*-butyl [(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]carbamate (Method 111; 447 mg, 1.66 mmol) in DCM (5 ml) to the mixture. The reaction mixture was stirred at –78°C for 15 min and to it was added diisopropylethylamine (1.44 ml, 8.3 mmol). The mixture was further stirred for 6 hours. The mixture was poured into water and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine and dried ($Na_2SO_4$) and concentrated. Column chromatography (25% EtOAc to 50% EtOAc in hexanes) gave the desired aldehyde as an oil (397 mg, 90%). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.30 (s, 9 H), 2.80 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 9.60 (s, 1 H).

**Method 127-132**

Following a similar procedure to Method 125, the following compounds were synthesized via reaction of tert-butyl [(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]carbamate (Method 126) and a suitable amine.

| Method | Compound | Amine |
|---|---|---|
| 127 | [(1S)-1-(4-Fluorophenyl)-3-pyrrolidin-1-ylpropyl]amine | pyrrolidine |
| 128 | (1S)-$N^3$,$N^3$-Diethyl-1-(4-fluorophenyl)propane-1,3-diamine | diethylamine |
| 129 | [(1S)-1-(4-Fluorophenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine | 1-methylpiperazine |
| 130 | (1S)-1-(4-Fluorophenyl)-$N^3$-(2-methoxyethyl)-$N^3$-methylpropane-1,3-diamine | (2-methoxyethyl)methylamine |
| 131 | 2-{[(3S)-3-Amino-3-(4-fluorophenyl) propyl](methyl)amino}ethanol | 2-(methylamino)ethanol |

| Method | Compound | Amine |
|---|---|---|
| 132 | (1*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-$N^3$,$N^3$-dimethylpropane-1,3-diamine | Dimethylamine |

**Method 133**

(3*S*)-3-Amino-3-(4-fluorophenyl)-*N*,*N*-dimethylpropanamide

A mixture of (3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid (200 mg, 0.74 mmol), EDCI (184 mg, 0.96 mmol), HOBT (160 mg, 1.2 mmol) and dimethylamine (2.0 M in THF, 0.48 ml, 0.96 mmol) was stirred at room temperature for 48 hours. To the mixture was added water and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were dried and concentrated. Reverse phase HPLC (Gilson) purification (monitored at 220 nm) gave the desired product as a white solid (506 mg, 90%). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (s, 9 H), 2.90 (m, 2 H), 3.10 (m, 6 H), 5.15 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H).

To a solution of above solid in DCM (5 ml) was added trifluoroacetic acid (5 ml) and the reaction mixture was stirred for 2 hours. Solvent was removed and the residue was basified with $K_2CO_3/H_2O$. The mixture was extracted with $CHCl_3$/2-propanol (3:1). The combined organic layers were concentrated to give a yellow oil (130 mg, 93%). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.80 (s, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.90 (m, 6 H), 4.45 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H).

**Method 134-5**

Following a similar procedure to Method 133, the following compounds were synthesized via reaction of a suitable acid and a suitable amine.

| Method | Compound | Acid | Amine |
|---|---|---|---|
| 134 | (3*S*)-3-Amino-3-(4-fluorophenyl)-*N*-methylpropanamide | (3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid | methylamine |

| Method | Compound | Acid | Amine |
|---|---|---|---|
| 135 | (3*S*)-3-Amino-3-(4-fluorophenyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)propanamide | (3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid | 2-aminoethanol |

**Method 136**

*tert*-Butyl [(2*R*)-2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethyl]carbamate

To a solution of 2-[(1*R*)-2-amino-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (Method 138; 774 mg, 2.4 mmol) in THF (10 ml) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (948 mg, 4.35 mmol) and $Et_3N$ (1.1 ml, 7.9 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried and concentrated to give a colorless oil (1.02 g). To a solution of this oil (720 mg, 1.87 mmol) in EtOH (3 ml) was added 33% $MeNH_2$ in EtOH (6 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and then was heated at 80°C for 2 hours. Solvent was removed and reverse phase HPLC (Gilson) gave the desired product as a colorless oil (178 mg, 37%). $^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 1.80 (s, 9 H), 3.10 – 3.25 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H).

**Method 137**

*N*-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-fluorophenyl)ethyl]acetamide

The title compound was synthesized in a similar way to Method 136 except that acetyl chloride was used instead of di-*tert*-butyl dicarbonate.

**Method 138**

2-[(1*R*)-2-Amino-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

To a solution of (3*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid (Method 139; 1.73 g, 5.5 mmol) in THF (10 ml) was added ethylchloroformate (0.53 ml, 5.5 mmol) and $Et_3N$ (0.77 ml, 5.5 mmol) at 0°C. The solution became cloudy and the stirring was continued for 1 hour. A solution of $NaN_3$ (729 mg, 11.2 mmol) in water (5 ml) was added and the mixture was stirrd for 1 hour. The mixture was poured into water and was extracted with EtOAc and dried over anhydrous $Na_2SO_4$ to give a

yellow oil (1.567 g). This oil was dissolved in toluene (20 ml) and was heated at 110°C for 1.5 hours. Evaporation of solvent gave a brown oil (1.555 g, 91%). To a solution of the brown oil (1.26 g, 4.1 mmol) in dioxane (10 ml) and water (2 ml) was added concentrated HCl (0.2 ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Solvent was removed and ether was added. The solid was then filtered to give the desired product as a white solid (1.2 g, 92%). The product was used without further purification.

**Method 139**

(3*S*)-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid

A mixture of phthalic anhydride (890 mg, 6.0 mmol) and (3*S*)-3-amino-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid (1.1 g, 6.0 mmol) in DMF (5 ml) was heated at 135 °C overnight. Water was added and the white solid was filtered and the solid was washed with water and dried to give the title compound (1.73 g, 93%). $^1$H NMR: δ 3.20 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.80 (m, 4 H).

**Method 140**

4-Oxo-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 3-ethyl ester

A mixture of 1-benzyl-3-carbethoxy-4-piperidone hydrochloride (89.0 g, 298.9 mmol) and palladium hydroxide (4.2 g, 5.9 mmol) in MeOH (700 ml) was degassed and shaken under 40 psi of $H_2$ overnight. The reaction mixture was filtered through a pad of celite, and concentrated. The resulted solid was dissolved in DCM (800 ml), to which was added triethyl amine (90.7 g, 897 mmol). The solution was cooled to 0 °C followed by addition of benzyl chloroformate (56.1 g, 329 mmol). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 15 hours, quenched with water (500 ml), extracted with DCM (2 x 400 ml), dried over $MgSO_4$, and concentrated. The crude material was purified by silica-gel chromatography (hexanes: EtOAc = 5: 1) to give the title compound (72 g, 78%) and used without further analysis.

**Method 141**

4-Hydroxy-2-methylsulfanyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester

Sodium metal (1.36 g, 59 mmol) was added to MeOH (250 ml) and the mixture was stirred until the metal sodium completely disappeared. This was added to a solution of 4-oxo-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 3-ethyl ester (Method 140; 10.0 g, 32.8 mmol)

in MeOH (50 ml), followed by addition of 2-methyl-2-thiopseudourea sulfate (8.2 g, 29.5 mmol). The reaction was stirred at 25 °C for 15 hours and concentrated under reduced pressure. The resulted residue was treated with water (200 ml), extracted with EtOAc (3 x 200 ml), washed with brine (200 ml), dried over $MgSO_4$, and concentrated to give the title compound (7.0 g, 64%) and used without further analysis.

**Method 142**

4-Chloro-2-methylsulfanyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester

4-Hydroxy-2-methylsulfanyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (Method 141; 7.0 g, 21 mmol) was dissolved in chloroform (100 ml), to which was added $POCl_3$ (17.8 g, 116 mmol) slowly. The reaction was refluxed for 15 hours, cooled to 25 °C, quenched by pouring onto ice, and extracted with DCM (3 x 200 ml). The combined organic layer was washed with aqueous NaOH solution (1 N, 100 ml), dried over $MgSO_4$, and concentrated. The resulted residue was then purified by silica-gel column chromatography (DCM: MeOH = 50: 1) to give the title compound (4.0 g, 54%) and used without further analysis.

**Method 143**

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-methylsulfanyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester

A solution of 4-chloro-2-methylsulfanyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (Method 142; 2.0 g, 5.7 mmol), 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamine (0.7 g, 5.7 mmol) and triethylamine (1.7 g, 17 mmol) in NMP (15 ml) was heated to 110 °C for 48 hours, cooled to 25 °C, quenched with $H_2O$ (30 ml), and extracted with methyl *tert*-butyl ether (4 x 50 ml). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, concentrated under reduced pressure, and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 100: 1) to give the title compound (1.4 g, 56%). MS: Calcd.: 436; Found: $[M+H]^+$ 437.

**Method 144**

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-methanesulfonyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-methylsulfanyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid benzyl ester (Method 143; 0.35 g, 0.80 mmol) was dissolved in DCM (50 ml) and cooled to 0 °C, to which was added a solution of meta-chloroperoxybenzoic acid (0.99 g, 4.0 mmol) in DCM (30 ml) over 30 minutes. The reaction was then stirred for an additional 2 hours at 0 °C, quenched with 10% $Na_2S_2O_3$ (100 ml), washed with saturated $NaHCO_3$ (100 ml), and extracted with DCM (2 x 100 ml). The combined organic layer was dried over $Na_2SO_4$, concentrated, and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 100 : 1) to give the title compound (0.19 g, 51%). MS: Calcd.: 468; Found: $[M+H]^+$ 469.

**Method 145**

3-Oxo-piperidine-1,4-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester

Ethyl *N*-benzyl-3-oxo-4-piperidine-carboxylate hydrochloride (75.0 g, 251.9 mmol) was dissolved in 700 ml of MeOH and placed in a Parr container. Palladium hydroxide (4.2 g, 5.9 mmol) was then added. The reaction was shaken under 40 psi of $H_2$ overnight. The reaction mixture was then filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The resulted solid together with triethyl amine (72.6 g, 717 mmol) was dissolved in DCM (800 ml) and cooled to 0 °C, to which was benzyl chloroformate (53.0 g, 311 mmol). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 15 hours, diluted with $H_2O$ (500 ml), and extracted with DCM (2 x 400 ml). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, concentrated, and purified by silica-gel chromatography (hexane: EtOAc = 5: 1) to give the title compound (73 g, 97%) and used without further analysis.

**Method 146**

4-Hydroxy-2-methylsulfanyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester

Sodium metal (1.36 g, 59 mmol) was added to MeOH (250 ml) and stirred until the sodium completely disappeared, to which was added the MeOH (50 ml) solution of 3-oxo-piperidine-1,4-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (Method 145; 10.0 g, 32.8 mmol) followed by addition of 2-methyl-2-thiopseudourea sulfate (8.2 g, 29.5 mmol). The reaction

was stirred at 25 °C for 15 hours and concentrated under reduced pressure. The resulted residue was dissolved in $H_2O$ (200 ml) and extracted with EtOAc (3 x 200 ml). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound (8.0 g, 74%) and used without further analysis.

**Method 147**

4-Chloro-2-methylsulfanyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester

$POCl_3$ (22.9 g, 149 mmol) was slowly added to the chloroform (100 ml) solution of 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester (Method 146; 9.0 g, 27 mmol). The reaction was heated to reflux for 15 hours, cooled to 25 °C, quenched by pouring onto ice, and extracted with DCM (3 x 200 ml). The combined organic layer was washed with aqueous NaOH solution (1 N, 100 ml), dried over $MgSO_4$, and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 100: 1) to give the title compound (7.0 g, 73%) and used without further analysis.

**Method 148**

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-methylsulfanyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester

A solution of 4-chloro-2-methylsulfanyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester (Method 147; 5.0 g, 14.0 mmol), triethylamine (4.3 g, 43 mmol), and 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamine (2.6 g, 21 mmol) in NMP (30 ml) was heated at 110 °C for 48 hours. After cooling to 25 °C, the reaction was diluted with $H_2O$ (30 ml), extracted with MTBE (4 x 50 ml). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, concentrated, and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 50: 1) to give the title compound (2.5 g, 40%). MS: Calcd.: 436; Found: $[M+H]^+$ 437.

**Method 149**

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-methanesulfonyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester

4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-2-methylsulfanyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-carboxylic acid benzyl ester (Method 148; 2.5 g, 5.75 mmol) was dissolved in DCM (200 ml) and cooled to 0 °C, to which was added a DCM (50 ml) solution

of MCPBA (5.0 g, 20.0 mmol) over a period of 1 hour. The reaction was then stirred for an additional 2 hrs at 0 °C, quenched with 10% $Na_2S_2O_3$ (200 ml), washed with saturated $NaHCO_3$ (200 ml), and extracted with DCM (2 x 200 ml). The combined organic layer was dried over $Na_2SO_4$, concentrated, and purified by column chromatography (DCM: MeOH = 100: 1) to give the title compound (2.0 g, 74%). MS: Calcd.: 468; Found: $[M+H]^+$ 469.

**Method 150**

2,6-Dichloro-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidin-4-amine

A mixture of 2,4,6-trichloropyrimidine (1.00 g, 5.46 mmol), 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazole (530 mg, 5.46 mmol) and triethylamine (1.1 ml, 8.2 mmol) in EtOH (10 ml) was stirred at room temperature for 1 day. Solvent was removed and the mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was concentrated to give the desired product (1.34 g, quantitative). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 2.30 (m, 3 H), 5.90 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 8.50 (br s, 1 H).

**Method 151**

[(1*R*)-1-(4-Fluorophenyl)-2-morpholin-4-ylethyl]amine

The compound was synthesized following Method 114 using *tert*-butyl [(1*R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]carbamate (Method 112) as starting material.

**Utility**

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

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

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

**TrkB Assay Format**

TrkB kinase activity is being measured against its ability to phosphorylate synthetic tyrosine residues within a generic polypeptide substrate using homogenous time-resolved fluorescence (HTRF) technology. The intracellular domain of a HIS-tagged human TrkB kinase was expressed in SF9 cells and purified using standard nickel column chromatography. After the kinase is incubated with a biotinylated substrate and adenosine triphosphate (ATP) for 50 minutes at room temperature, the kinase reaction is stopped by the addition of 60 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The reaction is performed in 384 well microtitre plates and reaction products are detected with the addition of strepavidin-linked and phosphotyrosine-specific antibodies using the Tecan Ultra Evolution Microplate Fluometer after an additional 3-hour incubation at room temperature.

| | |
|---|---|
| Peptide substrate | PolyEAY-biotin (PGAT-bio.) |
| ATP Km | 60 uM |
| Assay conditions | 400 ng/ml TrkB, 10 mM HEPES, 0.005% BR SA, 20 mM $MnCl_2$, 100 nM PGAT-bio, 120 nM ATP |
| Incubation | 50 minutes, room temperature |
| Termination/Detection conditions | 50 mM HEPES, 60 mM EDTA, 0.03% BR SA, 5.9 nM p-Tyr LANCE Ab, 45 nM XL-665 Ab |
| Detection incubation | 3 hours, room temperature |
| Fluometer settings | Excitation = 340 nM<br>Emission 1 = 612 nM<br>Emission 2 = 670 nM<br>Flash = 10<br>Integration = 200 us<br>Lad = 50 us |

Although the pharmacological properties of the compounds of the formula (I) vary

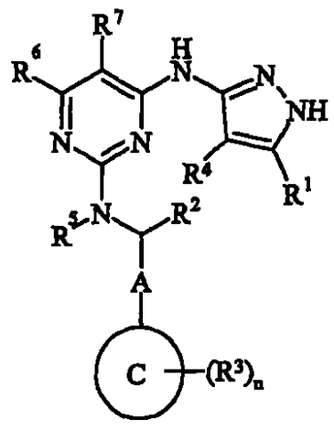
with structural change, in general activity possessed by compounds of the formula (I) may be demonstrated at $IC_{50}$ concentrations (concentrations to achieve 50% inhibition) or doses in the range of (0.01 μM to 10 μM).

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

| Ex | $IC_{50}$ |
|---|---|
| 42 | 0.067 μM |
| 64 | 0.059 μM |
| 80 | 0.087 μM |

**Claims:**

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

**A** is a direct bond or $C_{1-2}$alkylene; wherein said $C_{1-2}$alkylene may be optionally substituted by one or more $R^{22}$;

**Ring C** is carbocyclyl or heterocyclyl;

$R^1$ and $R^4$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^1$ and $R^4$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^8$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^9$;

$R^2$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$; and wherein if said

heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{11}$;

$R^3$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^3$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{12}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{13}$;

$R^5$ is hydrogen or optionally substituted $C_{1-6}$alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 5 or 6 membered carbocyclic ring or a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); wherein the double bonds of the resulting bicyclic ring may be further delocalised across the whole of the bicyclic ring; and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$;

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

$R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ and $R^{22}$ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino,

*N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ and $R^{22}$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ and $R^{20}$ are independently selected from $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein $R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ and $R^{20}$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by on or more $R^{21}$;

$R^{19}$ and $R^{21}$ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$alkynyl, $C_{1-6}$alkoxy, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkanoyloxy, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)sulphamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$sulphamoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{19}$ and $R^{21}$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{23}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$;

$R^{23}$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; and

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkanoyl, $C_{1-6}$alkylsulphonyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that said compound is not:

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^2$-[1-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^2$-[1-(3-methyl-5-isoxazolyl)ethyl]-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine; or

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine.

2. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 wherein A is a direct bond.

3. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according either claim 1 or 2 wherein Ring C is phenyl, thienyl, pyridyl, thiazolyl.

4. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-3 wherein $R^1$ is selected from hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 or carbocyclyl; wherein $R^1$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^8$; wherein $R^8$ is selected from halo or carbocyclyl.

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

6. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-5 wherein:

$R^2$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; wherein $R^2$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{10}$;

$R^{10}$ is selected from halo, hydroxy, carboxy, amino, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, $C_{1-6}$alkanoylamino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$carbamoyl or heterocyclyl; wherein $R^{10}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{19}$ is selected from hydroxy or $C_{1-6}$alkoxy;

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl.

7. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to ant one of claims 1-6 wherein $R^3$ is selected from halo, nitro, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^3$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{12}$; and $R^{12}$ is selected from halo.

8. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-7 wherein $R^5$ is hydrogen or optionally substituted $C_{1-6}$alkyl; wherein said optional substituents are selected from one or more $R^{14}$; and $R^{14}$ is selected from hydroxy.

9. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-8 wherein:

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, amino, $C_{1-6}$alkyl, *N*-($C_{1-6}$alkyl)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alkyl)carbamoyl, $C_{1-6}$alkoxycarbonyl or heterocyclyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine bond to which they are attached form a 6 membered carbocyclic ring or a 5 or 6 membered heterocyclic ring wherein said ring is fused to the pyrimidine of formula (I); wherein the double bonds of the resulting bicyclic ring may be further delocalised across the whole of the bicyclic ring; and wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{18}$;

$R^{15}$ is selected from halo, hydroxy, amino, $C_{1-6}$alkoxy, *N,N*-($C_{1-6}$alkyl)$_2$amino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{20}$;

$R^{17}$ is selected from halo, $C_{1-6}$alkyl or $C_{1-6}$alkoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{16}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl;

$R^{18}$ is selected from $C_{1-6}$alkanoyl;

$R^{19}$ is selected from halo, hydroxy, $C_{1-6}$alkoxy or heterocyclyl; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from $R^{24}$;

$R^{20}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl; and

$R^{24}$ is selected from $C_{1-6}$alkyl.

10. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-9 wherein n = 0 or 1.

11. A compound of formula (I) (as depicted in claim 1) wherein:

A is a direct bond;

Ring C is phenyl, thienyl, pyridyl, thiazolyl;

$R^1$ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, *t*-butyl, trifluoromethyl, cyclopropylmethyl, benzyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, sec-butoxy, dimethylamino, methylthio or cyclopropyl;

$R^2$ is selected from methyl, ethyl, trifluoromethyl, hydroxymethyl, carboxymethyl, aminomethyl, methoxymethyl, morpholinomethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-carboxyethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, acetamidomethyl, 2-[*N*-methyl-*N*-(2-methoxyethyl)amino]ethyl, 2-[*N*-methyl-*N*-(2-hydroxyethyl)amino]ethyl, 2-(*N*-methylcarbamoyl)ethyl, 2-[*N*-(2-hydroxyethyl)carbamoyl]ethyl, 2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ethyl, 2-morpholinoethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl or 2-(1-methylpiperazin-4-yl)ethyl, 1-methyl-2-hydroxyethyl;

$R^3$ is selected from fluoro, nitro, trifluoromethyl or methoxy;

$R^4$ is hydrogen;

$R^5$ is hydrogen, methyl or 2-hydroxyethyl;

$R^6$ and $R^7$ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, amino, methyl, methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, dimethylamino, *N*-methyl-*N*-propylamino, *N*-ethylcarbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, butoxycarbonyl, morpholino, pyrrolidinyl or piperazinyl; wherein $R^6$ and $R^7$ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{15}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{16}$;

or $R^6$ and $R^7$ together with the pyrimidine to which they are attached form a bicyclic ring selected from quinazolinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[3,4-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl; and wherein said bicyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{17}$; and wherein said 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl or 5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{18}$;

$R^{15}$ is selected from fluoro, hydroxy, amino, ethoxy, dimethylamino, phenyl, pyrrolidinyl, piperazinyl or morpholino; wherein $R^{15}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{20}$;

$R^{16}$ is selected from methyl;

$R^{17}$ is selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy, ethoxy or propoxy; wherein $R^{17}$ may be optionally substituted on carbon by one or more $R^{19}$;

$R^{18}$ is selected from acetyl;

$R^{19}$ is selected from fluoro, hydroxy, methoxy, piperazinyl, pyrrolidinyl or morpholino; and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from $R^{24}$;

$R^{20}$ is selected from methyl;

$R^{24}$ is selected from methyl;

n = 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that said compound is not:

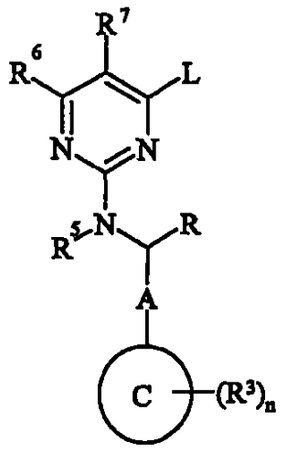
5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;

5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;
5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)propyl]-2,4-pyrimidinediamine;
5-chloro-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine;
5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(3-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine; or
5-bromo-$N^4$-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[1-(2-pyridinyl)ethyl]-2,4-pyrimidinediamine.

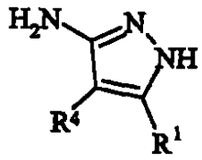
12. A compound of formula (I) (as depicted in claim 1) selected from:
(2*R*)-2-({4-[(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-fluoropyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol;
5-bromo-$N^4$-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]pyrimidine-2,4-diamine;
(2*R*)-2-({5-chloro-4-[(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol;
(2R)-2-({5-chloro-4-[(3-isopropoxy-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol;
(3*S*)-3-({5-chloro-4-[(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-3-(4-fluorophenyl)-*N*-methylpropanamide;
2-({5-chloro-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}-6-[(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)propane-1,3-diol;
2-[(5-chloro-6-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,3-diol;
5-chloro-$N^4$-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-$N^2$-[(1S)-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine-2,4-diamine;
(2R)-2-({4-[(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-7-fluoroquinazolin-2-yl}amino)-2-(4-fluorophenyl)ethanol; and
2-[(5-chloro-6-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]propane-1,3-diol;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, which process comprises of:
*Process a*) reaction of a pyrimidine of formula (II):



(II)

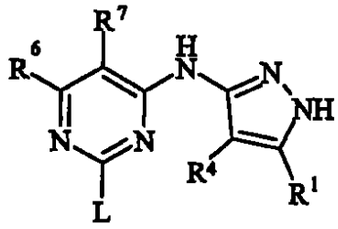
wherein L is a displaceable group; with an pyrazole amine of formula (III):



(III)

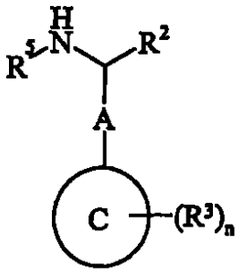
or

*Process b*) reacting a pyrimidine of formula (IV):



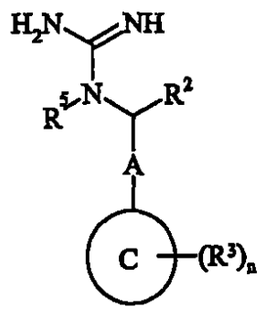
(IV)

wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (V):



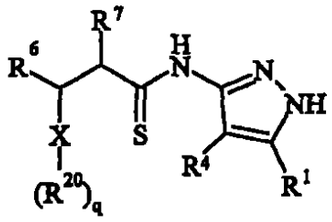
(V)

*Process c*) reacting a compound of formula (VI):



(VI)

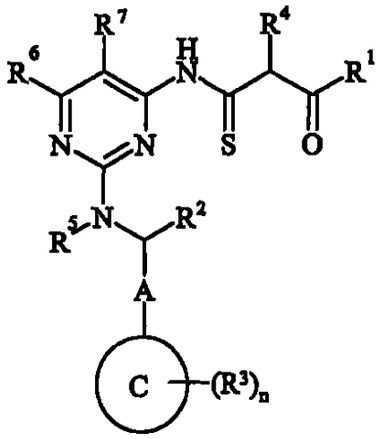
with a compound of formula (VII):



(VII)

wherein X is an oxygen atom and q is 1; or X is a nitrogen atom and q is 2; and wherein each $R^{20}$ independently represents a $C_{1-6}$alkyl group; or

*Process d*) reacting a compound of formula (VIII):



(VIII)

with hydrazine; or

and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);

ii) removing any protecting groups;

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

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

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

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

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

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

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

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

21. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

22. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the inhibition of Trk activity.

23. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the treatment or prophylaxis of cancer.

24. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-12, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

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

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

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

28. The method or use according to claims 16, 19, 23 or 26 wherein said cancer is selected from oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, ewings tumour, neuroblastoma, kaposis sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC), small cell lung cancer (SCLC), gastric cancer, head and neck cancer, renal cancer, lymphoma, leukaemia, tumours of the central and peripheral nervous system, melanoma, fibrosarcoma and osteosarcoma.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. al Application No
PCT/GB2004/004784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/506 C07D403/12 C07D409/14 C07D495/04 C07D487/04
C07D471/04 C07D401/14 C07D417/04 C07D403/14 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)
IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 03/048133 A (ASTRAZENECA AB; BARLAAM, BERNARD; PAPE, ANDREW; THOMAS, ANDREW) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application claim 8; examples 44,45,92-98 | 1-28 |
| X | WO 01/60816 A (AMGEN INC) 23 August 2001 (2001-08-23) page 18; claim 1; example 24; tables 2,3; compounds 1,5-9,33-35 | 1-28 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 7 April 2005 | 15/04/2005 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016 | Grassi, D |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern... Application No
PCT/GB2004/004784

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 03048133 A | 12-06-2003 | AU 2002365864 A1 | 17-06-2003 |
| | | BR 0214605 A | 14-09-2004 |
| | | CA 2467838 A1 | 12-06-2003 |
| | | EP 1456182 A1 | 15-09-2004 |
| | | HU 0401855 A2 | 28-12-2004 |
| | | WO 03048133 A1 | 12-06-2003 |
| | | US 2005054638 A1 | 10-03-2005 |
| WO 0160816 A | 23-08-2001 | AU 3704101 A | 27-08-2001 |
| | | CA 2400447 A1 | 23-08-2001 |
| | | CN 1429222 A | 09-07-2003 |
| | | EP 1257546 A1 | 20-11-2002 |
| | | HU 0301117 A2 | 29-12-2003 |
| | | JP 2003532635 T | 05-11-2003 |
| | | MX PA02007957 A | 29-11-2002 |
| | | WO 0160816 A1 | 23-08-2001 |
| | | US 2003199534 A1 | 23-10-2003 |
| | | US 2002052386 A1 | 02-05-2002 |
| | | ZA 200206386 A | 26-11-2003 |

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN PARA PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
Junio 2, 2005 (02.06.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/049033 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente[7]: A61K 31/506, C07D 403/12, 409/14, 495/04, 487/04, 471/04, 401/14, 417/04, 403/14, A61P 35/00

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/GB2004/004784

(22) Fecha de Presentación Internacional:
Noviembre 15, 2004 (15.11.2004)

(25) Idioma de la Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de la prioridad:
60/520,581 Noviembre 17, 2003 (17 11 2003) USA
60/556,213 Marzo 25, 2004 (25 03 2004) USA

(71) Solicitante (únicamente *para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE], SE-151 85 Södertälje (SE)

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

(72) (75) Inventor: e Inventores/solicitantes *(for US only)* **BLOCK, Michael, Howard** [GB/US], AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) **HAN, Yongxin** [CN/US], Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US) **JOSEY, John Anthony** [US/US], Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US) **LEE, John W** [US/US], AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) **SCOTT, David** [GB/US], AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) **WANG, Bin** [CN/US]: Array BioPharma Inc, 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **WANG, Haixia** [CN/US], AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **WANG, Tao** [CN/US], AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US) **YU, Dingwei** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US)

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

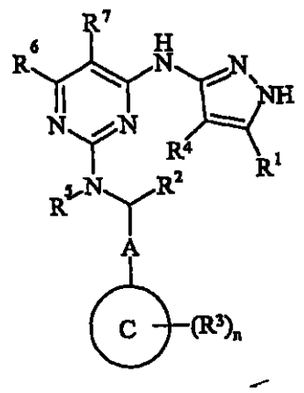
(81) Estados designados (salvo si se indica en contrario, para todas las protecciones nacionales disponibles) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM ZW.

(84) Estados designados (salvo si se indica en contrario, para todas las protecciones regionales disponibles) 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, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Publicada:**
- *con informe de búsqueda internacional*
- *antes del vencimiento del plazo para corregir las reivindicaciones y para ser publicadas en caso de que se reciban las correcciones*

*[Continua en la siguiente página]*

(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE RECEPTOR TIROSINA CINASAS



(I)

(57) Extracto: Se describen compuestos de fórmula (I). y su uso en la inhibición de la actividad tirosina cinasa.

WO 2005/049033 A1

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT*

# DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE RECEPTOR TIROSINA CINASAS

## Campo de la invención

La presente invención se relaciona con unos novedosos derivados de pirazol, sus composiciones farmacéuticas y métodos de uso. Adicionalmente, la presente invención se relaciona con métodos terapéuticos para el tratamiento y la prevención de cáncer y con el uso de estos derivados de pirazol en la manufactura de medicamentos para el uso en el tratamiento y la prevención del cáncer.

## Antecedentes de la invención

Los receptores de tirosina cinasas (RTKs) son una sub-familia de las proteína cinasas que juegan un papel crítico en la señalización de las células y están comprometidos en una variedad de procesos relacionados con el cáncer incluyendo la proliferación de células, la supervivencia, la angiogénesis y la metástasis. En la actualidad se han identificado hasta 100 RTKs diferentes incluyendo cinasas relacionadas con tropomiocina (Trks).

Las Trks son receptores de gran afinidad, activados por un grupo de factores de crecimiento solubles denominados neurotrofinas (NT). La familia del receptor Trk tiene tres miembros -TrkA, TrkB y TrkC. Entre los NTs, se cuentan (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa la TrkA, (ii) el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activa la TrkB y (iii) el NT3 que activa la TrkC. Cada receptor Trk contiene un dominio extra-celular (fijación del ligando), una región trans-membrana y un dominio intra-celular (incluyendo el dominio de la cinasa). En el momento de la fijación del ligando, la cinasa cataliza la auto-fosforilación y activa las vías de transducción de señales descendentes.

Las Trks se expresan ampliamente en el tejido neuronal durante su desarrollo, donde las Trks son cruciales para la preservación y la supervivencia de estas células. Sin embargo todavía se está cuestionando un papel post-embrionario del eje (o ruta) Trk/neurotrofina. Existen

informes que indican que las Trks juegan un papel importante tanto en el desarrollo como en la función del sistema nervioso. (Patapoutian, A. y colaboradores *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

En la última década se ha publicado un número considerable de documentos en la literatura que relaciona la señalización de la Trk con el cáncer. Por ejemplo, mientras las Trks se expresan a unos niveles bajos por fuera del sistema nervioso del adulto, la expresión de la Trk se incrementa en los últimos estados del cáncer de próstata. Tanto el tejido normal de la próstata como los tumores de próstata dependientes de andrógenos expresan unos bajos niveles de Trk A y unos niveles no detectables de Trk B y C. Sin embargo todas las isoformas de los receptores Trks al igual que sus ligandos afines se regulan por incremento en el estado final del cáncer de próstata independiente de andrógenos. No existe evidencia adicional de que estas células del cáncer de próstata de la última fase se vuelven dependientes del eje Trk/neurotrofina para su supervivencia. Por lo tanto los inhibidores Trk pueden producir una clase de agentes específicos que inducen la apoptosis para el cáncer de próstata independiente de andrógenos (Weeraratna, A. T. y colaboradores *The Prostate*, 2000, 45, I40-I48).

Adicionalmente, la literatura muy reciente también muestra que la sobre-expresión, la activación, la amplificación y/o la mutación de Trks se asocian con el carcinoma secretor de mama (*Cancer Cell*, 2002, 2, 367-376), con el cáncer colorrectal (Bardelli y colaboradores *Science*, 2003, 300, 949-949) y con el cáncer ovárico (Davidson, B. y colaboradores *Clinical Cancer Research*, 2003, 9, 2248-2259).

Existen unos pocos informes de inhibidores de tirosina cinasa Trk. Cephalon describió CEP-751, CEP-701 (George, D. y colaboradores *Cancer Research*, 1999, 59, 2395-2341) y otros análogos de indolocarbazol (WO0114380) como inhibidores de Trk. Se mostró que CEP-701 y/o CEP751, cuando se combinan con una ablación andrógena inducida quirúrgicamente o químicamente, revela una mayor eficacia comparada con una monoterapia sola. GlaxoSmithKline divulgó ciertos compuestos de oxindol como inhibidores TrkA en WO0220479 y WO0220513.

Recientemente, Japan Tobacco reportó unos compuestos cíclicos condensados de pirazolil como inhibidores Trk (JP2003231687A).

Además de lo anterior, Vertex Pharmaceuticals describió compuestos de pirazol como inhibidores de GSK3, Aurora, etc. en WO0250065, W00262789 y WO03027111; y AstraZeneca ha reportado compuestos de pirazol como inhibidores contra el receptor cinasa IGF-1 (WO0348133).

**Resumen de la invención**

De conformidad con la presente invención, por la presente los solicitantes han divulgado unos novedosos compuestos de pirazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen una actividad inhibidora Trk cinasa y por lo tanto son útiles para su anti-proliferación y/o la actividad proapoptótica (como contra el cáncer) y en métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se relaciona con procesos para la manufactura de los citados compuestos de pirazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en la manufactura de medicamentos para el uso en la producción de un efecto de anti-proliferación y/o proapoptótico en animales de sangre caliente como el hombre.

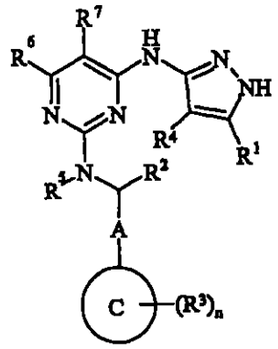
Igualmente de conformidad con la presente invención, los solicitantes disponen unos métodos para utilizar dichos compuestos de pirazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el tratamiento del cáncer.

Se espera que las propiedades de los compuestos reivindicados en esta invención deberán ser valiosos en el tratamiento de enfermedades asociados con la proliferación celular como el cáncer (tumores sólidos y leucemia), desórdenes fibroproliferativos y diferenciadores, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatías agudas y crónicas, ateroma, ateroesclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con la proliferación de vasos retinales.

Adicionalmente, se espera que los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la invención sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis del cáncer seleccionados entre cáncer de esófago, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, tumor de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposis, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer prostático, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma y leucemia; particularmente cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer prostático y cáncer de pulmón-NSCLC y SCLC; más particularmente el cáncer prostático y más particularmente el cáncer prostático refractario a las hormonas.

**Descripción detallada de la invención**

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



(I)

en el cual:

**A** es un enlace directo o $C_{1-2}$alquileno; en el cual el citado $C_{1-2}$alquileno se puede sustituir opcionalmente por uno o varios $R^{22}$;

**El anillo C** es carbociclilo o heterociclilo;

$\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^4}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-}$

$_6$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil) sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^1$ y $R^4$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^8$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^9$;

**$R^2$** se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{11}$;

**$R^3$** se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{2-6}$ alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^3$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{12}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{13}$;

**$R^5$** es hidrógeno o $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido; donde Los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$;

**$R^6$** y **$R^7$** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto,

sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{2-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o **$R^6$** y **$R^7$** junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula **(I)**; donde Los enlaces dobles del anillo bicíclico resultante se podrán deslocalizar a todo lo largo del anillo bicíclico; y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

**n** = 0, 1, 2 o 3; donde Los valores de $R^3$ pueden ser iguales o diferentes;

**$R^8$**, **$R^{10}$**, **$R^{12}$**, **$R^{14}$**, **$R^{15}$**, **$R^{17}$** y **$R^{22}$** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ y $R^{22}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

157

$R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ y $R^{20}$ se seleccionan independientemente entre $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en el cual $R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ y $R^{20}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{21}$;

$R^{19}$ y $R^{21}$ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^{19}$ y $R^{21}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{23}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{23}$ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*,*N*-dimetilcarbamoilo, *N*,*N*-dietilcarbamoilo, *N*-etil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*,*N*-dimetilsulfamoilo, *N*,*N*-dietilsulfamoilo o *N*-etil-*N*-etilsulfamoilo; y

$R^{24}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el citado compuesto no sea:

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-bromo-$N^2$-[1-(3-etil-5-isoxazolil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^2$-[1-(3-etil-5-isoxazolil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

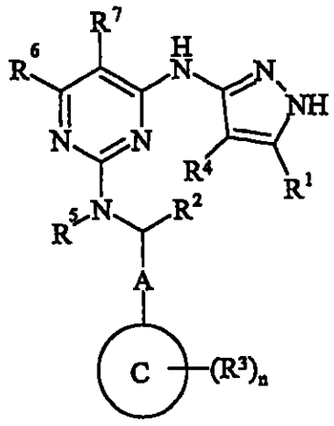
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina; o

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina.

En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de fórmula **(Ia)** en el cual:




n = 0, 1, 2 o 3

(Ia)

donde:

A es un enlace de valencia o $C_{1-2}$ alquilo;

C es un $C_{5-9}$arilo, $C_{5-9}$heteroarilo, o $C_{5-9}$anillo cicloalquilo;

$R^1$ y $R^4$ son H, $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

$R^2$ es $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, $C_{1-6}$éter opcionalmente sustituido, $C_{1-6}$amina opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido, $C_{1-6}$éster opcionalmente sustituido o $C_{1-6}$amida opcionalmente sustituido o $R^2$ y C combinados forman un arilo fusionado de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con $R^8$;

$R^3$ es H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $NH_2$, $NO_2$, OH, $OCF_3$, $C_{1-6}$alquilo, $OC_{1-6}$alquilo, $SC_{1-6}$alquilo, Nalquilo, $SO_2NH_2$, C(=O)Oalquilo;

$R^5$ es H o $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre: H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, CN, $NH_2$, $NO_2$, OH, $CH_2OH$, $OCF_3$, $C_{1-6}$alquilo, $OC_{1-6}$ alquilo, $SC_{1-6}$ alquilo, $SO_2NH_2$, $C(=O)OC_{1-6}$alquilo, $C_{5-6}$aril $C_5$-$C_7$heterociclilo o $R^6$ y $R^7$ combinados forman un arilo de 5 o 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido o un anillo heteroaromático, el citado anillo heteroaromático teniendo por lo menos un átomo de nitrógeno, cooxígeno o azufre, pero no más de 2 átomos de cooxígeno o 2 átomos de azufre o 1 átomo de cooxígeno y un átomo de azufre o dos átomos de nitrógeno en el cual dicho anillo fusionado se sustituye opcionalmente con $R^8$;

$R^8$ es H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, CN, $NH_2$, $NO_2$, OH, $CH_2OH$, $OCF_3$, $C_{1-6}$alquilo, $OC_{1-6}$alquilo, $SC_{1-6}$ alquilo, $SO_2NH_2$, $C(=O)OC_{1-6}$alquilo, $C_{5-6}$arilo, $C_5$-$C_7$ heterociclilo, $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{1-6}$éter opcionalmente sustituido, $C_{1-6}$amina opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido, $C_{1-6}$éster opcionalmente sustituido o $C_{1-6}$amida opcionalmente sustituido.

En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de fórmula **(I)** en el cual:

**A** es un enlace directo o $C_{1-2}$alquileno; en el cual el citado $C_{1-2}$alquileno se puede sustituir opcionalmente por uno o varios $R^{22}$;

**El anillo C** es carbociclilo o heterociclilo;

160

$R^1$ y $R^4$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{2-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^1$ y $R^4$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^8$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^9$;

$R^2$ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{11}$;

$R^3$ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^3$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{12}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese

nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{13}$;

**$R^5$** es hidrógeno o $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido; donde Los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$;

**$R^6$** y **$R^7$** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o **$R^6$** y **$R^7$** junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción - NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

**n** = 0, 1, 2 o 3; donde Los valores de $R^3$ pueden ser iguales o diferentes;

**$R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$** y **$R^{22}$** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$,

$R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ y $R^{22}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

**$R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ y $R^{20}$** se seleccionan independientemente entre $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en el cual

$R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ y $R^{20}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{21}$;

**$R^{19}$ y $R^{21}$** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^{19}$ y $R^{21}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{23}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

**$R^{23}$** se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*,*N*-dimetilcarbamoilo, *N*,*N*-dietilcarbamoilo, *N*-etil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*,*N*- dimetilsulfamoilo, *N*,*N*-dietilsulfamoilo o *N*-etil-*N*-etilsulfamoilo; y

$R^{24}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
con la condición de que el citado compuesto no sea:
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^2$-[1-(3-etil-5-isoxazolil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^2$-[1-(3-etil-5-isoxazolil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina; o
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina.

Los valores preferidos de los grupos variables contenidos en la fórmula (I) son como sigue. Estos valores se pueden emplear, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas arriba o a continuación.

A es un enlace directo.

A es $C_{1-2}$alquileno.

A es $C_{1-2}$alquileno opcionalmente sustituido por uno o varios $R^{22}$.

El anillo C es carbociclilo.

El anillo C es heterociclilo.

164

El anillo C es fenilo o tienilo.

El anillo C es fenilo.

El anillo C es tienilo.

El anillo C es tienilo, piridilo, tiazolilo.

El anillo C es tien-2-ilo, pirid-2-ilo, tiazol-2-ilo.

El anillo C es fenil o tien-2-ilo.

El anillo C es fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo.

El anillo C es fenilo, tien-2-ilo, pirid-2-ilo, tiazol-2-ilo.

El anillo C no es piridilo o isoxazolilo.

El anillo C no es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o isoxazol-5-ilo.

El anillo C y $(R^3)_n$ juntos son 4-fluorofenilo.

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 o carbociclilo; en el cual $R^1$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^8$; en el cual

$R^8$ se selecciona entre halo o carbociclilo.

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 o carbociclilo.

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, dimetilamino, metiltio o ciclopropilo; en el cual

$R^8$ se selecciona entre fluoro, ciclopropilo o fenilo.

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, t-butilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, metiltio o ciclopropilo.

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, trifluorometilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, dimetilamino, metiltio o ciclopropilo.

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *t*-butilo, metoxi, dimetilamino, metiltio o ciclopropilo.

$R^1$ es ciclopropilo.

$R^4$ es hidrógeno.

$R^2$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo.

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo o isopropilo.

$R^2$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$.

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo o isopropilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$.

$R^2$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$;

$R^{10}$ se selecciona entre halo, hidroxi, carboxi, amino, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo o heterociclilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{19}$ se selecciona entre hidroxi o $C_{1-6}$alcoxi;

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo.

$R^2$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$; en el cual

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi, carboxi, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino o heterociclilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; y

$R^{19}$ se selecciona entre hidroxi o $C_{1-6}$alcoxi.

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo o isopropilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$;

$R^{10}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, carboxi, amino, metoxi, dimetilamino, *N*-etil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*,*N*-dimetilcarbamoilo, pirrolidin-1-ilo, piperazinilo o morfolino; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado piperazinilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{19}$ se selecciona entre hidroxi o metoxi;

$R^{20}$ se selecciona entre metilo.

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo o isopropilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$; en el cual

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi, carboxi, metoxi, *N*-etil-*N*-etilamino, dietilamino, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{20}$ se selecciona entre metilo; y

$R^{19}$ se selecciona entre hidroxi o metoxi.

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo o isopropilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$; en el cual

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi, carboxi, metoxi, *N*-etil-*N*-etilamino, dietilamino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolino; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{20}$ se selecciona entre metilo; y

$R^{19}$ se selecciona entre hidroxi o metoxi.

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carboximetilo, aminometilo, metoximetilo, morfolinometilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-carboxietilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, acetamidometilo, 2-[*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)amino]etilo, 2-[*N*-etil-*N*-(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-(*N*-metilcarbamoil)etilo, 2-[*N*-(2-hidroxietil)carbamoil]etilo, 2-(*N*, *N*-dimetilcarbamoil)etilo, 2-morfolinoetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo o 2-(1-metilpiperazin-4-il)etilo, 1-etil-2-hidroxietilo.

$R^2$ se selecciona entre metilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$ en el cual

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi.

$R^3$ se selecciona entre halo, nitro, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^3$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{12}$; en el cual

$R^{12}$ se selecciona entre halo.

$R^3$ se selecciona entre halo, nitro o $C_{1-6}$alcoxi.

$R^3$ se selecciona entre fluoro, nitro, metilo o metoxi; en el cual $R^3$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{12}$; en el cual

$R^{12}$ se selecciona entre fluoro.

$R^3$ se selecciona entre fluoro, nitro, trifluorometilo o metoxi.

$R^3$ se selecciona entre fluoro, nitro o metoxi.

$R^3$ se selecciona entre fluoro.

$R^5$ es hidrógeno.

$R^5$ es $C_{1-6}$alquilo.

$R^5$ se sustituye opcionalmente con $C_{1-6}$alquilo; donde Los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$.

$R^5$ es hidrógeno o $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido; donde Los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$; en el cual

$R^{14}$ se selecciona entre hidroxi.

$R^5$ es hidrógeno, metilo o etilo opcionalmente sustituido; donde Los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$; en el cual

$R^{14}$ se selecciona entre hidroxi.

$R^5$ es hidrógeno o etilo opcionalmente sustituido; donde Los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$; en el cual

$R^{14}$ se selecciona entre hidroxi.

$R^5$ es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo.

$R^5$ es hidrógeno o 2-hidroxietilo.

$R^5$ es hidrógeno.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-}$

$_{6}$alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo o $C_{1-6}$alcoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, metilamino, etilamino, propilamino, *N*-(etil)carbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o butoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, amino, metilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, *N*-etil-*N*-propilamino, *N*-etilcarbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, morfolino, pirrolidinilo o piperazinilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{16}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilamino, propilamino, *N*-(etil)carbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o butoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$.

$R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); donde Los enlaces dobles del anillo bicíclico resultante se podrán deslocalizar a todo lo largo del anillo bicíclico; y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$.

$R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$.

$R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); y en el

cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$.

$R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo bicíclico seleccionado entre quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo; y en el cual el citado anillo bicíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual el citado 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido [2,3-*d*]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{18}$.

$R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*- pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo; y en el cual el citado quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carboxílico de 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); donde Los enlaces dobles del anillo bicíclico resultante se podrán deslocalizar a todo lo largo del anillo bicíclico; y en el cual el citado

anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo o $C_{1-6}$alcoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, amino, metilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, *N*-etil-*N*-propilamino, *N*-etilcarbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, morfolino, pirrolidinilo o piperazinilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{16}$.

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo bicíclico seleccionado entre quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo; y en el cual el citado anillo bicíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual el citado 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{18}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, metilamino, etilamino, propilamino, *N*-(etil)carbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o butoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo; y en el cual el citado quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilamino, propilamino, *N*-(etil)carbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o butoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo; y en el cual el citado quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carboxílico de 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); donde Los enlaces dobles del anillo bicíclico resultante se podrán deslocalizar a todo lo largo del anillo bicíclico; y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

$R^{15}$ se selecciona entre halo, hidroxi, amino, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{17}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{16}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo;

$R^{18}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alcanoilo;

$R^{19}$ se selecciona entre halo, hidroxi, $C_{1-6}$alcoxi o heterociclilo; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; y

$R^{24}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo o $C_{1-6}$alcoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; en el cual

$R^{15}$ se selecciona entre halo, hidroxi, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{17}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo;

$R^{19}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alcoxi o heterociclilo; en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$; y

$R^{24}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, amino, metilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, *N*-etil-*N*-propilamino, *N*-etilcarbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, morfolino, pirrolidinilo o piperazinilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo bicíclico seleccionado entre quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo; y en el cual el citado anillo bicíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual el citado 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

$R^{15}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, amino, etoxi, dimetilamino, fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolino; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{17}$ se selecciona entre fluoro, cloro, metilo, metoxi, etoxi o propoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{16}$ se selecciona entre metilo;

$R^{18}$ se selecciona entre acetilo;

$R^{19}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, metoxi, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{20}$ se selecciona entre metilo; y

$R^{24}$ se selecciona entre metilo.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilamino, propilamino, *N*-(etil)carbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o butoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo; y en el cual el citado quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; en el cual

$R^{15}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, fenilo, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado piperazinilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{17}$ se selecciona entre fluoro, cloro, metilo, metoxi o etoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{20}$ se selecciona entre metilo;

$R^{19}$ se selecciona entre fluoro, metoxi, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; en el cual si el citado piperazinilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$; y

$R^{24}$ se selecciona entre metilo.

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro, bromo o propilamino; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; en el cual $R^{15}$ se selecciona entre hidroxi;

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos forman quinazolinilo.

$R^{10}$ se selecciona entre halo, hidroxi, carboxi, amino, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo o heterociclilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$.

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi, carboxi, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino o heterociclilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$.

$R^{10}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, carboxi, amino, metoxi, dimetilamino, *N*-etil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*,*N*-dimetilcarbamoilo, pirrolidin-1-ilo, piperazinilo o morfolino; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado piperazinilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$.

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi, carboxi, metoxi, *N*-etil-*N*-etilamino, dietilamino, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{20}$.

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi, carboxi, metoxi, *N*-etil-*N*-etilamino, dietilamino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolino; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{20}$.

$R^{14}$ se selecciona entre hidroxi.

$R^{15}$ se selecciona entre halo, hidroxi, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$.

$R^{15}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, fenilo, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado piperazinilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$.

$R^{17}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$.

$R^{17}$ se selecciona entre fluoro, cloro, metilo, metoxi o etoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$.

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo.

$R^{20}$ se selecciona entre metilo.

$R^{19}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alcoxi o heterociclilo; en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$.

$R^{19}$ se selecciona entre fluoro, metoxi, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; en el cual si el citado piperazinilo contiene una fracción -NH-,

ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$.

$R^{19}$ se selecciona entre hidroxi o $C_{1-6}$alcoxi.

$R^{19}$ se selecciona entre hidroxi o metoxi.

$R^{24}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo.

$R^{24}$ se selecciona entre metilo.

n = 0 o 1.

n=0.

n = 1.

Por lo tanto en otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de fórmula (I) (como se describe arriba) en el cual:

A es un enlace directo;

El anillo C es carbociclilo o heterociclilo;

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 o carbociclilo; en el cual $R^1$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^8$;

$R^2$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$;

$R^3$ se selecciona entre halo, nitro, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^3$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{12}$;

$R^4$ es hidrógeno;

$R^5$ es hidrógeno o $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido; donde Los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carboxílico de 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o

6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); donde Los enlaces dobles del anillo bicíclico resultante se podrán deslocalizar a todo lo largo del anillo bicíclico; y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

$R^8$ se selecciona entre halo o carbociclilo;

$R^{10}$ se selecciona entre halo, hidroxi, carboxi, amino, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo o heterociclilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{12}$ se selecciona entre halo;

$R^{14}$ se selecciona entre hidroxi;

$R^{15}$ se selecciona entre halo, hidroxi, amino, $C_{1-6}$alcoxi, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{16}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo;

$R^{17}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{18}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alcanoilo;

$R^{19}$ se selecciona entre halo, hidroxi, $C_{1-6}$alcoxi o heterociclilo; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo;

$R^{24}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; y

n = 0 o 1.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el citado compuesto no sea:
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^2$-[1-(3-etil-5-isoxazolil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^2$-[1-(3-etil-5-isoxazolil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina; o
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina.

Por lo tanto en otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de fórmula **(I)** (como se describe arriba) en el cual:

A es un enlace directo;

El anillo C es carbociclilo o heterociclilo;

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcoxi, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 o carbociclilo;

$R^2$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$;

$R^3$ se selecciona entre halo, nitro o $C_{1-6}$alcoxi;

$R^4$ es hidrógeno;

$R^5$ es hidrógeno o $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido; donde Los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo o $C_{1-6}$alcoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$;

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi, carboxi, $C_{1-6}$alcoxi, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino o heterociclilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios hidroxi o $C_{1-6}$alcoxi; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{14}$ se selecciona entre hidroxi;

$R^{15}$ se selecciona entre halo, hidroxi, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^{15}$, se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{17}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; en el cual $R^{19}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alcoxi o heterociclilo; en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo;

$R^{24}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; y

n = 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el citado compuesto no sea:

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

182

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina; o
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina.

Por lo tanto en otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de fórmula (I) (como se describe arriba) en el cual:

A es un enlace directo;

El anillo C es fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo;

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, trifluorometilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, dimetilamino, metiltio o ciclopropilo;

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carboximetilo, aminometilo, metoximetilo, morfolinometilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-carboxietilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, acetamidometilo, 2-[*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)amino]etilo, 2-[*N*-etil-*N*-(2-hidroxietil)amino] etilo, 2-(*N*-metilcarbamoil)etilo, 2-[*N*-(2-hidroxietil)carbamoil]etilo, 2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)etilo, 2-morfolinoetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo o 2-(1-metilpiperazin-4-il)etilo, 1-etil-2-hidroxietilo;

$R^3$ se selecciona entre fluoro, nitro, trifluorometilo o metoxi;

$R^4$ es hidrógeno;

$R^5$ es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, amino, metilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, *N*-etil-*N*-propilamino, *N*-

etilcarbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, morfolino, pirrolidinilo o piperazinilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo bicíclico seleccionado entre quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo; y en el cual el citado anillo bicíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual el citado 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-*d*]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2, 3-*d*]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

$R^{15}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, amino, etoxi, dimetilamino, fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolino; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{16}$ se selecciona entre metilo;

$R^{17}$ se selecciona entre fluoro, cloro, metilo, metoxi, etoxi o propoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{18}$ se selecciona entre acetilo;

$R^{19}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, metoxi, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{20}$ se selecciona entre metilo;

$R^{24}$ se selecciona entre metilo;

n = 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el citado compuesto no sea:

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina; o

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina.

Por lo tanto en otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de fórmula (I) (como se describe arriba) en el cual:

A es un enlace directo;

El anillo C es fenil o tien-2-ilo;

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *t*-butilo, metoxi, dimetilamino, metiltio o ciclopropilo;

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo o isopropilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$;

$R^3$ se selecciona entre fluoro, nitro o metoxi;

$R^4$ es hidrógeno;

$R^5$ es hidrógeno o 2-hidroxietilo;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilamino, propilamino, *N*-(etil)carbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o butoxicarbonilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo; y en el cual el citado quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$;

$R^{10}$ se selecciona entre hidroxi, carboxi, metoxi, *N*-etil-*N*-etilamino, dietilamino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolino; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios hidroxi o metoxi; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{15}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, fenilo, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado piperazinilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{17}$ se selecciona entre fluoro, cloro, metilo, metoxi o etoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{19}$ se selecciona entre fluoro, metoxi, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; en el cual si el citado piperazinilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{20}$ se selecciona entre metilo;

$R^{24}$ se selecciona entre metilo;

n = 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los valores específicos de los grupos variables contenidos en la fórmula **(Ia)** son los siguientes. Estos valores se pueden emplear, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas arriba o a continuación.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba donde a es un enlace de valencia.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual C es $C_{5-9}$arilo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^1$ es $C_{3-6}$cicloalquilo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^2$ es -C(=O) OH, $-C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, -C (=O)$NHSO_2CH_3$, $C(=O)NHSO_2CF_3$, $C(=O)NHSO_2Ph$, o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, heterociclo o $C_{2-5}$éter opcionalmente sustituido con heterociclo o $C_{2-5}$amina opcionalmente sustituido con heterociclo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^3$ es F, Cl, Br,I, $CF_3$.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^4$ es H o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^5$ es H.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^6$ es H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alquilo, $OC_{1-6}$alquilo, o $C(=O)OC_{1-6}$alquilo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^7$ es H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alquilo, $OC_{1-6}$alquilo, o C (=O)$OC_{1-6}$alquilo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^6$ y $R^7$

combinados forman un fenil fusionado que se sustituye opcionalmente con F, Cl, Br, I, $C_{1-4}$alquilo, $OC_{1-4}$alquilo $OC_{1-4}$alquil$OCH_3$.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^6$ y $R^7$ combinados forman un anillo heteroarómatico fusionado de 5 miembros teniendo por lo menos un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, pero no más de 2 átomos de nitrógeno o 2 átomos de azufre o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual $R^6$ y $R^7$ combinados forman un anillo heteroarómatico fusionado de 6 miembros teniendo por lo menos un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, pero no más de 2 átomos de nitrógeno o 2 átomos de azufre o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual:

A es un enlace de valencia;

C es $C_{5-9}$arilo, $C_{5-9}$heteroarilo;

$R^1$ es $C_{3-6}$cicloalquilo, $C_{5-9}$arilo;

$R^2$ es -C(=O)OH, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHSO_2CH_3$, $C(=O)NHSO_2CF_3$, $C(=O)NHSO_2Ph$, o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, heterociclo o $C_{2-5}$éter opcionalmente sustituido con heterociclo o $C_{2-5}$amina opcionalmente sustituido con heterociclo;

$R^3$ es F, Cl, Br, I, $CF_3$, $NH_2$, $NO_2$, OH, $OCF_3$, $C_{1-6}$ alquilo, $OC_{1-6}$ alquilo;

$R^4$ es H o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido;

$R^5$ es H o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre: H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alquilo, $OC_{1-6}$alquilo, o $C(=O)OC_{1-6}$alquilo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual:

A es un enlace de valencia;

C es $C_{5-9}$arilo, $C_{5-9}$heteroarilo;

$R^1$ es $C_{3-6}$cicloalquilo;

$R^2$ es -C(=O)OH, -C(=O)$OCH_3$, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -C(=O)$NHSO_2CH_3$, C(=O)$NHSO_2CF_3$, C(=O)$NHSO_2Ph$, o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, morfolino, piperazina, pirrolino o $C_{2-5}$éter opcionalmente sustituido con morfolino, piperazina, pirrolino o $C_{2-5}$amina opcionalmente sustituido con morfolino, piperazina, pirrolino;

$R^3$ es F, Cl, Br, I, CF, OH, $OCF_3$;

$R^4$ es H;

$R^5$ es H, o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan entre: H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alquilo, o $OC_{1-6}$alquilo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual:

A es un enlace de valencia;

C es fenil;

$R^1$ es ciclopropilo;

$R^2$ es $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH;

$R^3$ es F, Cl, Br, o I;

$R^4$ y $R^5$ son H;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente entre: H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $C_{1-6}$ alquilo, o $OC_{1-6}$alquilo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual:

A es un enlace de valencia;

C es $C_{5-9}$arilo, $C_{5-9}$heteroarilo;

$R^1$ es $C_{3-6}$cicloalquilo, $C_{5-9}$arilo;

$R^2$ es -C(=O)OH, -C(=O)$OCH_3$, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -C(=O)$NHSO_2CH_3$, C(=O)$NHSO_2CF_3$, C(=O)$NHSO_2Ph$, o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, heterociclo o $C_{2-}$

$_5$éter opcionalmente sustituido con heterociclo o $C_{2-5}$amina opcionalmente sustituido con heterociclo;

$R^3$ es F, Cl, Br, I, $CF_3$, $NH_2$, $NO_2$, OH, $OCF_3$, $C_{1-6}$ alquilo, $OC_{1-6}$ alquilo;

$R^4$ es H o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido;

$R_5$ es H o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido;

$R^6$ y $R^7$ combinados forman un fenilo fusionado, que se sustituye opcionalmente con $CH_3$, $OCH_3$, F, Cl, Br, I o $OC_{1-3}OCH_3$ o $R^6$ y $R^7$ combinados forman un anillo heteroaromático fusionado de 5 o 6-miembros, teniendo 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de azufre.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual:

A es un enlace de valencia;

C es $C_{5-9}$arilo, $C_{5-9}$heteroarilo;

$R^1$ es $C_{3-6}$cicloalquilo;

$R^2$ es -C(=O)OH, -C(=O)$OCH_3$, -C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$,-C(=O)$NHSO_2CH_3$, C(=O)$NHSO_2CF_3$, C(=O)$NHSO_2Ph$, o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, morfolino, piperazina, pirrolino o $C_{2-5}$éter opcionalmente sustituido con morfolino, piperazina, pirrolino o $C_{2-5}$amina opcionalmente sustituido con morfolino, piperazina, pirrolino;

$R^3$ es F, Cl, Br, I, CF, OH, $OCF_3$;

$R^4$ es H;

$R^5$ es H o $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH;

$R^6$ y $R^7$ combinados forman un fenilo fusionado que se sustituye opcionalmente con $CH_3$, $OCH_3$, F, Cl, Br, I o $OC_{1-3}OCH_3$ o $R^6$ y $R^7$ combinados forman un anillo heteroarómatico fusionado de 5 miembros teniendo 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de azufre.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual:

A es un enlace de valencia;

C es fenil;

$R^1$ es ciclopropilo;

$R^2$ es $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH;

$R^3$ es F, Cl, Br, o I;

$R^4$ y $R^5$ son H;

$R^6$ y $R^7$ combinados forman un fenilo fusionado que se sustituye opcionalmente con $CH_3$ o $OCH_3$.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (Ia) como se describe arriba en el cual:

A es un enlace de valencia;

C es fenil;

$R^1$ es ciclopropilo;

$R^2$ es $C_{1-4}$alquilo opcionalmente sustituido con -OH;

$R^3$ es F, Cl, Br, o I;

$R^4$ y $R^5$ son H;

$R^6$ y $R^7$ combinados forman un anillo heteroarómatico fusionado de 5 miembros teniendo 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de azufre.

A continuación se encuentran otras incorporaciones de la invención. Estas incorporaciones se relacionan con compuestos de fórmula **(I)** y **(Ia)** y se deberá entender que cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula **(I)**, esta manifestación también aplica para las alternativas de los compuestos de fórmula **(Ia)**.

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

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la manufactura de un medicamento para la utilización en la inhibición de la actividad Trk.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la manufactura de un medicamento, para el uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la manufactura de un medicamento para ser empleado en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como el hombre.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de la fórmula(I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la manufactura de un medicamento para ser empleado en el tratamiento o la profilaxis del cáncer (tumores sólidos y leucemia), desórdenes fibroproliferativos y diferenciadores, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatías agudas y crónicas, ateroma, ateroesclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con la proliferación de vasos retinales en un animal de sangre caliente como el hombre.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la manufactura de un medicamento para ser empleado en la producción de un efecto antiproliferativo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un método para inhibir la actividad Trk que comprende administrar a un anfitrión que necesite el citado tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un método para el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un anfitrión que necesite el citado tratamiento, una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un método para el tratamiento o la profilaxis del cáncer (tumores sólidos y leucemia), desórdenes fibroproliferativos y diferenciadores, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatías agudas y crónicas, ateroma, ateroesclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con la proliferación de vasos retinales en un animal de sangre caliente como el hombre que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite el citado tratamiento que comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto por lo menos con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto por lo menos con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en la inhibición de la actividad Trk.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto por lo menos con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento del cáncer.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto por lo menos con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto por lo menos con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer (tumores sólidos y leucemia), desórdenes fibroproliferativos y diferenciadores, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatías agudas y crónicas, ateroma, ateroesclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con la proliferación de vasos retinales.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto por lo menos con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como el hombre.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la inhibición de la actividad Trk.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del

194

mismo, para el uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como el hombre.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer (tumores sólidos y leucemia), desórdenes fibroproliferativos y diferenciadores, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatías agudas y crónicas, ateroma, ateroesclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con la proliferación de vasos retinales en un animal de sangre caliente como el hombre.

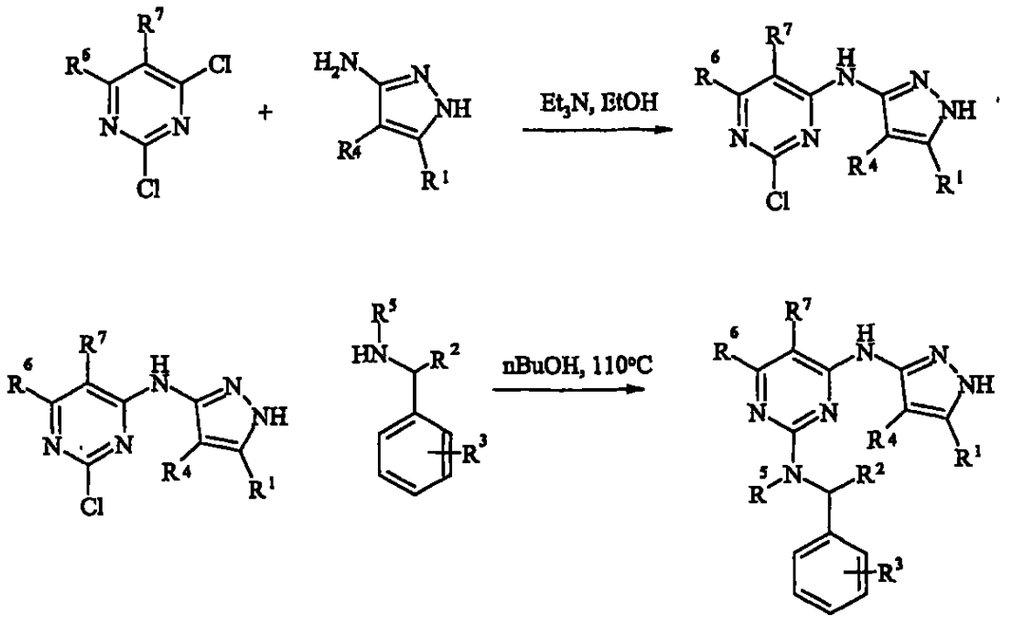
En una incorporación adicional, la presente invención dispone un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la producción de un efecto antiproliferativo.

Cuando se hace referencia a la actividad Trk, particularmente se hace referencia a la inhibición de la actividad TrkB.

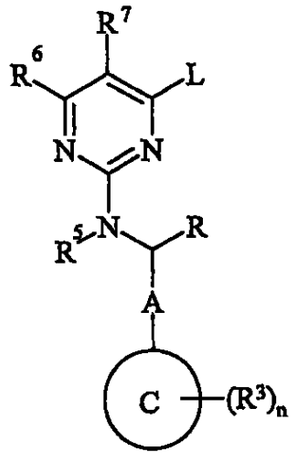
Cuando se hace referencia al tratamiento (o la profilaxis) del cáncer, particularmente se hace referencia al tratamiento (o la profilaxis) del cáncer de esófago, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, tumor de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposis, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer prostático, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, leucemia, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. Más particularmente hace referencia al cáncer prostático. Adicionalmente, más particularmente hace referencia al SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer ovárico y/o cáncer de mama. En otro aspecto, hace referencia al cáncer prostático refractario a las hormonas.

En una incorporación adicional, la presente invención dispone un proceso para preparar un compuesto de fórmula estructural (I) como se

reivindica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proceso este que comprende:

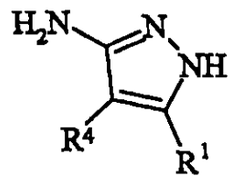



En otro aspecto de la presente invención, se dispone un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proceso este (donde los grupos variables son, salvo si se especifica en contrario, como se define en la fórmula (I)) que comprende:
*Proceso a)* reacción de una pirimidina de fórmula **(II)**:



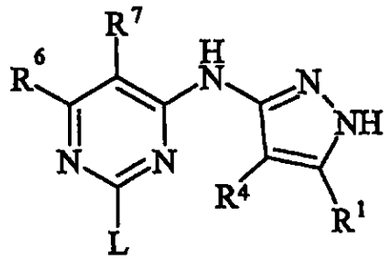
**(II)**

donde L es un grupo desplazable, con una pirazol amina de fórmula **(III)**:



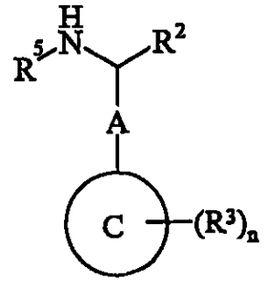
(III)

*Proceso b)* haciendo reaccionar una pirimidina de fórmula (IV):



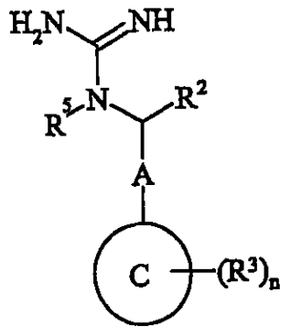
(IV)

donde L es un grupo desplazable, con un compuesto de fórmula (V):



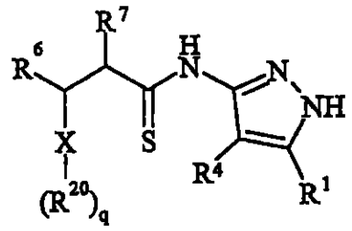
(V)

*Proceso c)* haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

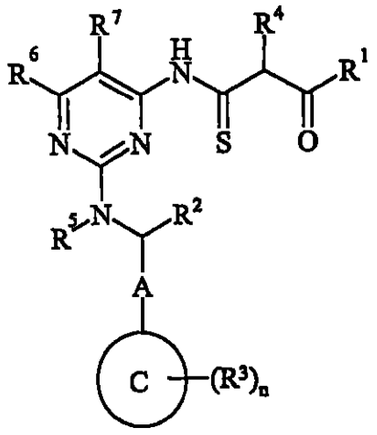
con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en el cual X es un átomo de cooxígeno y q es 1; o X es un átomo de nitrógeno y q es 2; y en el cual cada $R^{20}$ independientemente representa un grupo $C_{1-6}$alquilo; o

*Proceso d*) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **(VIII)**:



(VIII)

con hidrazina; o

y posteriormente si es necesario:

i) convertir un compuesto de la fórmula **(I)** en otro compuesto de la fórmula **(I)**;

ii) extraer cualquier grupo de protección;

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

L es un grupo desplazable, unos valores apropiados para L son por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

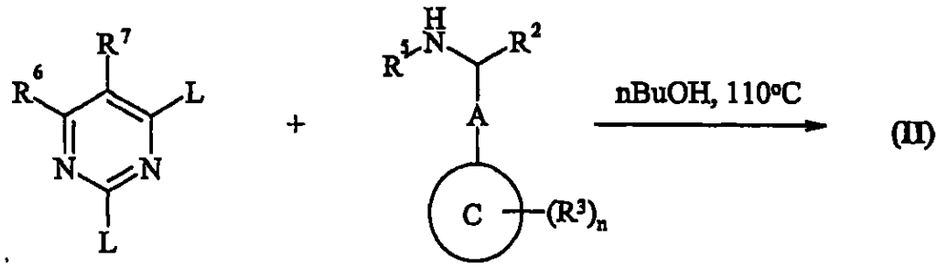
Las condiciones de reacción específicas para las anteriores reacciones son las siguientes:

*Proceso a*) Se pueden hacer reaccionar juntas unas pirimidinas de fórmula **(II)** y pirazol amina de fórmula **(III)**:

a) en presencia de un solvente apropiado por ejemplo una cetona tal como acetona, o un alcohol como etanol o butanol o un hidrocarbono aromático como tolueno o *N*-metil pirrolid-2-ona, opcionalmente en presencia de un ácido apropiado por ejemplo un ácido inorgánico como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido inorgánico como ácido acético o ácido fórmico (o un ácido de Lewis apropiado) y a una temperatura en el rango desde 0°C hasta reflujo, particularmente reflujo; o

b) bajo condiciones estándar de Buchwald (por ejemplo consultar *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451; *J. Org. Chem.*, **62**,. 1568 y 6066) por ejemplo en presencia de acetato de paladio, en un solvente apropiado por ejemplo un solvente aromático como tolueno, benceno o xileno, con una base apropiada por ejemplo una base inorgánica como carbonato de caesio o una base inorgánica potasio-*t*-butóxido, en presencia de un ligando apropiado como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y a una temperatura en el rango desde 25 hasta 80°C.

Se pueden preparar pirimidinas de la fórmula **(II)** de acuerdo con el *Esquema 1:*



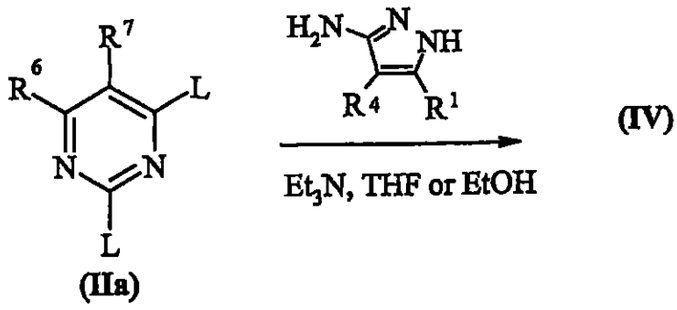

**(IIa)** **(IIb)**

*Esquema 1*

Las pirazol aminas de fórmula **(III)** y los compuestos de fórmula **(IIa)** y **(IIb)** son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan mediante unos procesos estándar conocidos en el arte.

*Proceso b*) Se pueden hacer reaccionar compuestos de fórmula **(IV)** y de fórmula **(V)** juntos bajo las mismas condiciones descritas en el *Proceso a*).

Se pueden preparar compuestos de la fórmula (IV) de acuerdo con el *Esquema 2:*

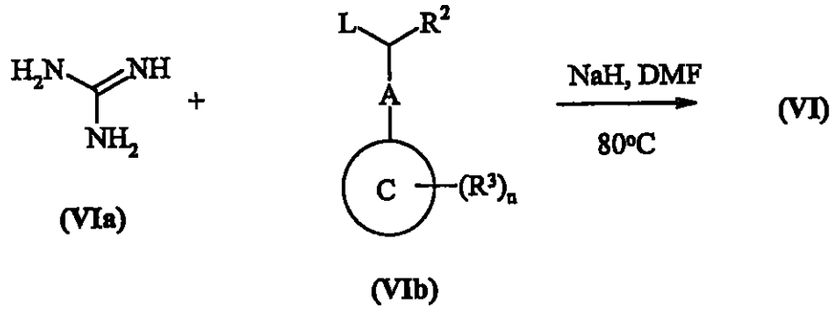



*Esquema 2*

Los compuestos de la fórmula (V) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en el arte.

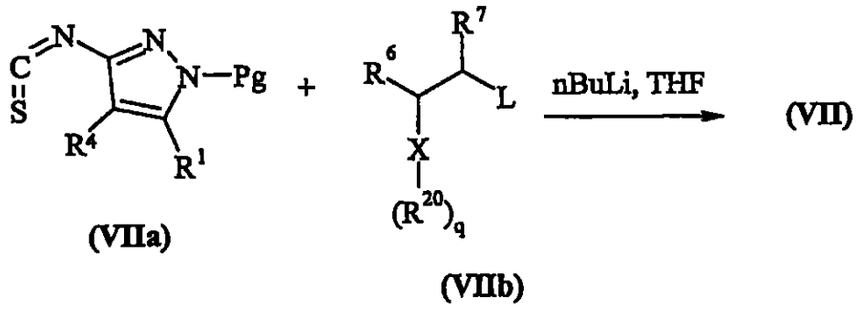
El *Proceso c)* se puede desarrollar convenientemente en un solvente apropiado como *N*-metilpirrolidinona o butanol a una temperatura en el rango desde 100-200°C, en particular en el rango desde 150-170°C. Preferiblemente la reacción se hace en presencia de una base apropiada como por ejemplo, metóxido de sodio o carbonato de potasio.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula (VI) de acuerdo con el *Esquema 3*:




*Esquema 3*

Se pueden preparar compuestos de la fórmula (VII) de acuerdo con el *Esquema 4*:



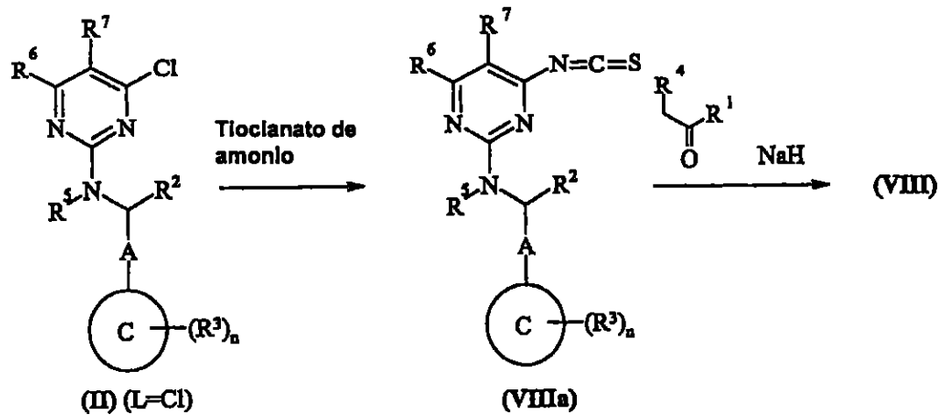

*Esquema 4*

en el cual Pg es un grupo de protección apropiado de nitrógeno. A continuación se definen unos valores apropiados para Pg.

Los compuestos de la fórmula **(VIa)**, **(VIb)**, **(VIIa)** y **(VIIb)** son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en el arte.

Se puede efectuar el *Proceso d)* en un solvente apropiado, por ejemplo, un alcohol como etanol o butanol a una temperatura en el rango de 50-120°C, en particular en el rango de 70-100°C.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **(VIII)** de acuerdo con el *Esquema 5*:




*Esquema 5*

Se apreciará que algunos de los diferentes anillos de radicales en los compuestos de la presente invención se podrán introducir mediante unas reacciones estándar de sustitución aromática o se podrán generar mediante unas modificaciones de los grupos convencionales funcionales bien sea antes o inmediatamente después de los procesos descritos arriba, y como tal se incluyen en el aspecto de proceso de la invención. Las citadas reacciones

y modificaciones incluyen por ejemplo la introducción de un radical mediante una reacción de sustitución aromática, la reducción de radicales, la alquilación de radicales y la oxidación de radicales. Las condiciones de los reactivos y de reacción para dichos procedimientos son bien conocidas en el arte de la química. Ejemplos particulares de las reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro empleando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo utilizando por ejemplo, haluro de acilo y ácido de Lewis (como tricloruro de amonio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo, empleando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino por ejemplo mediante la hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Igualmente se apreciará que en algunas de las reacciones citadas en la presente, puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Las instancias en las cuales la protección es necesaria o deseable y unos métodos de protección apropiados son conocidos por aquellos con destreza en el arte. Se pueden emplear unos grupos de protección convencionales de conformidad con la práctica estándar (para ilustración consultar T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactantes incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxi puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones citadas en la presente.

Un grupo de protección apropiado para un grupo amino o alquilamino es por ejemplo un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilometoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección de los grupos de

protección citados arriba necesariamente varían de acuerdo con el grupo de protección elegido. Así por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanoilo o un alcoxicarbonilo o un grupo aroilo se puede extraer por ejemplo mediante la hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente se puede extraer un grupo acilo como un grupo *t*-butoxicarbonilo, por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético y se puede extraer un grupo arilometoxicarbonilo como un grupo benciloxicarbonilo por ejemplo, mediante la hidrogenación sobre un catalizador como paladio en carbono, o mediante el tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo boron tris(trifluoroacetato). Un grupo de protección alterno apropiado para un grupo amino primario es por ejemplo un grupo ftaloilo que se puede extraer mediante el tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo de protección apropiado para un grupo hidroxi grupo es por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilometilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección de los grupos de protección anteriores necesariamente varían de acuerdo con el grupo de protección. Así por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanoilo o un aroilo se puede extraer por ejemplo mediante la hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo arilometilo como un grupo bencilo se puede extraer por ejemplo, mediante la hidrogenación sobre un catalizador como paladio en carbono.

Un grupo de protección apropiado para un grupo carboxi grupo es por ejemplo un grupo esterificante por ejemplo un grupo metilo o etilo que se puede extraer por ejemplo mediante la hidrólisis con una base como hidróxido de sodio o por ejemplo un grupo *t*-butilo que se puede extraer por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido por ejemplo un ácido inorgánico como el ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo

que se podrá extraer por ejemplo, mediante la hidrogenación sobre un catalizador como paladio en carbono.

Los grupos de protección se pueden extraer en cualquier momento conveniente en la síntesis empleando unas técnicas convencionales muy conocidas en el arte de la química.

**Definiciones**

En esta sección, la definición aplica para ambos compuestos de fórmula (I) y para los compuestos de fórmula **(Ia)** salvo si se expresa en contrario.

En esta especificación, el término "alquil" incluye los grupos alquilo de cadena recta y de cadena ramificada, pero referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicos para la versión de cadena recta únicamente. Por ejemplo, "$C_{1-6}$alquil" y "$C_{1-4}$alquil" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales como 'propilo' son específicas para la versión de cadena recta únicamente y las referencias a grupos alquilo con cadenas de una sola ramificación como 'isopropilo' son específicas para la versión de cadena ramificada únicamente. Una convención similar aplica a los otros radicales. El término "halo" hace referencia a fluoro, cloro, bromo y iodo.

Cuando se escogen unos radicales opcionales entre "uno o varios" grupos se deberá entender que esta definición incluye todos los radicales que se escogen entre uno de los grupos especificados o los radicales que se escogen entre dos o más de los grupos especificados.

Un "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 4-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre o cooxígeno, el cual puede, salvo si se especifica en contrario, tener un enlace de carbono o de nitrógeno, donde un grupo -$CH_2$- opcionalmente se puede reemplazar por un -C(O)-, y un anillo de átomos de azufre opcionalmente se puede oxidar para formar los S-óxidos. Ejemplos y valores apropiados para el término "heterociclilo" son morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo,

piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, *N*-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-*N*-óxido y quinolino-*N*-óxido. Otros ejemplos y valores apropiados del término "heterociclilo" son morfolino, piperazinilo y pirrolidinilo. En un aspecto de la invención, un "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 5 o 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre o cooxígeno, y pueden también, salvo si se especifica en contrario, tener un enlace de carbono o de nitrógeno, un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un -C(O)- y un anillo de átomos de azufre opcionalmente se puede oxidar para formar los S-óxidos.

Un "carbociclilo" es un anillo de carbono saturado, parcialmente saturado o insaturado, mono y bicíclico que contiene 3-12 átomos; donde un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un -C(O)-. Particularmente "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Unos valores apropiados para "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo.

En "$R^6$ y $R^7$ junto con el enlace al cual están adheridos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros", dicho anillo es un anillo de carbono parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 5 o 6 átomos, dos de dichos átomos se comparten con el anillo de pirimidina de fórmula (I); de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre o cooxígeno; donde un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un -C(O)-, y un anillo de átomos de azufre opcionalmente se puede oxidar para formar los S-óxidos. dicho anillo se fusiona con el anillo de pirimidina de fórmula (I) para formar un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros. Unos valores apropiados para "$R^6$ y $R^7$ junto con el enlace al cual están adheridos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6

miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I)" son pteridinilo, purinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo. Además unos valores apropiados para "$R^6$ y $R^7$ junto con el enlace al cual están adheridos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I)" son tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3- d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o pirido[2,3-d]pirimidinilo. Adicionalmente, unos valores apropiados para "$R^6$ y $R^7$, junto con el enlace al cual están adheridos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I)" son tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidinilo y 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidinilo.

En "$R^6$ y $R^7$ junto con el enlace al cual están adheridos forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros", el citado anillo es un anillo de carbono parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 5 o 6 átomos, dos de los citados átomos se comparten con el anillo de pirimidina de fórmula (I); donde un grupo -$CH_2$- opcionalmente se puede reemplazar por un-C(O)-. El citado anillo se fusiona con el anillo de pirimidina de fórmula (I) para formar un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros. Unos valores apropiados para "$R^6$ y $R^7$ junto con el enlace al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I)" son quinazolinilo.

El término "$C_{m-n}$" o "grupo $C_{m-n}$" empleado solo o como un prefijo, hace referencia a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

Para los compuestos de fórmula (Ia) el término "hidrocarbono" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a cualquier

estructura que únicamente comprende átomos de carbono y de hidrógeno, hasta 14 átomos de carbono.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "radical de hidrocarbono" o "hidrocarbil" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a cualquier estructura como el resultado de extraer uno o varios hidrógenos de un hidrocarbono.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "alquil" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a unos radicales de hidrocarbono monovalentes de cadena recta o ramificada que comprenden desde 1 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. Salvo si se especifica en contrario, "alquil" general incluye tanto el alquilo saturado como el alquilo insaturado.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "cicloalquilo" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a un anillo monovalente que contiene un radical de hidrocarbono que comprende por lo menos de 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "aril" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a un radical de hidrocarbono que tiene uno o varios anillos de carbono poliinsaturados de carácter aromático, (*por ejemplo* 4n + 2 electrones deslocalizados) y que comprenden desde 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, en el cual el radical se ubica en un carbono del anillo aromático.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "grupo no aromático" o "no-aromático" empleado solo, como un sufijo o como prefijo, hace referencia a un grupo químico o radical que no contiene un anillo de carácter aromático (*por ejemplo* 4n + 2 electrones deslocalizados).

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "heterociclo" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a una estructura o una molécula que contiene anillos que cuentan con uno o varios heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente entre N, O, P y S, como una parte de la estructura del anillo e incluyendo por lo menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos en el (los) anillo (s). El heterociclo puede ser

saturado o insaturado, que contiene uno o varios enlaces dobles y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o sin fusionar. Generalmente los anillos fusionados hacen referencia a que por lo menos dos anillos comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede ser de carácter aromático o no ser de carácter aromático.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "heteroaromático" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a una estructura o molécula que contiene anillos teniendo uno o varios heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente entre N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo e incluyendo por lo menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos en el (los) anillo(s), en el cual la estructura o molécula que contiene el anillo es de carácter aromático (*por ejemplo*, 4n + 2 electrones deslocalizados).

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "heterociclo" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a un radical derivado de un heterociclo mediante la extracción de uno o varios hidrógenos del mismo.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "heterociclilo" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a un radical derivado de un heterociclo mediante la extracción de un hidrógeno de un carbono de un anillo del heterociclo.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "heteroaril" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a un heterociclilo de carácter aromático, en el cual el radical del heterociclilo se ubica en un carbono de un anillo aromático del heterociclilo.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "de seis miembros" empleado como prefijo hace referencia a un grupo que tiene un anillo que contiene seis anillos de átomos.

Para compuestos de fórmula **(Ia)** el término "de cinco miembros" empleado como prefijo hace referencia a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco anillos de átomos.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "sustituido" empleado como un prefijo hace referencia a una estructura, molécula o grupo, en el cual uno o varios hidrógenos se reemplaza con uno o varios grupos $C_{1-12}$hidrocarbono, o uno o varios grupos químicos que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, S, F, Cl, Br, I, y P. Unos grupos químicos como ejemplos que contienen uno o varios heteroátomos incluyen heterociclilo, heterociclo, $-NO_2$, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, $-CF_3$, -C(=O)R, -C(=O)OH, $-NH_2$, -SH, -NHR, $-NR^2$, -SR, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2Ph$, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, $-C(=O)NR^2$, -NRC(=O)R, oxo (=O), imino (=NR), tio (=S) y oximino (=N-OR), en el cual cada "R" es un $C_{1-12}$hidrocarbilo. Por ejemplo, fenilo sustituido puede hacer referencia a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en el cual los grupos nitro, piridilo, metoxi, cloro y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno apropiado en el anillo fenilo.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "sustituido" empleado como un sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido por uno o varios nombres de grupos químicos hace referencia a una segunda estructura, molécula o grupo, que es el resultado de reemplazar uno o varios hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo con uno o varios grupos químicos citados. Por ejemplo, un "fenil sustituido por nitro" hace referencia a nitrofenilo.

El término "opcionalmente sustituido" hace referencia bien sea a grupos, estructuras o moléculas que se sustituyen y a aquellos que no se sustituyen.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolino, imidazolidina, pirazolidina, pirazolino, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolino, tiomorfolino, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano,

homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-acepina homopiperazina, 1,3-dioxopano, 4,7-dihidro-1, 3-dioxopina y óxido de hexametileno.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, adicionalmente heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, piracina, pirimidina, piridacina, tiofeno, furano, furazan, pirrol, imidazole, tiazole, oxazole, pirazol, isotiazole, isoxazole, 1,2,3-triazole, tetrazole, 1,2,3-tiadiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-triazole, 1,2,4-tiadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-triazole, 1,3,4-tiadiazole y 1,3,4-oxadiazole.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, además heterociclo abarca los heterociclos policíclicos, por ejemplo, indole, indolino, isoindolino, quinolino, tetrahidroquinolino, isoquinolino, tetrahidroisoquinolino, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatina, tiantreno, indolicina, isoindole, indazole, purina, ftalacina, naftiridina, quinoxalino, quinazolino, cinolino, pteridina, fenantridina, pirimidina, fenantrolino, fenacina, fenotiacina, fenoxacina, 1,2-benzisoxazole, benzotiofeno, benzoxazole, benztiazole, benzimidazole, benztriazole, tioxantina, carbazole, carbolino, acridina, pirolizidina y quinolizidina.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, además de los heterociclos policíclicos descritos arriba, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en los cuales la fusión del anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos heterociclos puente incluyen quinuclidina, diazabiciclo[2.2.1]heptano y 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, heterociclilo incluye por ejemplo, heterociclilos monocíclicos como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo,2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-

dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxopanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxopinilo y oxidilo de hexametileno.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, además heterociclilo incluye heterociclilos o heteroarilos aromáticos, por ejemplo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4. oxadiazolilo.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, además heterociclilo abarca heterociclilos policíclicos (incluyendo tanto aromáticos como no-aromáticos), por ejemplo indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinailo, dihidrocumarinailo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatinailo, tiantrenilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benzimidazolilo, benztriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo y quinolizidinilo.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, adicionalmente a los heterociclilos policíclicos descritos arriba, heterociclilo incluye heterociclilos policíclicos donde la fusión de anillos entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de dichos heterociclos puente incluyen quinuclidinilo, diazabiciclo [2.2.1] heptil y 7-oxabiciclo [2.2.1]heptilo.

Para compuestos de fórmula **(Ia)**, el término "amina" o "amino" empleado solo o como un sufijo o un prefijo, hace referencia a radicales de fórmula general -NRR', donde R y R' se seleccionan entre hidrógeno o un radical de hidrocarbono.

Un ejemplo de "$C_{1-6}$alcanoiloxi" es acetoxi. Ejemplos de "$C_{1-6}$alcoxivarbonilo" incluyen $C_{1-4}$alcoxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-y *t*-butoxicarbonilo. Ejemplos de "$C_{1-6}$alcoxi" incluyen $C_{1-4}$alcoxi, $C_{1-3}$alcoxi, metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "$C_{1-6}$alcoxiimino" incluyen $C_{1-4}$alcoxiimino, $C_{1-3}$alcoxiimino, metoxiimino, etoxiimino y propoxiimino. Ejemplos de "$C_{1-6}$alcanoilamino" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de "$C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2" incluyen $C_{1-4}$alquilsulfonilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "$C_{1-6}$alquiltio" incluyen metiltio y etiltio. Ejemplos de "$C_{1-6}$alquilsulfonilamino" incluyen metilsulfonilamino y etilsulfsulfonilamino. Ejemplos de "$C_{1-6}$alcanoilo" incluyen $C_{1-4}$alcanoilo, propionilo y acetilo. Ejemplos de "*N*-($C_{1-6}$alquil)amino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "*N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino" incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de "$C_{2-6}$alquenil" son vinilo, allilo y 1-propenilo. Ejemplos de "$C_{2-6}$alquinil"" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de "*N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo" son *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo" son *N*,*N*-(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo" son *N*-($C_{1-4}$alquil)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "*N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo" son *N*,*N*-($C_{1-4}$alquil)$_2$carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo.

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

Un grupo de un primer anillo que se "fusiona" con un grupo de un segundo anillo significa que el primer anillo y el segundo anillo comparten por lo menos dos átomos entre ellos.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es lo suficientemente alcalina, por ejemplo, una sal de adición de ácido con por ejemplo un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, hidrobrómico, sulfúrico, fosfórico,

trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que es lo suficientemente acídica es una sal de metal alcalina, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal metal alcalinotérrea, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que aporta un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolino o tris-(2-hidroxietil) amina.

Se deberá notar que los pirazoles reivindicados en esta invención son capaces de existir en diferentes estructuras de resonancia y por lo tanto los pirazoles reivindicados en la presente incluyen todas las estructuras de resonancia posibles, por ejemplo isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula(I).

Igualmente se deberá entender que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma solvatada e insolvatada como por ejemplo en formas hidratadas. Se deberá entender que la invención abarca todas dichas formas solvatadas.

**Formulaciones**

Los compuestos la presente invención se podrán administrar en forma oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, de inhalación, de insuflación, sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratocal, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

La dosis dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el facultativo tratante cuando determina el régimen individual y el nivel de dosis que será la más apropiada para un paciente en particular.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para el uso en la terapia del cáncer es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un

humano, los síntomas del cáncer, para reducir el progreso del cáncer, o para reducir el riesgo de empeorar de los pacientes que tienen síntomas de cáncer.

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

Un excipiente sólido puede ser una o varias sustancias que igualmente pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes para desintegrar las tabletas e igualmente puede ser un material de encapsulado.

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

Para preparar composiciones para supositorios, primero se derrite una cera de baja fundición como una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao, y luego el ingrediente activo se dispersa en la mezcla anterior por ejemplo revolviéndola. Posteriormente la mezcla homogénea fundida se vierte en unos moldes de tamaño apropiado y se dejan enfriar y solidificar.

Unos excipientes apropiados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, una cera de baja función, manteca de cacao y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos y con unas bases como sales igualmente dentro del ámbito de esta invención. Ejemplos de dichas sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, colino, citrato, ciclohexilo sulfamato, dietilenadiamina,

etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxietilsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftialenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Unas sales alcalinas incluyen sales de amonio, sales alcalinotérreas como sales de sodio, litio y potasio, sales metal alcalinotérreas como sales de aluminio, calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como sales de diciclohexilamina, *N*-etil-D-glucamina y sales con amino ácidos como arginina, lisina, ornitina y demás. Igualmente se pueden cuaternizar grupos alcalinos que contienen nitrógeno con dichos agentes como haluro alquilos menores como haluro metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos dialquilo como dimetilo, dietilo, dibutilo, diamilo sulfatos, haluros de cadena larga como haluros decilo, laurilo, miristilo y estearilo; aralquilo haluros como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren unas sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables aunque otras sales son igualmente útiles, como en el aislamiento o la purificación del producto.

Las sales se pueden formar mediante medios convencionales, como haciendo reaccionar la forma de la base libre del producto con uno o varios equivalentes del ácido apropiado en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble o en un solvente como el agua, el cual se extrae al vacío o mediante secado por congelación o a través del intercambio de aniones de una sal existente por otro anión en una resina apropiada para el intercambio de iones.

Con el fin de emplear un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos, normalmente la formulación se realiza de acuerdo con una práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Adicionalmente a los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención puede igualmente contener, o se puede coadministrar (simultáneamente o secuencialmente) con uno o varios agentes farmacológicos valiosos en el tratamiento de una o varias enfermedades citadas en la presente.

El término composición tiene el fin de incluir la formulación del componente activo o una sal farmacéuticamente aceptable con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo esta invención se puede formular por medios conocidos en el arte en forma por ejemplo de, tabletas, cápsulas, o soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, aerosoles nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizantes para inhalación y para uso parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular o infusión) soluciones estériles acuosas o aceitosas o suspensiones o emulsiones estériles.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Agua estéril o soluciones de agua-propilenglicol de los compuestos activos se pueden citar como un ejemplo de preparaciones líquidas apropiadas para la administración parenteral. Igualmente las composiciones líquidas se pueden formular en solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas de administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando unos colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes y espesantes apropiados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden hacer al dispersar el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso como gomas naturales sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de la formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser en forma de dosis unitaria. En dicha forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una forma de preparación empacada, el paquete

conteniendo cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas, cápsulas y polvos empacados en ampollas o ampolletas. Igualmente la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula o una tableta misma o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas empacadas.

**Combinaciones**

El tratamiento contra el cáncer definido en la presente se puede aplicar como una terapia única o puede comprender, además del compuesto de la invención, cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) Fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se emplean en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, nitrógeno sulfuro de dicloroetilo, melfalano, clorambucilo, busulfano y nitrosoúreas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citocina arabinosida e hidroxiúrea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo vinca alcaloides como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere) e inhibidores de la topoisómerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida<, amsacrina<, topotecano y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodcoxifeno), o reguladores por disminución de los receptores de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproterona acetato), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo anastrozole,

letrozole, vorazole y exemestano) e inhibidores de 5α-reductasa como asfinasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función de activador del receptor urocinasa plasminógeno);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo estos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, receptor de anticuerpos del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]),. inhibidores de farnesilo transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidermal (por ejemplo inhibidores EGFR de la familia de tirosina cinasa como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de derivados de trombocitos y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos como aquellos divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO97/32856 y WO98/13354) y compuestos que trabajan con otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrin αvβ3 y angiostatina);

(vi) agentes que producen lesiones vasculares como Combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patentes WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido por ejemplo aquellas que se dirigen hacia los blancos divulgados arriba, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) enfoques de terapia de genes, incluyendo por ejemplo enfoques hacia el reemplazo de genes aberrantes como aberrante p53 o aberrante BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia de profármaco de enzimas dirigidas a los genes) enfoques como aquellos que emplean la citocina deaminasa, timidina cinasa o una enzima bacteriana nitroreductasa y enfoques para aumentar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o a la radioterapia como una terapia de genes de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, como la transinfección con citocinas como interleukina 2, interleukina 4 o factor de estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para reducir la anergía de las células T, enfoques empleando células inmunes transinfectadas como células dendríticas transinfectadas por citocinas, enfoques empleando estirpes celulares transinfectadas con citosina y enfoques empleando anticuerpos antiiodiotipicos.

Estos tratamientos conjuntos se pueden lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Estos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los rangos de dosis descritos arriba y los otros agentes farmacéuticamente activos en este rango de dosis aprobado.

**Síntesis**

Los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas bien conocidas por aquellos con destreza en el arte de la síntesis orgánica. Los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención se pueden sintetizar empleando los métodos descritos abajo conjuntamente con los métodos sintéticos conocidos en el arte de la química orgánica sintética, o mediante

variaciones de los mismos como lo apreciarán aquellos con destreza en el arte. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos abajo. Todas las referencias citadas en la misma se incorporan en su totalidad por referencia.

Los compuestos novedosos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de esta invención se pueden preparar empleando las reacciones y técnicas descritas en la presente. Las reacciones se efectúan en solventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se están llevando a cabo.. Igualmente, en la descripción de los métodos sintéticos descritos abajo, se deberá entender que todas las condiciones propuestas para las reacciones incluyen la elección del solvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación, se escogen como las condiciones estándar para esa reacción, y de inmediato serán reconocidos por aquellos con destreza en el arte. Una persona con destreza en el arte de la síntesis orgánica fácilmente entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula tiene que ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Dichas restricciones para los radicales, que son compatibles con las condiciones de la reacción, serán fácilmente aparentes para aquellos con destreza en el arte y entonces se deberán emplear unos métodos alternos.

A continuación se describirá la invención con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, en los cuales, salvo si se indica en contrario:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se efectúan a temperatura ambiente es decir en el rango de 18-25 °C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro; la evaporación del solvente orgánico se efectuó mediante un evaporador rotatorio bajo presión reducida (4.5 - 30 mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60 °C;

(iii) cromatografía significa cromatografía instantánea en gel de sílice; cromatografía en capa delgada (TLC) se efectuó en placas de gel de sílice;

(iv) en general, se hizo seguimiento al curso de las reacciones mediante TLC o cromatografía líquida/espectroscopía de masa (LC/MS) y los tiempos de reacción únicamente se dan para efectos de ilustración;

(v) los productos finales tienen una resonancia magnética nuclear de protones satisfactoria (NMR) datos de espectro y/o espectro de masa;

(vi) los rendimientos únicamente se dan para ilustración y no son necesariamente aquellos que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente del proceso; las preparaciones se repitieron si se requería más material;

(vii) cuando se dan, los datos de la NMR están en el formato de valores delta para los protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) relativos a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz en d6-DMSO salvo si se indica en contrario;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados acostumbrados;

(ix) la proporción de solvente se dio en términos de volumen:volumen (v/v);

(x) La purificación de los compuestos se realizó mediante uno o varios de los siguientes métodos:

a) cromatografía instantánea en gel de sílice normal;

b) cromatografía instantánea en gel de sílice empleando el sistema de separación de Isco Combiflash®: RediSep columna instantánea de fase normal, tasa de flujo, 30-40 ml/min;

c) Sistema de separación de Gilson semiprep HPLC: YMC pack ODS-AQ column, 100x20 mm, S 5μm 12 nm, agua (ácido trifluoroacético al 0.1%) y acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0.1% ) como solventes, 20 min run; y

(xvi) se emplearon las siguientes abreviaturas:

| | |
|---|---|
| DMF | dimetilformamida; |
| EtOAc | etil acetato; |
| Éter | dietil éter; |
| EtOH | etanol; |
| THF | tetrahidrofurano; |

| | |
|---|---|
| MeOH | metanol; y |
| DCM | diclorometano. |

**Ejemplo 1**

5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-(1-feniletil) pirimidina-2,4-diamina

Se calentó una mezcla de 1-feniletilamina (73 µL, 0.56 mmol), 2,5-dicloro-4-(5-ciclopropil-1H pirazol-3-ilamino)pirimidina (Método 1,76 mg, 0.28 mmol) en 1-butanol (1.0 ml) a 110°C durante 18 hrs. El solvente se extrajo y se agregó EtOAc. La solución se lavó con agua y se concentró. La HPLC semi-preparativa (Sistema Gilson) produjo un producto como un sólido (91 mg, 92%). $^1$H NMR ($CDCl_3$): 0.72 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.56 (d, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 5. 08 (m, 1 H), 5.41 (br s, 1 H), 6. 08 (br s, 1 H), 7.22-7.41 (m, 5 H), 7.92 (s, 1 H).

**Ejemplo 2-127**

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 1, se sintetizaron los siguientes compuestos mediante la reacción de una pirimidina apropiada (cuyo método de producción igualmente se describe) y una amina apropiada.

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 2 | 5-Bromo-$N^4$-(3-etil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-(1-feniletil) pirimidina-2,4-diamina | 1.19 (t, J = 9 Hz, 3 H,), 1.45 (d, J = 9 Hz, 3 H), 2.59 (q, J = 9 Hz, 2 H), 4.99 (t, J = 9 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 8.18 (1 br s, 1H), 8.48 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H) | Método 2 |
| 3 | $N^4$-(3-tert-Butil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-$N^2$-(1-feniletil)pirimidina-2,4-diamina | 1.27 (s, 9 H), 1.48 (d, J = 6 Hz, 3 H), 5.04 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 7.29 (m, 5 H), 8.18 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), | Método 3 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | 10.02 (s, 1 H) | |
| 4 | $N^4$-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-(1-fenil etil)-5-(trifluorometil) pirimidina-2,4-diamina | 0.66 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.44 (d, J = 9 Hz, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 4.96 (m, 1 H), 5.95 (s, 1H), 7.28 (m, 5 H), 8.28 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.87 (s, 1H) | Método 4 |
| 5 | 5-Bromo-$N^4$-(3 -ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] pirimidina-2,4-diamina | 0.66 (s, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.44 (d, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.27 (s, 1H), 8.92 (br s, 1 H), 9.23 (brs, 1 H) | Método 5 |
| 6 | 5 -Bromo-$N^4$-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1S)-1-fenilpropil]pirimidina-2,4-diamina | 0.69 (s, 2 H), 0.85-1.00 (m, 5 H), 1.78-1.91 (m, 3 H), 4.72 (m, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 7.24-7.31 (m, 5 H), 8.02 (br s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.24 (br s, 1 H), 9.29 (br s, 1 H) | Método 5 |
| 7 | 5-Bromo-$N^4$-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-nitrofenil)etil] pirimidina-2,4-diamina | 0.65 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.49 (d, J -9 Hz, 3 H), 1.89 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 8.16 (m, 3 H), 8.41 (br s, 1 H), 9.14 (brs, 1H) | Método 5 |
| 8 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-feniletanol | 0.69 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.68 (d, 2 H), 4.93 (t, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 8.22 (s, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 9.45 (br s, 1 | Método 5 |

223

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | H) | |
| 9 | 5-Bromo-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-(1-feniletil)pirimidina-2,4-diamina | ($CDCl_3$); 0.71 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.56 (d, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 5.63 (br s, 1 H), 6.05 (br s, 1 H), 7.22-7.41 (m, 5 H), 7.99 (s, 1 H). | Método 5 |
| 10 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-(1-fenilpropil)pirimidina-2,4-diamina | ($CDCl_3$): 0.89 (m, 2 H), 1.00 (t, 3 H), 1.17 (m, 2 H), 2.00 (m, 3 H), 4.85 (dt, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 7.28-7.39 (m, 5 H), 7.86. (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 10.10 (d, 1 **H).i** | Método 1 |
| 11 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-feniletil]pirimidina-2,4-diamina | ($CDCl_3$): 0.72 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.58 (d, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 7.23-7.41 (m, 5 H), 7.53 (brs, lH), 7.88 (s, 1 H) | Método 1 |
| 12 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1R)-1-feniletil]pirimidina-2,4-diamina | ($CDCl_3$): 0.72 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.51 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 6.04 (br s, 1 H), 7.26-7.50 (m, 5 H), 8.19 (s, 1 H), 7.53 (br s, 1 H), 8.65 (br s, 1H), 9.95 (brs, 1H) | Método 1 |
| 13 | 5-Bromo-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-(1-fenilpropil)pirimidina-2,4-diamina | ($CDCl_3$): 0.75 (m, 2 H), 0.90 (t, 3 H), 0.99 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 7.29-7.39 (m, 5 H), 8.25 (s, 1 H), 8.60 (brs, 1H), 9.48 (brs, 1 H) | Método 5 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 14 | 5-Bromo-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-feniletil]pirimidina-2,4-diamina | 0.66 (m, 1 H), 0.75 (m, 1 H), 0.87 (m, 1 H), 0.99 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H), 1.92 (ra, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 5.88 (br s, 1 H), 7.20-7.44 (m, 5 H), 7.95 (s, 1 H), 8.01 (s, 1H), 12.14 (s, 1 H) | Método 5 |
| 15 | $N^4$-(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-il)-5-cloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina | 1.26 (s, 9 H), 1.46 (d, 3 H), 5.01 (m, 1 H), 6.22 (br s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H) | Método 3 |
| 16 | 5-Bromo-$N^4$-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina | 1.26 (s, 9 H), 1.46 (d, 3 H), 4.99 (m, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 9.42 (brs, 1 H) | Método 6 |
| 17 | 5-Bromo-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-metilpirimidina-2,4-diamina | 0.64 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.47 (d, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 4.94 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.29 (m, 2 H), 8.37 (br s, 1 H), 9.63 (br s, 1 H) | Método 7 |
| 18 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metilpirimidin-2-il}amino)-2-feniletanol | ($CD_3OD$): 0.74 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 5.05 (m, 1 H), 5.99 (br s, 1 H), 7.33 (m, 5 H) | Método 7 |
| 19 | $N^4$-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-(1-feniletil)pirimidina-2,4-diamina | 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 6.1 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 5 H), 7.6 (m, 1 H), 8.7 (s, 1H) | Método 8 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 20 | $N^4$-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-$N^2$-(1-feniletil)pirimidina-2,4-diamina | 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 2.0 (s, 3 H), 5.1 (m, 1 H), 6.1 (m, 1 H), 6.3 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 5 H), 7.7 (m, 1 H), 8.6 (s, 1 H), 10.1 (s, 1 H) | Método 9 |
| 21 | (2S)-2-({5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.9 (m, 2 H), 1.2 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 4.1 (m, 2 H), 4.2 (m, 1 H), 5.3 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 5 H), 8.1 (m, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 10.1 (m, 1 H) | Método 5 |
| 22 | 5-Cloro-$N^4$-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] pirimidina-2,4-diamina | 0.6 - 0.8 (m, 2 H), 0.9-1.2 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 2.0 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 7.0-7.4 (m, 4 H), 7.7 (m, 1 H), 8.2 (s, 1 H), 8.4 (m, 1 H), 10.4 (m, 1 H) | Método 1 |
| 23 | Butil 6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-{[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino} pirimidina-4-carboxilato | 0.69 (m, 2 H), 0.95 (m, 5 H), 1.41 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.69 (m, 2 H), 4.33 (m, 2 H), 5.06 (m, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 8.29 (br s, 1H), 12.33 (br s, 1H) | Método 10 |
| 24 | (2R)-2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.62-0.71 (m, 2 H), 0.82-0.94 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.88 -4.93 (m, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.07-6.47 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), | Método 1 y Método 104 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | 12.08 (s, 1 H) | |
| 25 | (2S)-2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.69 (m, 2 H), 0.85-0.94 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.88 - 4.93 (m, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 6.01-6.44 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 12.08 (s, 1 H) | Método 1 y Método 105 |
| 26 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.68 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 5.99 (br s, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.19 (brs, 1 H), 12.08 (br s, 1 H) | Método 5 y Método 104 |
| 27 | (2S)-2-({5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.68 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 5.93 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.97 (s, 1H), 9.30 (br s, 1 H), 12.10 (br MH) | Método 5 y Método 105 |
| 28 | Metil 6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino} pirimidina-4-carboxilato | 0.65 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.72 (m, 5 H), 5.07 (m, 1 H), 6.02 (s, 1H), 6.79 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H). 8.39 (s, 1 H), 11.41 (s, 1 H), 12.40 (brs, 1H) | Método 10 y Método 104 |
| 29 | 6-[(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi etil]-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2- | (Acetona-d6): 0.76 (m, 2 H), 1.06 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 3.90 (m, 4 H), 5.11-5.29 (m, 2 H), 6.07 (s, 0.5 H), 6.17 (s, 0.5 | Método 10 y Método 104 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | hidroxietil]amino} pirimidina-4-carboxamida | H), 6.83 (s, 0.5 H), 7.07 (m, 4 H), 7.26 (s, 0.5 H), 7.54 (m, 4 H) | |
| 30 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(5-etil-1H-pirazol-3-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | ($CD_3OD$): 2.34 (s, 3 H), 3.88 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 7.36 (m, 5 H), 8.15 (s, 1H) | Método 11 |
| 31 | 5-Cloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il) pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 1.57 (d, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 5.05 (m, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H) | Método 12 |
| 32 | 5-Bromo-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il) pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 1.57 (d, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 5.02 (m, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H) | Método 11 |
| 33 | (2R)-2-({4-[(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-5-fluoropirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.64 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 7.27 (m, 5 H), 8.03 (s, 1 H) | Método 13 |
| 34 | Etil 6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil) etil]amino}pirimidina-4-carboxilato | 0.65 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.30 (t, 3 H), 1.46 (d, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 5.11 (m, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 8.02 (brs, 1H) | Método 17 |
| 35 | 2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.98-6.24 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), | Método 1, y Método 106 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | 10.07 (br s, 1H) | |
| 36 | $N^4$-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-metilpirimidina-2,4-diamina | 0.66 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.51 (d, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 5.14 (m, 1 H), 6.08 (m, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H), 10.99 (br s, 1 H), 12.34 (br s, 1 H), 12.72 (br s, 1 H) | Método 14 |
| 37 | 2-({5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.45 (m, 2 H), 0.71 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 3.41 (d, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 5.72 (br s, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.88 (br s, 1H) | Método 5, y Método 106 |
| 38 | 6-Cloro-$N^4$-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] pirimidina-2,4-diamina | 0.66 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.40 (d, 3 H), 1.84 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 5.93-6.17 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.78 (br s, 1 H), 9.63 (br s, 1 H) | Método 15 |
| 39 | 5,6-Dicloro-$N^4$-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina | 0.67 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.39 (m, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 5.93-6.21 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.95 (m, 1 H), 8.83 (br s, 1 H), 9.19 (br s, 1H) | Método 16 |
| 40 | $N^4$-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)- $N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-metilpirimidina-2,4-diamina | 0.66 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.49 (d, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 5.01 (m, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.35 | Método 9 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 10.04 (s, 1H), 12.01 (brs, 1H) | |
| 41 | $N^4$-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-5-fluoro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil) etil]pirimidina-2,4-diamina | 0.66 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.46 (d, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 6.07 (br s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H) | Método 13 |
| 42 | $N^4$-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina | 0.66 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.52 (d, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 6.06 (s, 1H), 6.28 (m, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.83 (m 1 H), 8.91 (br s, 1 H), 11.11 (s, 1H), 12.02 (br s, 1H) | Método 8 |
| 43 | (2S)-2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.70 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 7.31 (m, 5 H), 8.16 (s, 1 H), 8.46 (br s, 1 H), 9.97 (br s, 1 H) | Método 1 |
| 44 | (2R)-2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.69 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.89 (m, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 7.31 (m, 5 H), 8.15 (s, 1 H), 9.88 (br s, 1 H) | Método 1 |
| 45 | 3-({5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-3-(4-fluorofenil) ácido propanoico | 0.69 (m, 2 H), 0.93 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 2.64 (d, 2 H), 5.5 (m, 1 H), 6.10-6.20 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.36 (m 2 H), 8.07 (m, 1 H), 8.78 (br s, 1 | Método 5 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | H) | |
| 46 | 2-[{5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il}(1-feniletil)amino]etanol | ($CD_3OD$): 0.60 (m, 1 H), 0.75 (m, 1 H), 1.64 (d, J = 9.0 Hz, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 3.51 (m, 4 H), 5.94 (q, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.35 (m, 5 H), 8.18 (s, 1 H) | Método 5 |
| 47 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-metoxi etil]pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 3.2 (s, 3 H), 3.5 (m, 2 H), 5.0 (br s, 1 H), 5.9 (br s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.9 (m, 1 H) | Método 1 y Método 113 |
| 48 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(4-fluorofenil)-2-morfolin-4-iletil]pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.9 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 3.5 (m, 4 H), 3.9 (m, 6 H), 5.5 (br s, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.5 (m, 2H), 8.1 (s, 1H) | Método 1 y Método 114 |
| 49 | 2-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(2-tienil)etanol | 0.67 (m, 2 H), 0.93 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 4.65-4.80 (m, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 8.20 (s, 1H), 8.65 (m, 1 H), 10.22 (m, 1 H) | Método 1 y Método 108 |
| 50 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-feniletil]quinazolino-2,4-diamina | 0.67 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.57 (m, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 6.17 (br s, 1 H), 7.38 (m, 7 H), 7.82 (m, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.96 (br s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 12.67 (brs, | Método 55 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | 1H) | |
| 51 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] quinazolino-2,4-diamina | 0.65 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.56 (m, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 6.15 (br s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.42 (m, 4 H), 7.82 (m, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 9.05 (br s, 1 H), 11.40 (br s, 1 H), 12.87 (br s, 1 H) | Método 55 |
| 52 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-2-il}amino)-2-feniletanol | 0.77 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 5.20 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.38 (m, 7 H), 7.83 (m, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.70 (br s, 1 H), 11.43 (br s, 1 H), 12.52 (br s, 1 H) | Método 55 |
| 53 | $N^4$-(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] Quinazolino-2,4-diamina | ($CH_3OD$): 1.37 (s, 9 H), 1.64 (d, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.34 (m, 1 H), 6.45 (br s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.83 (m, 1 H), 8.29 (d, 1 H) | Método 56 |
| 54 | $N^2$-[(1S)-1-(4-Fluorofenil) etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)quinazolino-2,4-diamina | ($CH_3OD$): 1.62 (d, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.23 (m, 1 H), 6.16 (br s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.84 (m, 1 H), 8.31(d, 1H) | Método 57 |
| 55 | (2R)-2-({4-[(5-Etil-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-2-il}amino)-2-feniletanol | 2.27 (s, 3 H), 3.79 (m, 2 H), 5.15 (m, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 7.26-7.53 (m, 7 H), 7.83 (m, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 11.44 (s, 1 | Método 57 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | H), 12.81 (s, 1 H) | |
| 56 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino] tieno[3,2-d]pirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 3.8 (m, 2 H), 5.1 (br s, 1 H), 6 (br s, 1 H), 7.1 - 7.6 (m, 6 H), 8.1 (br s, 1 H), 8.6 (br s, 1 H), 11.5 (s, 1 H), 13.0 (br s, 1 H) | Método 70 |
| 57 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 5.4 (m, 1 H), 6.4 (br s, 1 H), 7.1 - 7.6 (m, 3 H), 7.5 (m, 2 H), 7.8 (m, 1 H), 8.5 (br s, 1 H), 11 (br s, 1 H) | Método 71 |
| 58 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]tieno [3,2-d]pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.4 (m, 3 H), 1.8 (m, 1 H), 5.0 (br s, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.1 (m, 1 H),7.25(m,2H) | Método 70 |
| 59 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}amino)-2-feniletanol | 0.5-0.9 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 4.2 (m, 2 H), 5.2 (br s, 1 H), 6.2 (br s, 1 H), 7.2 - 7.5 (m, 6 H), 8.4 - 8.7 (m, 2 H), 11.7 (s, 1H), 12.5 (brs, 1H) | Método 72 |
| 60 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino] tieno[2,3-d]pirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.8 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.3 (br s, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 5 H), 7.8 (m, 1 H), 8.0 (m, 1 H), 10.5 (brs, 1H) | Método 71 |
| 61 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil- | ($CD_3OD$): 0.9 (m, 2 H), 1.1 | Método |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | 1H-pirazol-3-il)amino] tieno[3,4-d]pirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 4.0 (m, 2 H), 7.3-7.6 (m, 6 H), 8.7 (s, 1 H) | 73 |
| **62** | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^6$-[(1S)-1-(4-fluoro fenil)etil]-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina-4,6-diamina | ($CD_3OD$): 1.1 (m, 2 H), 1.3 (m, 5 H), 1.9 (m, 1 H), 5.6 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (brs, 1 H) | Método 72 |
| **63** | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino] tieno[3,2-d]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 3.7 (m, 2 H), 5.0 (br s, 1 H), 6.0 (m, 2 H), 6.9 (m, 2 H), 7.1 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 8.0 (br s, 1 H) | Método 70 y Método 104 |
| **64** | (3S)-3-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino] tieno[3,2-d]pirimidin-2-il} amino)-3-(4-fluorofenil) propan-1-ol | ($CD_3OD$): 1.0 (m, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 2.2 (m, 1 H), 2.4 (m, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 5.6 (br s, 1 H), 6.4 (m, 2 H), 7.1-7.7 (m, 5 H), 8.4 (br s, 1 H) | Método 70 y Método 107 |
| **65** | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina | 0.6 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H), 1.4 (d, J = 4 Hz, 3 H), 1.8 (m, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 (m, 3 H), 8.6 (m, 1 H), 9.0 (m, 1 H) | Método 90 |
| **66** | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino] pirido[2,3-d]pirimidin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.6-1 (m, 4 H), 1.9 (m, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (br s, 1 H), 7.2-7.6 (m, 5 H), 8.8 (m, 1 H), 8.9 (m, 1 H), 9.1 (m, 1 H), 11.7 (br s, 1 H), 12.6 (br s, 1 H) | Método 90 |
| **67** | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H- | (120°C): 0.7 (m, 1 H), 1.0 (m, | Método |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-metilquinazolino-2,4-diamina | 2 H), 1.3 (m, 1 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 2.5 (s, 3 H), 4.1 (m, 1 H), 5.3 (m, 1H), 6.2 (s, 1 H), 7.1-7.5 (m, 6 H), 7.7 (m, 1 H), 8.4 (m, 1 H), 8.7 (br s, 1 H), 10.9 (br s, 1 H) | 91 |
| **68** | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-metilquinazolino-2,4-diamina | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 2.5 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 (m, 3 H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (m, 1 H) | Método 92 |
| **69** | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-metoxiquinazolino-2,4-diamina | 0.7 (br s, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 4.3 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.4 (m, 4 H), 7.8 (m, 1 H) | Método 93 |
| **70** | 7-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] quinazolino-2,4-diamina | 0.7 (br s, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 4.3 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.5 (m, 4 H), 8.3 (m, 1H) | Método 94 |
| **71** | 6-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] quinazolino-2,4-diamina | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 4.3 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.5 (m, 4 H), 8.3 (m, 1 H) | Método 95 |
| **72** | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluoro fenil)etil]-8-metoxi quinazolino-2,4-diamina | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 4.3 (m, 3 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.5 (m, 3 | Método 96 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | H), 7.8 (m, 1 H), 8.4 (m, 1 H) | |
| 73 | 8-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] quinazolino-2,4-diamina | 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.9 (s, 1 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 - 7.5 (m, 5 H), 7.9 (m, 1 H), 8.3 (m, 1 H) | Método 97 |
| 74 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 3.7 (m, 2 H), 5.0 (br s, 1 H), 6.0 (m, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 8.3 (brs, 1H) | Método 72 y · Método 104 |
| 75 | (2R)-2-({6-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) amino]quinazolin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.83 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 5.5 (t, 1 H), 6.5 (s, 1 H), 7.3 - 7.5 (m, 5 H), 7.6 - 7.7 (m, 2 H), 8.4 (s, 1 H) | Método 95 |
| 76 | (2R)-2-({7-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-2-il} amino)-2-feniletanol | 0.83 - 0.91 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 5.5 (t, 1 H), 6.5 (s, 1 H), 7.2 -7.4 (m, 4 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (s, 1 H), 8.2 (d, 1 H) | Método 94 |
| 77 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil) etil] quinazolino-2,4-diamina | 0.70 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 1.46 (d, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 6.19 (br s, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.66 (br s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 10.15 (br s, 1 H) | Método 102 |
| 78 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-7-fluoroquinazolin-2-il} | ($CD_3OD$): 0.8 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 5.2 (d, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.1 | Método 102 y Método |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | (m, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 8.4 (m, 1 H) | 104 |
| 79 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-7-metilquinazolin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.8 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 2.5 (s, 3 H), 4.0 (m, 2 H), 5.5 (m, 1 H), 6.5 (m, 1 H), 7.1 - 7.5 (m, 7 H), 8.2 (m, 1 H) | Método 91 y Método 104 |
| 80 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.8 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.0 (m, 3 H), 5.4 (m, 1 H), 6.4 (s, 1 H), 7.1, (m, 2 H), 7.4 - 7.5 (m, 4 H), 7.9 (d, 1 H) | Método 93 y Método 104 |
| 81 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-fluoro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil) etil]quinazolino-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.7 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.59 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 7.32 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 8.12 (d, 1H) | Método 103 |
| 82 | (2R)-2-({5-Bromo-4-[(3-metoxi-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 3.63 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 4.94 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 8.18 (br s, 1 H), 9.49 (s, 1 H) | Método 115 y Método 104 |
| 83 | (2R)-2-[(5-Cloro-4-{[5-(metiltio)-1H-pirazol-3-il]amino}pirimidin-2-il) amino]-2-(4-fluorofenil) etanol | 2.45 (s, 3 H), 3.64 (m, 2 H), 4.94 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 9.74 (br s, 1H) | Método 118 y Método 104 |
| 84 | (2R)-2-({4,5-Dicloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) | ($CD_3OD$): 0.73 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.76 | Método 16 y |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 6.05 (br s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H) | Método 104 |
| **85** | (2R)-2-{[5-Cloro-4-(1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-2-il]amino}-2-(4-fluorofenil) etanol | 3.65 (m, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.73 (s, 1H), 8.18 (S, 1 H), 10.14 (s, 1H) | Método 120 y Método 104 |
| **86** | (2R)-2-[(5-Cloro-4-{[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-5-il]amino}pirimidin-2-il) amino]-2-(4-fluorofenil) etanol | 2.90 (s, 6 H), 3.66 (m, 2 H), 4.99 (m, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.96 (br s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 10.11 (brs, 1H) | Método 121 y Método 104 |
| **87** | 3-({5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-etil-3 -ácido fenil propanoico | 0.89 (m, 7 H), 1.3 (m, 0.5 H), 1.58 (m, 0.5 H), 1.95 (m, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 7.29 (m, 5 H), 8.12 (s, 1 H) | Método 5 |
| **88** | 3-({5-Bromo-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-etil-3-fenilpropan-1-ol | 0.72-0.98 (m, 7 H), 1.90 (m, 1 H), 2.03 (m, 1H), 3.37 (m, 2 H), 4.90 (m, 1H), 6.09 (s, 1 H), 7.28 (m, 5 H), 8.04 (br s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 9.32 (br s, 1 H) | Método 5 y Método 109 |
| **89** | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-3-morfolin-4-ilpropil] pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.8 (m, 2 H), 1.2 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 2.6 (m, 1H), 3.2 (m, 3 H), 3.6 (m, 3 H), 3.8 (m, 2 H), 4.1 (m, 2 H), 5.1 (br s, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Método 1 y Método 125 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 90 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil] pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 1.0 (m, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 2.1 (m, 3 H), 2.3 (m, 2 H), 2.5 (m, 1 H), 2.6 (m, 1 H), 3.2 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (br s, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.6 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Método 1 y Método 127 |
| 91 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-3-(dietilamino)-1-(4-fluoro fenil)propil]pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.8 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 1.3 (m, 6 H), 2.1 (m, 1 H), 2.3 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 3.2 (m, 6 H), 5.1 (br s, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Método 1 y Método 128 |
| 92 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1 -(4-fluorofenil)-3-(4-metil piperazin-1 -il)propil] pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 2.2 (m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 3.1-3.8 (m, 10 H), 4.9 (br s, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.9 (s, 1 H) | Método 1 y Método 129 |
| 93 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-{(1S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2-metoxietil)(metil)amino] propil}pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.6 (s, 3 H), 3.1 (m, 4 H), 3.2 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 3.5 (m, 2 H), 4.8 (m, 1 H), 5.8 (br s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.9 (s, 1H) | Método 1 y Método 130 |
| 94 | 2-[[(3S)-3-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il} | ($CD_3OD$): 0.8 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 1H), 2.3 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 2.9 (s, 3 | Método 1 y Método |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | amino)-3-(4-fluorofenil) propil](metil)amino] etanol | H), 3.2 (m, 4 H), 3.8 (m, 2 H), 5.1 (br s, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.4 (m, 2H), 8.1 (s, 1 H) | 131 |
| 95 | (3S)-3-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-3-(4-fluorofenil) propan-1-ol | ($CD_3OD$): 0.7 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 2.0 (m, 3 H), 3.5 (m, 2 H), 5.1 (br s, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 7.0 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H) | Método 1, Método 107 |
| 96 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-metilpirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.68 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 3.66 (m, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 5.99 (br s, 1 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.73 (m, 1H), 8.49 (m, 1 H), 10.06 (br s, 1 H) | Método 9, Método 104 |
| 97 | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 4.64 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.36 (m, 1 H), 6.02 (br s, 1 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.37-7.48 (m, 2 H), 8.18 (m, 1 H), 8.69 (m, 1 H), 11.15 (m, 1 H) | Método 13, Método 104 |
| 98 | (R)-2-[4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirido[2,3d]pirimidin-2-ilamino]-2-(4-fluoro-fenil)-etanol | ($CD_3OD$): 0.76 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 5.35 (m, 1 H), 7.04 (m, 3 H), 7.45 (m, 2 H), 8.49 (m, 1 H), 8.64 (m, 1 H) | Método 90, Método 104 |
| 99 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(S)-1- | ($CD_3OD$): 0.75 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H), 1.55 (d, 3 H), 1.96 | Método 1 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | (2-metoxi-fenil)-etil]-pirimidina-2,4-diamina | (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 5.33 (m, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H) | |
| **100** | (2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol | 0.67 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 5.01 (m, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.97 (s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H), 12.36 (m, 1H) | Método 18 |
| **101** | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-nitropirimidina-2,4-diamina | 0.63 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 6.13 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.97 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H) | Método 18 |
| **102** | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-etil-$N^2$-(1-piridin-2-iletil) pirimidina-2,4-diamina | 0.55 (m, 2 H), 0.82 (m, 2 H), 1.55 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 5.80 (m, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 8.05 (m, 2 H), 8.55 (m, 1 H), 9.50 (br s, 1 H) | Método 1, Método 20 |
| **103** | 1-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-1-fenilpropan-2-ol | 0.60 (m, 2 H), 0.80 -1.00 (m, 5 H), 1.80 (m, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 4.60 - 4.90 (m, 1 H), 5.80 - 6.10 (m, 1 H), 7.10 - 7.40 (m, 5 H), 7.80 - 8.40 (m, 1H) | Método 1, Método 21 |
| **104** | 5-Cloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-$N^4$-(5- | (400 MHz, $CDCl_3$): 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 4.94 (m, 1 H), | Método 19 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | trifluoroetil-1H-pirazol-3 -il)-pirimidina-2,4-diamina | 5.73 (br s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.00 (s, 1H), 11.80 (brs, 1 H) | |
| **105** | 5-Bromo-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-(1-piridin-2-iletil)-pirimidina-2,4-diamina | (400 MHz, $CDCl_3$): 0.71 (m, 2 H), 0.89 (m, 2 H), 1.53 (d, J = 9.6 Hz, 3 H), 1.84 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 6.04 (br s, 1H), 6.42 (br s, 1 H), 7.10 (t, J = 9.3 Hz, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 6.6 Hz, 1 H) | Método 5, Método 24 |
| **106** | $N^4$-(5-Bencil-2H-pirazol-3-il)-5-cloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] -pirimidina-2,4-diamina | (400 MHz, $CDCl_3$): 1.47 -1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 4.98 (q, 1 H), 5.6 (br s, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 6.96 (t, 2 H), 7.2 - 7.32 (m, 7 H), 7.86 (s, 1 H) | Método 25 |
| **107** | 5-Cloro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-$N^4$-(5-isopropil-2H-pirazol-3-il)-pirimidina-2,4-diamina | (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 -1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.50 -1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.89 - 2.96 (q, 1 H), 5.02 - 5.09 (q, 1 H), 5.62 (br s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 6.96 (t, 2H),7.30 (t, 2H), 7.87 (s, 1 H) | Método 28 |
| **108** | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropiletil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-pirimidina-2,4-diamina | (400 MHz, $CDCl_3$): 0.00 (m, 2 H), 0.371 (m, 2H), 0.772 (m, 1 H), 1.31 -1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.32 - 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.84 (q, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 6.77 (t, 2 H), 7.11 (t, 2 H), 7.66 | Método 31 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | (s, 1 H) | |
| 109 | 5-Cloro-$N^4$-[5-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazol-3-il]-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina | (400 MHz, $CDCl_3$): 0.021 (m, 2 H), 0.293 (m, 2 H), 0.947 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 3.61 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.64 (q, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 6.69 (t, 2 H), 7.02 (t, 2 H), 7.62 (s, 1 H) | Método 35 |
| 110 | 5-Bromo-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-trifluoroetil-tiazol-2-il)-etil]-pirimidina-2,4-diamina | (400 MHz): 0.63 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), 1.60 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.92 (br s, 0.76 H), 6.52 (br, 0.24 H), 7.96 (br, 0.76 H), 8.09 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 9.45 (br s, 0.24 H), 12.13 (s, 0.76 H, rotámero), 12.39 (br s, 0.24 H, rotámero) | Método 5, Método 49 |
| 111 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-(1-tiazol-2-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina | (400 MHz, $CD_3CN$): 0.71 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.84 (m, 1 H), 5,41 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.90 (br s, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 6.23 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 1 H),7.96(brs, 1 H) | Método 8, Método 52 |
| 112 | (2R)-2-({4-[(3-sec-Butoxi-1H-pirazol-5-il)amino]-5-cloropirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.90 (t, 3 H), 1.25 (d, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 4.96 (m, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.39 (rn, 2 H), 8.03 (s, 1 H), | Método 36, Método 104 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | 8.43 (br s, 1 H), 10.01 (brs, 1H) | |
| 113 | (2R)-2-({5-Cloro-4-[(3-propoxi-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.95 (t, 3 H), 1.70 (q, 2 H), 3.64 (m, 2 H), 4.00 (t, 2 H), 4.94 (m, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 9.86 (br s, 1 H) | Método 37, Método 104 |
| 114 | (2R)-2-({5-Cloro-4-[(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 1.27 (d, 6 H), 3.63 (m, 2 H), 4.67 (m, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.21 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1 H) | Método 38, Método 104 |
| 115 | (2R)-2-({5-Cloro-4-[(3-etoxi-1H-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 1.30 (t, 3 H), 3.63 (m, 2 H), 4.09 (q, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.24 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1 H) | Método 39, Método 104 |
| 116 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-3-(dimetilamino)-1-(4-fluoro fenil)propil]pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.80 (m, 2 H), 1.10 -1.40 (m, 4 H), 2.00 (m, 1 H), 2.18 - 2.40 (m, 2 H), 2.80 (m, 6 H), 5.07 (m, 1 H), 6.13 -6.30 (m, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 8.13 (s, 1H) | Método 1, Método 132 |
| 117 | (3S)-3-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-3-(4-fluorofenil)-N,N-dimetilpropanamida | ($CD_3OD$): 0.60 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 2.60 - 2.80 (m, 6 H), 2.95 (m, 2 H), 5.07 (m, 1 H), 5.60 (br s, 1H), 6.30 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.93 (s, 1 H) | Método 1, Método 133 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 118 | (3S)-3-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3 -il)amino]pirimidin-2-il} amino)-3-(4-fluorofenil)-N-metilpropanamida | ($CD_3OD$): 0.90 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.80 (m, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 5.07 (m, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 8.23 (s, 1 H) | Método 1, Método 134 |
| 119 | 3-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il}amino)-3-(2-fluorofenil) propan-1-ol | ($CD_3OD$): 0.83 (m, 2 H), 1.12 (m, 2 H), 1.90 - 2.03 (m, 3 H), 3.60 (m, 2 H), 5.50 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 7.31 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H) | Método 1 |
| 120 | (3S)-3-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-3-(4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil) propanamida | ($CD_3OD$): 0.87 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 2.90 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H) | Método 1, Método 135 |
| 121 | 3-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3 -il)amino]pirimidin-2-il} amino)-3-(2-metoxifenil) propan-1-ol | ($CD_3OD$): 0.88 (m, 2 H), 1.12 (m, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 2.11 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 5.50 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.30 (m, 1H), 8.12 (s, 1H) | Método 1 |
| 122 | 3-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3 -il)amino]pirimidin-2-il} amino)-3-(2-tienil)propan-1-ol | ($CD_3OD$): 0.74 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 2.18 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 5.57 (m, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 6.97 (m, 2H), 7.30 (d, 1 H), 8.03 (s, | Método 1 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | 1 H) | |
| **123** | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-morfolin-4-iletil] pirimidina-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.80 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H), 1.99 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.89 (m, 4 H), 5.56 (m, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H) | Método 1, Método 151 |
| **124** | (2R)-2-({5-Fluoro-4-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | (100 °C): 1.35 (m, 6 H), 3.72 (m, 2 H), 4.64 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 9.90 (br s, 1 H) | Método 43, Método 104 |
| **125** | N-[(2R)-2-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-cloropirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etil]acetamida | ($CD_3OD$): 0.60 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), 1.99 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H, 5.16 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.23 (m, 2H), 8.11 (s, 1H) | Método 1, Método 137 |
| **126** | (2R)-2-({4-[(5-Etoxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 1.30 (t, J = 6.0 Hz, 3 H), 3.66 (m, 2 H), 4.09 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H, 5.53 (m, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 8.00 (m, 1 H), 8.19 - 8.34 (m, 1 H), 10.73 -11.07 (m, 1H) | Método 42, Método 104 |
| **127** | (3S)-3-({4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropirimidin-2-il} amino)-3-(4-fluorofenil) propan-1-ol | 0.68 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.90 (m, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 5.53 (s, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 9.31 (bs, 1 H), 12.01 (bs, 1 H) | Método 13, Método 107 |

[1] Se produjo unas transesterificación.

**Ejemplo 128**

*N*$^2$-[(1R)-2-Amino-1-(4-fluorofenil)etil]-5-cloro-*N*$^4$-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3il)pirimidina-2,4-diamina

Se calentó una mezcla de 2,5-dicloro-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino) pirimidina (Método 1; 150mg, 0.56 mmol) y *tert*-butil[(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etil]carbamato (Método 136, 178 mg, 0.70 mmol) en n-butanol a 120 °C durante 48 horas. La HPLC de fase inversa (Gilson). produjo el *t*-butoxicarbonilo protegido del compuesto del título el cual posteriormente se disolvió en DCM (10 ml) y al cual se le agregó ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó. La HPLC de fase inversa (Gilson) produjo el producto deseado el cual luego se transformó en sal HCl. $^1$H NMR ($CD_3OD$): δ 0.80 (m, 2 H), 1.20 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 6.10 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H).

**Ejemplo 129**

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

Se evacuó un matraz con paladio en carbono al 10% (66 mg, 0.06 mmol) y se rellenó con $H_2$ (balón). A lo anterior se le añadió una solución de *N*$^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-*N*$^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-nitropirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 101, 120 mg, 0.31 mmol) en EtOH (5 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 20 horas. La filtración seguida por la concentración produjo el producto deseado como un sólido (100 mg, 91%). $^1$H NMR: δ 0.70 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.47 (m,3 H), 1.92 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 6.20 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.83 (s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H).

**Ejemplos 130**

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 129, el siguiente compuesto se sintetizó mediante la reacción de una aminopirimidina apropiada (cuyo método de producción igualmente se describe) y paladio sobre carbono activado.

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 130 | (2R)-2-({5-Amino-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.70 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 6.20 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H) | Ejemplo 100 |

**Ejemplo 131**

4-[(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-{[(1*S*)-1-(4-fluorofenil) etil]amino}pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de 5-bromo-$N^4$-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 5,250 mg, 0.6 mmol) en quinolino (2 ml) se agregó cianuro de cobre (I) (75 mg, 0.84 mmol) y la mezcla se calentó en microondas a 180°C durante 5 horas. La purificación de HPLC de fase inversa (Gilson) produjo el producto deseado como un sólido (67 mg, 30%). 1H NMR: δ 0.60 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 5.95 (m, 0. 4 H), 6.20 (m, 0.6 H), 7.13 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.80 (m, 1 H), 10.95 (br s, 1 H).

**Ejemplo 132**

5-Cloro-*N*$^4$-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*$^2$-(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina

**Ejemplo 133**

5-Cloro-*N*$^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-*N*$^2$[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina

Los compuestos del título se sintetizaron mediante la purificación de 5-cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil) etil]pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 187) con una HPLC quiral con Diode Array Detection (Análisis de Detección de Diodos) a 220 nm:

Columna: Chiralcel OJ, 250 x 20 mm, 10u

Condiciones: EtOH al 50% MeOH al 50% dietilamina al 0.1%; Tasa de flujo 10 ml/min

Se determinó la pureza quiral utilizando la HPLC quiral con Diode Array. Detection (Análisis de Detección de Diodos) a 220 nm:

Columna: Chiralcel OJ, 250 x 4.6 mm, 10u

Condiciones: EtOH al 50% MeOH al 50% dietilamina al 0.1%; Tasa de flujo 0.5 ml/min

Excedente de enantiómero (e.e.) > 99% para cada isómero, calculado empleando el porcentaje de área a 220 nm para cada enantiómero.

(*S*)-isómero: $^1$H NMR: δ 0.73 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 6.16 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 8.80 (br s, 1 H).

(*R*)-isómero: $^1$H NMR: δ 0.65 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 5.90-6.10 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 9.35 (br s, 1 H).

**Ejemplo 134**

$N^4$-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-(2-metoxietoxi)quinazolino-2,4-diamina

Se calentó una mezcla de $N^4$-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-7-fluoro-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]quinazolino-2,4-diamina (Ejemplo 77, 25 mg, 0.06 mmol), 2-metoxietanol (0.18 ml, 2.26 mmol), potasio *tert*-butóxido (60 mg, 0.53 mmol) a 120°C durante 18 horas. Se agregó EtOAc a la mezcla de la reacción. La solución se lavó con agua y se concentró. Una cromatografía instantánea en columna (EtOAc puro a EtOAc/MeOH = 9:1) produjo un producto como un sólido (30 mg, 60%). $^1$H NMR ($CD_3OD$):

0.73 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H), 1.61 (d, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 4.26 (m, 2 H), 5.22 (m, 1 H), 6.14 (br s, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 7.06 (m, 3 H), 7.34 (m, 2 H), 8. 18 (d, 1 H).

**Ejemplos 135-140**

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 134, se sintetizaron los siguientes compuestos mediante la reacción de una quinazolina apropiada (cuyo método de producción igualmente se describe) y un alcohol apropiado.

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 135 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-(2-morfolin-4-iletoxi) quinazolino-2,4-diamina | ($CDCl_3$): 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (d, 3 H), 1.9 (m, 1H), 2.5 (m, 4 H), 2.8 (m, 2 H), 3.7 (m, 4 H), 4.1 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 6.8 (s, 1 H), 7.0 (m, 2 H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (d, 1H) | Ejemplo 77 |
| 136 | $N^4$-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] quinazolino-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.7 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H), 1.6 (d 3 H), 2.0 (m, 1 H), 2.9 (s, 3 H), 3.2 (m, 4 H), 3.4 (m, 4 H), 3.5 (m, 2 H), 4.4 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 6.1 (br s, 1H), 7.1 (m, 4 H), 7.3 (d, 2 H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, 1H) | Ejemplo 77 |
| 137 | (2R)-2-{[4-[(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi) quinazolin-2-il]amino}-2-(4-fluorofenil)etanol | ($CD_3OD$): 0.78 (m, 2 H), 1.06 (d, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 2.06 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 3.73 (m, 4 H), 3.88 (d, 2 H), 4.51 (d, 2 H), 5.24 (d, 1 H), 6.16 (brs, 1 H), 7.05 (m, 4 H), 7.36 (m, 2 H), 8.26 (d, 1 | Ejemplo 78 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | H) | |
| **138** | (2R)-2-{[4-[(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7-(2-morfolin-4-iletoxi) quinazolin-2-il] amino}-2-(4-fluorofenil)etanol | ($CDCl_3$): 0.71 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 2.5 (m, 4 H), 3.64 (m, 2 H) 3.72 (m, 2 H), 3.86 (d, 2 H), 4.05 (m, 4 H), 4.57 (m, 2 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 6.15 (d, 1H), 7.1 (m, 4 H), 7.36 (m, 2 H), 8.26 (d, 1 H) | Ejemplo 78 |
| **139** | $N^4$-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi) quinazolino-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.67 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.5 (d, 3 H), 1.8 (m, 4 H), 1.99 (m, 1 H) 2.73 (s, 4 H), 2.9 (m, 2 H), 4.17 (m, 2 H), 5.2 (br s, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 7.0 (m, 2 H), 7.37 (s, 2 H), 7.91 (d, 1H) | Ejemplo 78 |
| **140** | $N^4$-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi) quinazolino-2,4-diamina | ($CD_3OD$): 0.74 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H), 1.60 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 1.99 (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 3.74 (m, 4 H), 4.51 (d, 2 H), 5.22 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 8.25 (d, 1 H) | Ejemplo 81 |

**Ejemplo 141**

(2*S*)-3-[(4-[(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-{[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino}quinazolin-7-il)oxi]propano-1,2-diol

Se revolvió una mezcla de (2R)-2-({4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-7-fluoroquinazolin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Ejemplo

78, 50 mg, 0.12 mmol), [(4*R*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]metanol (0.4 ml) y potasio *tert*-butóxido (100 mg, 0.9 mmol) a 120°C durante la noche. La preparación acuosa produjo un residuo. A una solución de este residuo en MeOH (2 ml) se agregaron dos gotas de agua y monohidrato ácido para-toluensulfónico (7 mg, 0.037 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 20 horas. La purificación de la HPLC de fase inversa (Gilson) produjo el producto deseado como un sólido. $^1$H NMR: δ 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.60-4.00 (m, 4 H), 4.18 (m, 1H), 5.14 (m, 1 H), 6.09 (m, 1 H), 6.90-7.50 (m, 6 H), 8.50 (m, 1 H), 8.63 (m, 1 H), 11.22 (m, 1 H), 12.21 (br s, 1 H).

**Ejemplo 142**

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 141, el siguiente compuesto se sintetizó mediante la reacción de una quinazolina apropiada (cuyo método de producción igualmente se describe).

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 142 | (2R)-3-[(4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino} quinazolin-7-il)oxi]propano-1,2-diol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.60-4.00 (m, 4 H), 4.18 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 6.09 (m, 1 H), 6.90 - 7.50 (m, 6 H), 8.50 (m, 1 H), 8.63 (m, 1 H), 11.22 (m, 1H), 12.21 (brs, 1H) | Ejemplo 78 |

**Ejemplo 143**

(2*R*)-2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil) etanol

Se calentó una mezcla de (2-morfolin-4-iletil)amina (44 µl, 0.34 mmol), (2*R*)-2-({4,5-dicloro-6-[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil)etanol (Ejemplo 84,70 mg, 0.16 mmol) en 1-butanol (1.0 ml) a 120°C durante 18 horas. El solvente se

extrajo y se agregó EtOAc. La solución se lavó con agua y se concentró. La HPLC semi-preparativa (Sistema Gilson) produjo un producto como un sólido (92mg). $^1$H NMR ($CDCl_3$): 0.67 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 3.01 (m, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 3.63 (m, 4 H), 3.86 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.89 (m, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.95 (br s, 1 H), 9.15 (br s, 1 H), 9.54 (br s, 1 H).

**Ejemplo 144-176**

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 143, se sintetizaron los siguientes compuestos mediante la reacción de una pirimidina apropiada o quinazolina (cuyo método de producción igualmente se describe) y una amina apropiada.

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| **144** | 3-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5 -il)amino]-2-{[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] amino} pirimidin-4-il)amino] propano-1,2-diol | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.93 (m, 1H), 3.13-3.65 (m, 7 H), 4.96 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 8.67 (br s, 1 H), 9.73 (br s, I H) | Ejemplo 84 |
| **145** | 3-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] amino}pirimidin-4-il)amino] propan-1-ol | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.30-3.64 (m, 6 H), 4.92 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.64 (br s, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 9.68 (br s, 1 H) | Ejemplo 84 |
| **146** | (2*R*)-2-[(5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il) amino]-6-{[3-(4-metil piperazin-1-il)propil]amino} | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 2.77 (m, 5 H), 3.17-3.33 (m, 10 H), 3.66 (m, 2 H), 4.92 (m, | Ejemplo 84 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | pirimidin-2-il)amino]-2-(4-fluorofenil)etanol | 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.61 (br s, 1 H), 8.53 (brs, 1 H), 9.67 (br s, 1 H) | |
| **147** | (2*R*)-2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il) amino]-6-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.67 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 1.88 (m, 5 H), 2.80-3.63 (m, 10 H), 4.89 (m, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.95 (br s, 1 H), 9.2 (br s, 1 H), 9.28 (brs, 1 H) | Ejemplo 84 |
| **148** | 6-[(3-Ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-2-{[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino}-N-(2-morfolin-4-iletil) pirimidina-4-carboxamida | 0.69 (m, 2 H), 0.93 (m, 5 H), 1.86 (m, 1 H), 3.12 (m, 2 H), 3.64-3.96 (m, 12 H), 5.03 (m, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H). 8.66 (br s, 1 H), 9.08 (br s, 1 H), 9.73 (br s, 1 H), 9.97 (br s, 1H) | Ejemplo 28 |
| **149** | (2*R*)-3-[(6-[(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil) etil]amino}pirimidin-4-il)amino]propano-1,2-diol | 0.65 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.45 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 3.10 - 3.50 (m, 5 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.35 (s, 1H), 5.45 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 10.20 (br s, 1H), 11.45 (brs, 1H) | Ejemplo 38 |
| **150** | (2*R*)-3-({2-{[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]amino}-6-[(5-etil-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il} | 1.40 (m, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 3.10 - 3.90 (m, 5 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.65 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 | Ejemplo 190 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | amino)propano-1,2-diol | H), 8.10 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H), 11.55 (br s, 1 H) | |
| **151** | 2-[(6-[(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil) etil]amino}pirimidin-4-il) amino]etanol | 0.65 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H), 1.45 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 3.10 - 3.50 (m, 4 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 10.20 (br s, 1H), 11.45 (brs, 1 H) | Ejemplo 38 |
| **152** | 2-({2-{[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]amino}-6-[(5-etil-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il} amino)etanol | 1.40 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.10 - 3.50 (m, 4 H), 4.90 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.71 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 10.22 (br s, 1H), 11.50 (br s, 1 H) | Ejemplo 190 |
| **153** | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirimidina-2,4,6-triamina | 0.60 (m, 2 H), 0.82 (m, 2 H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 5.67 (br s, 1 H), 6.11-6.29 (m, 2.5 H), 6.81 (br s, 0.5 H), 7.11 (m, 2 H), 7.38 (m, 2.5 H), 7.56 (br s, 0.5 H), 8.97 (br s, 0.5 H), 11.90 (s, 0.5 H), 12.40 (br s, 0.5 H) | Ejemplo 39 |
| **154** | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-(4-fluoro-fenil)-etil]-6-(4-etil- | 0.71 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.46 | Ejemplo 39 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | piperazin-1-il)-pirimidina-2,4-diamina | (m, 4 H), 3.46 (m, 4 H), 4.96 (m, 1 H), 5.08 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.83 (br, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.29 (m, 3H), | |
| **155** | 1-Amino-3-[(5-cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino} pirimidin-4-il)amino] propan-2-ol | 0.63 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.41 (d, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 2.82 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.58 (br s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.72 (m, 2 H) | Ejemplo 39 |
| **156** | (2R)-2-[(5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-6-{[2-(dimetilamino) etil] amino}pirimidin-2-il) amino]-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.67 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.83 - 3.57 (m, 4 H), 3.62 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.93 (br s, 1 H), 9.16 (m, 2H) | Ejemplo 84 |
| **157** | (2R)-2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-6-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.67 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.83 -1.97 (m, 7 H), 2.85 - 3.64 (m, 10 H), 4.92 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.26 (br s, 1 H), 9.41 (brs, 1 H), 9.56 (br s, 1 H) | Ejemplo 84 |
| **158** | 2-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino} pirimidin-4-il)amino]etanol | 0.68 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 3.37 - 3.54 (m, 4 H), 4.97 (m, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.47 (br s, 1 | Ejemplo 39 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | | H), 8.59 (br s, 1 H), 9.72 (br s, 1 H) | |
| **159** | 2-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] amino} pirimidin-4-il)amino]propano-1,3-diol | 0.68 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 3.33 - 3.56 (m, 4 H), 4.04 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 6.68 (br s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 8.54 (br s, 1 H), 9.73(br s, 1H) | Ejemplo 39 |
| **160** | (2R)-2-{[5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-6-(dimetilamino) pirimidin-2-il]amino}-2-(4-fluorofenil)etanol | 0.68 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 3.00 (s, 6 H), 3.61 (m, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 8.19 (br s, 1 H), 9.47 (br s, 1 H). | Ejemplo 84 |
| **161** | 1-Amino-3-[(5-cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] amino}pirimidin-4-il)amino] propan-2-ol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.92 (m, 1H), 2.82 (m, 2 H), 3.24 - 3.65 (m, 5 H), 4.96 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.76 (b, 2 H), 8.43 (brs, 1 H), 9.62 (br s, 1 H) | Ejemplo 84 |
| **162** | 2-[(5-Cloro-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] amino}pirimidin-4-il) amino]propano-1,3-diol | 0.69 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 3.28 - 3.66 (m, 5 H), 3.98 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 8.54 (br s, 1 H), 9.64 (br s, 1H) | Ejemplo 84 |
| **163** | (2R)-2-[(5-Cloro-4-[(3- | 0.69 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), | Ejemplo |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-6-{[2-(2-hidroxi etoxi)etil]amino}pirimidin-2-il)amino]-2-(4-fluorofenil)etanol | 1.92 (m, 1 H), 3.41 - 3.64 (m, 10 H), 4.89 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 8.57 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 1 H) | 84 |
| **164** | (2R)-3-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluoro fenil)etil]amino}pirimidin-4-il)amino]propano-1,2-diol | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 3.30 - 3.54 (m, 5 H), 5.02 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 8.67 (br s, 1 H), 9.81 (br s, 1H) | Ejemplo 39 |
| **165** | (2R)-2-{[5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-6-(etilamino) pirimidin-2-il]amino}-2-(4-fluorofenil)etanol | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 5 H), 1.93 (m, 1 H), 3.20 - 3.64 (m, 4 H), 4.91 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.72 (br s, 1 H), 8.70 (br s, 1 H), 9.73 (br s, 1 H) | Ejemplo 84 |
| **166** | (2S)-3-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] amino}pirimidin-4-il) amino]propano-1,2-diol | 0.69 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 3.32 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 4.96 (m, 1H), 5.86 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.47 (br s, 1 H), 8.73 (br s, 1 H), 9.78 (br s, 1 H) | Ejemplo 84 |
| **167** | (2R)-3-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] amino} pirimidin-4-il)amino] propano-1,2-diol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.91 (m, 1H), 3.54 (m, 7 H), 4.97 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.47 (br s, 1 H), 8.73 (br s, 1 H), 9.80 (br s, 1H) | Ejemplo 84 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 168 | (2R)-2-({5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-6-[(2-hidroxietil) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 8.72 (brs, 1 H), 9.78 (br s, 1 H) | Ejemplo 84 |
| 169 | (2R)-2-{[5-Cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-6-(metilamino) pirimidin-2-il]amino}-2-(4-fluorofenil)etanol | 0.70 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 3.67 (m, 2 H), 4.97 (m, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.72 (br s, 1 H), 8.80 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1 H) | Ejemplo 84 |
| 170 | (2S)-1-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino} pirimidin-4-il)amino] propan-2-ol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 5 H), 1.45 (d, 3H), 1.94 (m, 1H), 3.11 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.55 (br s, 1 H), 8.71 (br s, 1 H), 9.89 (br s, 1 H) | Ejemplo 39 |
| 171 | 3-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino} pirimidin-4-il)amino]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol | 0.69 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.44 (d, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.96 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.40 (br s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 8.44 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1 H) | Ejemplo 39 |
| 172 | 3-[(5-Cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il) amino]-2-{[(1S)-1-(4- | 0.67 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.42 (d, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.29 - 3.98 (m, 5 | Ejemplo 39 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | fluorofenil)etil]amino} pirimidin-4-il)(metil) amino]propano-1,2-diol | H), 4.95 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H) | |
| 173 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina | 0.70 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 1.42 (d, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 3.42 (m, 4 H), 3.58 (m, 4 H), 4.92 (m, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 8.07 (brs, 1H), 9.59 (brs, 1H) | Ejemplo 39 |
| 174 | (2R)-2-({5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) amino]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol | 0.70 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 3.38 (m, 4 H), 3.62 (m, 6 H), 4.86 (m, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 8.01 (br s, 1 H), 9.45 (br s, 1H) | Ejemplo 84 |
| 175 | (2R)-2-{[5-Cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]amino}-2-(4-fluorofenil)etanol | 0.69 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 2.77 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.72 (br s, 1 H), 9.12 (brs, 1H), 9.98 (br s, 1H) | Ejemplo 84 |
| 176 | 5-Cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidina-2,4-diamina | 0.69 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.44 (d, 3 H), 1.82 (m, 4 H), 1.93 (m, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 8.55 (br s, 1 H), 9.79 (br s, 1 H) | Ejemplo 39 |

**Ejemplo 177**

(2R)-3-[(5-Cloro-6-[(3-etoxi-1H-pirazol-5-il)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}pirimidin-4-il)amino]propano-1,2-diol

Se calentó una mezcla de 5,6-dicloro-$N^4$-(5-etoxi-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 191; 188 mg, 0.46 mmol), (2*R*)-3-aminopropano-1,2-diol (96 mg, 1.05 mmol) en *n*-butanol (2.5 ml) a 112°C durante 2 días. La mezcla se concentró. La purificación de la HPLC de fase inversa (Gilson) produjo el compuesto del título (18 mg). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29 (t, 3 H), 1.40 (d, 3 H), 3.18 - 3.61 (m, 5 H), 4.08 (q, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 6.59 (br s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.86 (br s, 1 H), 9.27 (br s, 1 H).

**Ejemplo 178-181**

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 177, se sintetizaron los siguientes compuestos mediante la reacción de una pirimidina apropiada (cuyo método de producción igualmente se describe) y una amina apropiada.

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 178 | (2R)-3-({5-Cloro-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil] amino}-6-[(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)amino] pirimidin-4-il}amino) propano-1,2-diol | 1.27 (d, 6 H), 1.41 (d, 3 H), 3.19 - 3.51 (m, 5 H), 4.60 (m, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 6.69 (br s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.96 (br s, 1 H), 9.34 (br s, 1 H) | Ejemplo 192 |
| 179 | (2R)-3-({5-Cloro-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino}-6-[(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il} | 1.27 (d, 6 H), 3.17 - 3.49 (m, 5 H), 3.62 (m, 2 H), 4.62 (m, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 6.67 (br s, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.99 (br s, 1 | Ejemplo 194 |

| Ej. | Compuesto | $^1$H NMR | MP |
|---|---|---|---|
| | amino)propano-1,2-diol | H), 9.32 (br s, 1 H) | |
| **180** | 2-({5-Cloro-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}-6-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3 -il)amino]pirimidin-4-il} amino)propano-1,3-diol | 1.30 (d, 6 H), 1.46 (d, 3 H), 3.33-3.55 (m, 4 H), 4.04 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.81 (brs, 1 H), 9.97(brs, 1H) | Ejemplo 192 |
| **181** | 2-({5-Cloro-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] amino}-6-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il} amino)propano-1,3-diol | 1.27 (d, 6 H), 3.27 (m, 1 H), 3.38 (m, 1H), 3.51 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 5.90 (bs, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.87 (br s, 1 H), 9.24 (brs, 1 H), 11.95 (brs, 1 H) | Ejemplo 193 |

**Ejemplo 182**

$N^4$-(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-$N^2$[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina-24-diamina

Se disolvió 4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster (Ejemplo 188; 0.06 g, 0.11 mmol) en EtOH absoluto (4 ml), a lo cual se agregó Pd/C (0.012 g, 0.005 mmol). Luego se purgó la mezcla de la reacción con $N^2$, se evacuó, se purgó con $H_2$ y se revolvió bajo $H_2$ a presión atmosférica durante 15 horas. El Pd/C se extrajo mediante filtración y se lavó con MeOH (2 x 2 ml). El producto filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM: MeOH = 20:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.02 g, 44%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.62-0.66

(m, 2 H), 0.87-0.91(m, 2 H), 1.47 (d, J= 6.4 Hz, 3 H), 1.73-1.81 (m, 1 H), 2.51-2.59 (m, 2 H), 2.99-3.09 (m, 2 H), 3.58-3.67 (m, 2 H), 4.99-5.06 (m, 1 H), 5.19 (br s, 2 H), 5.89 (br s, 1 H), 6.74 (br s, 1 H), 6.94-6.98 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 2 H). MS: Calculado: 393; Se encontró: $[M+H]^+$ 394.

**Ejemplo 183**

*N*$^4$-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*$^2$[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido [2,3-*d*]pirimidina-2,4-diamina

Se agregó óxido de platino (0.017 g, 0.077 mmol) a una solución EtOH (20 ml) de $N^4$-(5-ciclopropil-1*H* pirazol-3-il)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 65; 0.3 g, 0.77 mmol). Después la reacción se purgó con $N^2$, se evacuó y luego se purgó con $H_2$ y se revolvió durante 15 horas. Después la reacción se diluyó con MeOH (20ml) y se filtró para extraer el platino. El producto filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 40:1) para producir el compuesto del título como un sólido (0.25 g, 83%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.62-0.66 (m, 2 H), 0.84-0.87 (m, 2 H), 1.44 (d, J= 6.4 Hz, 3 H), 1.79-1.84 (m, 1 H), 1.85-1.91 (m, 2 H), 2.30 (t, J= 6.2 Hz, 2 H), 3.24-3.26 (m, 2 H), 4.79 (br s, 1 H), 4.98 (br s, 2 H), 6.54 (br s, 1 H), 6.93-6.97 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 2 H). MS: Calculado: 393; Se encontró: $[M+H]^+$ 394.

**Ejemplo 184**

*N*$^4$-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*$^2$-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidina-2,4-diamina

Se disolvió 4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-d]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster (Ejemplo 189; 0.7 g, 1.3 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) y se agregó Pd/C (0.28 g, 0.13 mmol). Después la reacción se purgó con $N_2$, se evacuó, se purgó con $H_2$ y se revolvió durante 15 horas. Después la reacción se filtró para extraer el paladio, se lavó con MeOH, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH

= 20:1) para producir el compuesto del título (0.50 g, 95%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.67-0.69 (m, 2 H), 0.92-0.95 (m, 2 H), 1.51 (d, J= 6.8 Hz, 3 H), 1.80-1.88 (m, 1 H), 2.32-2.37 (m, 2 H), 3.12-3.15 (m, 2 H), 3.70 - 3.78 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 5.19-5.21 (m, 1 H), 5.91 (br s, 1 H), 6.73 (br s, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 2 H). MS: Calculado: 393; Se encontró: $[M+H]^+$ 394.

**Ejemplo 185**

1-{4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il}-etanona

Se agitó una solución de $N^4$-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido [4,3-*d*]pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 182, 0.03 g, 0.08 mmol) en DCM-THF (3 ml, 1:1, v/v) junto con TFP cargado con ácido acético (tetrafluorofenil) resina (1.4 mmol/g, 1.0 eq.) durante 40 minutos. La resina se filtró y se lavó con DCM (2 x 5 ml). El producto orgánico combinado se concentró y se purificó mediante TCL preparativa (DCM :MeOH = 15:1) para producir el compuesto del título (0.027 g, 81%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.71-0.72 (m, 2 H), 0.90-0.92 (m, 2 H), 1.47 (d, J= 6.4 Hz, 3 H), 1.84-1.89 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.63-2.73 (m, 2 H), 3.56-3.77 (m, 2 H), 4.43 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 5. 07-5.15 (m, 2 H), 5.99 (br s, 1 H), 6.94-6.99 (m, 2 H), 7.24-7.32 (m, 2 H), 9.28 (br s, 1 H). MS: Calculado: 435; Se encontró: $[M+H]^+$ 436.

**Ejemplo 186**

1-{4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*]pirimidin-7-il}-etanona

Se agitó una solución de $N^4$-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 184; 0.05 g, 0.13 mmol) en DCM: THF (3 ml, 1 : 1, v/v) junto con TFP cargado con ácido acético (tetrafluorofenil) resina (1.4mmol/g, 1.0 eq.) durante 40 minutos. La resina se filtró y se lavó con DCM (2 x 5 ml).

El producto orgánico combinado se concentró y se purificó mediante TCL preparativa (DCM:MeOH = 13:1) para producir el compuesto del título (0.023 g, 41%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.68-0.70 (m, 2 H), 0.93-0.95 (m, 2 H), 1.52 (d, J= 6.2 Hz, 3 H), 1.82-1.85 (m, 1H), 2.14 (s, 3 H), 2.36-2.46 (m, 2 H), 3.65-3.90 (m, 2 H), 4.31-4.49 (m, 2 H), 5.07-5.17 (m, 2 H), 6.05 (br s, 1 H), 6.96- 7.01 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 2 H). MS: Calculado. : 435; Se encontró: [M+H] +436.

**Ejemplo 187**

5-Cloro-*N*$^4$-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*$^2$-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidina-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó en forma similar al Ejemplo 1 empleando [2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]amina (sintetizado siguiendo el procedimiento de *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2335-44). $^1$H NMR:δ 0.73 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 6.16 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 8.80 (br s, 1 H).

**Ejemplo 188**

4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster

Se calentó una solución de 4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-metanosulfonil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster (Método 144; 0.10 g, 0.21 mmol), (*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0.30 g, 2.1 mmol) y DIPEA (0.27 g, 2.1 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) a 110°C en un tubo sellado durante 48 horas. La reacción se enfrió a 25°C, se concentró bajo presión reducida, se acidificó con 0.5 N HCl (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 80:1) para producir el compuesto del título (0.6 g, 54%). MS: Calculado: 527; Se encontró: $[M+H]^+$ 528.

**Ejemplo 189**

4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[(*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster

Se calentó una mezcla de 4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-metanosulfonil-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster (Método 149; 2.0 g, 4.3 mmol), (*S*)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0.30 g, 2.1 mmol) y DIEA (5.5 g, 42.6 mmol) *n*-BuOH (15 ml) a 110°C en un tubo sellado durante 48 horas, se enfrió a 25°C, se concentró, se acidificó con 0.5 N HCl (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 80:1) para producir el compuesto del título (0.7 g, 31%). MS: Calculado. : 527; Se encontró: $[M+H]^+$ 528.

**Ejemplo 190**

6-Cloro-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-$N^4$-(5-etil-1*H*-pirazol-3-il) pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto del título se preparó de forma similar a la preparación del Ejemplo 1 utilizando 2,6-dicloro-*N*-(5-etil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Método 150) y [(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]amina. $^1$H NMR: δ 1.45 (s, 3 H), 2.20 (m, 3 H), 5.10 (m, 1 H), 5.85 - 6.10 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 8.60 (m, 1 H).

**Ejemplo 191**

5,6-Dicloro-$N^4$-(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-$N^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil) etil]pirimidina-2,4-diamina

Se calentó una mezcla de 2,5,6-tricloro-*N*-(3-etoxi-1*H*-pirazol-5-il) pirimidin-4-amina (Método 40; 300 mg, 0.98 mmol), [(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]amina (163 mg, 1.2 mmol) y trietilamina (0.16 ml) en *n*-butanol (2 ml) a 106°C durante 3 días. La mezcla se concentró. La purificación de la HPLC de fase inversa (Gilson) produjo el compuesto del

título (198mg). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (m, 3 H), 1.52 (m, 3 H), 40.18 (m, 2 H), 4.93-5.50 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H).

**Ejemplo 192-193**

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 1, se sintetizaron los siguientes compuestos mediante la reacción de una pirimidina apropiada (cuyo método de producción igualmente se describe) y una amina apropiada.

| Ej. | Compuesto | NMR | MP |
|---|---|---|---|
| 192 | 5,6-Dicloro-*N*$^2$-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-*N*$^4$-(3-isopropoxi-1*H*-pirazol-5-il) pirimidina-2,4-diamina | 1.26 (m, 6 H), 1.41 (m, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.18 (m, 1 H), 9.86 (br s, 1H), 11.89 (br s, 1H) | Método 38 |
| 193 | (2*R*)-2-({4,5-Dicloro-6-[(3-isopropoxi-1*H*-pirazol-5-il) amino]pirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil) etanol | 1.26 (m, 6 H), 3.61 (m, 2 H), 4.66 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 5.54 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.18 (m, 1H), 9.85 (br s, 1 H), 11.99 (br s, 1 H) | Método 38 |

**Preparación de los materiales de partida:**

Los materiales de partida de los Ejemplos de la presente están disponibles en el comercio o se preparan fácilmente mediante unos métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo las siguientes reacciones son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de algunos de estos materiales de partida y de los ejemplos empleados en la presente.

**Método 1**

2,5-Dicloro-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se revolvió una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (533 mg, 2.93 mmol), 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol (360 mg, 2.93 mmol) y trietilamina (0.49 ml) en EtOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. El solvente se extrajo y se agregó EtOAc. La solución se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (546 mg, 69%). El compuesto se llevó al siguiente paso sin una purificación posterior. $^1$H NMR δ 0.92 (m, 2H), 1.20 (m, 2 H), 2.18 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.90 (s, 1H), 12.60 (s, 1 H).

**Método 2-19**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 1 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Pirimidina | Amina |
|---|---|---|---|
| 2 | 5-Bromo-2-cloro-*N*-(3-etil-1*H*-pirazol-5-il) pirimidin-4-amina | 5-bromo-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-etil-1*H*-pirazol |
| 3 | *N*-(3-*tert*-Butil-1*H*-pirazol-5-il)-2,5-dicloropirimidin-4-amina | 2.4,5-tricloropirimidina | 3-amino-5-tert-butil-1*H*-pirazol |
| 4[a] | 2-Cloro-*N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-amina | 5-trifluoro-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| 5 | 5-Bromo-2-cloro-*N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina | 5-bromo-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| 6 | 5-Bromo-*N*-(5-*tert*-butil- | 5-bromo-2,4- | 3-amino-5-tert- |

| Método | Compuesto | Pirimidina | Amina |
|---|---|---|---|
| | 1*H*-pirazol-3-il)-2-cloropirimidin-4-amina | dicloropirimidina | butil-1*H*-pirazol |
| 7 | 5-Bromo-2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-6-metilpirimidin-4-amina | 5-bromo-6-etil-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| 8[b] | 2-Cloro-*N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina | 2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| 9[b] | 2-Cloro-*N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metilpirimidin-4-amina | 5-etil-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| 10 | Metil 2-cloro-6-[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il) amino]pirimidina-4-carboxilato | 6-metoxi carbonil-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| 11 | 5-Bromo-2-cloro-*N*-(5-etil-1*H*-pirazol-3-il) pirimidin-4-amina | 5-bromo-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-etil-1*H*-pirazol |
| 12 | 2,5-Dicloro-*N*-(5-etil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina | 2,4,5-tricloro pirimidina | 3 -amino-5-etil-1*H*-pirazol |
| 13 | 2-Cloro-*N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluoropirimidin-4-amina | 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| 14[b] | 2-Cloro-*N*-(3-ciclopropil-[1]*H*-pirazol-5-il)-6-metilpirimidin-4-amina | 6-etil-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| 15 | 2,6-Dicloro-*N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5- | 2,4,6-tricloro pirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*- |

| Método | Compuesto | Pirimidina | Amina |
|---|---|---|---|
| | il)pirimidin-4-amina | | pirazol |
| **16** | 2,5,6-Tricloro-*N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il) pirimidin-4-amina | 2,4,5,6-tetracloro pirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| **17**[c] | Etil 2-cloro-6-[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il) amino]pirimidina-4-carboxilato | 6-metioxi carbonil-2,4-dicloropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| **18** | 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina | 2,4-dicloro-5-nitropirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol |
| **19** | 2,5-dicloro-*N*-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]pirimidin-4-amina | 2,4,5-tricloropirimidina | 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (Método 22) |

[a] La reacción es similar al Método, 1 excepto que la reacción se efectuó a -20°C

[b] La reacción es similar al Método 1, excepto que la reacción se efectuó a 70°C

[c] El grupo etoxi resultó de la transesterificación con el solvente

**Método 20**

*N*-Etil-1-piridin-2-iletanamina

A 1-piridin-2-iletil metanosulfonato (*Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1973-78; 800 mg, 4 mmol) se agregó metilamina (2.0 M en THF, 10 ml, 20 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a 50°C durante la noche. El solvente se extrajo para obtener el producto deseado como un aceite (544 mg, rendimiento cuantitativo). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.75 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.63(m, 1 H), 8. 56(m, 1

H).

**Método 21**

1-Amino-1-fenilpropan-2-ol

La mezcla diaesteroisomérica se preparó en forma similar al procedimiento conocido (*J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6939-6942).

**Método 22**

3-(Trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina

Se calentó una solución de 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butironitrilo (Método 23; 11.0 g, 0.080 mol) y monohidrato de hidracina (3.89 ml, 0.080 mol) en EtOH (400 ml) a reflujo durante 5 horas. Después de enfriarla a 25°C, el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (500 ml), se lavó con solución salina (2 x 200ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$. Después de la evaporación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1.93 g, 16%). $^1$H NMR (400 MHz): δ 5.35 (s, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 12.10 (br s, 1 H).

**Método 23**

4,4,4-Trifluoro-3-oxo-butironitrilo

Se suspendió NaH al 60% (9.6 g, 0.24 mol) en dioxano (400 ml), a lo cual se agregó acetonitrilo (12.62 ml, 0.24 mol) en forma de goteo. La mezcla de la reacción se revolvió a 25°C durante 30 minutos, seguido por la adición de trifluoroacetato de etilo (23.8ml, 0.2 mol). La mezcla de la reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas, se enfrió a 25°C y se extinguió con agua (400 ml). El material de partida sin reaccionar se extrajo con DCM (100 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl al 10% hasta obtener el pH 3 y se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía (hexano: EtOAc = 5:1) para producir el compuesto

del título como un sólido blanco (11.0 g, 40%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (s, 1 H).

**Método 24**

(1-Piridin-2-iletil)amina

A una mezcla de 1-piridin-2-il-etanona (0.20 g, 1.65 mmol) y cloruro de amonio (0.88 g, 16.5 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó cianoborohidruro sódico (0.125 g, 1.98 mmol). La reacción se revolvió a 25°C durante 64 horas y se extinguió mediante la adición de ácido sulfónico poliestireno macroporoso (MP-TsOH) (4.08 g, 16.5 mmol) resina. La suspensión se agitó durante 1 hora. La resina se recolectó mediante filtración y se lavó con MeOH (3 x 20 ml, agitación de 20 minutos por lavada). Luego la resina resultante se trató con solución $NH_3$/MeOH (7 M, 15 ml) durante 20 minutos, se filtró y se lavó con MeOH (2 x 15 ml). El producto filtrado combinado se concentró hasta que el crudo pesó 200 mg. El producto crudo contenía alrededor de 30% del producto deseado, 35% de alcohol y 35% de dímero como se indica en la LC/MS y se utilizó directamente sin una purificación posterior.

**Método 25**

(5-bencil-2*H*-pirazol-3-il)-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-amina

Se calentó la solución de 2,4,5-tricloropirimidina (0.150 g, 0.82 mmol), 5-bencil-2*H*-pirazol-3-ilamina (Método 27; 0.129 g, 0.74 mmol) y trietilamina (0.155 ml, 1.12 mmol) en EtOH (5 ml) a 55°C durante 5 horas y luego se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo resultante se revolvió en solución hexanos: éter (1:1), se recolectó mediante filtración y luego se recristalizó a partir de DCM para producir el compuesto del título (0.212 g, 89%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (d, J = 15.2 Hz, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.27-7.37 (m, 5 H), 8.28 (s, 1 H). MS: Calculado: 319; Se encontró: $[M+H]^+$ 320.

**Método 26**

3-Oxo-4-fenil butironitrilo

Se suspendió NaH (en aceite mineral al 60%, 0.48 g, 12.0 mmol) en dioxano (20 ml), a lo cual se agregó acetonitrilo (0.63 ml, 12 mmol) en forma de goteo. La reacción se revolvió durante 20 minutos, seguido por la adición de solución de etil fenilacetato (10 mmol) en dioxano (8 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a 25 °C y se extinguió con $H_2O$ (40 ml). El material de partida sin reaccionar se extrajo con DCM (40 ml). La capa acuosa se acidificó con 1 N HCl hasta el pH 5 y se extrajo con DCM (40 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc = 3:2) para producir el compuesto del título (0.58 g, 36%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.45 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 7.2-7. 28 (m, 5 H). MS: Calculado. : 159; Se encontró: [M-H]- 158.

**Método 27**

5-Bencil-2*H*-pirazol-3-ilamina

Se calentó una solución de 3-oxo-4-fenil butironitrilo (Método 26; 0.58 g, 3.64 mmol) y monohidrato de hidracina (0.177 ml, 3.64 mmol) en EtOH (16ml) hasta reflujo durante 3 horas. Después de enfriarla a 25°C, la reacción se concentró bajo presión reducida, y se extrajo con DCM (15 ml) y se lavó dos veces con solución salina. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para obtener un sólido de color naranja. El sólido resultante se trituró con solución hexanos: éter (1:1) y se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.38 g, 60%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.9 (s, 2 H), 4.89 (br s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 7.19-7.34 (m, 5H). MS: Calculado: 173; Se encontró: $[M+H]^+$ 174.

**Método 28**

(2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(5-isopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina

Se calentó una solución de 5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina (Método 29; 0.093 g, 0.74 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0.150 g, 0.82 mmol) y trietilamina (0.36 ml, 2.6 mmol) en EtOH (5 ml) a 55°C durante 5 horas y se revolvió a 25°C durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, se trituró con DCM para producir el compuesto del título (0.192, 95%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.37 (d, *J*= 7.0 Hz, 6 H), 3.07- 3.14 (q, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H). MS: Calculado: 271; Se encontró : $[M+H]^+$ 272.

**Método 29**

5-Isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina

Se calentó una solución de 4-etil-3-oxo-pentanonitrilo (Método 30; 0.42 g, 3.78 mmol) y monohidrato de hidracina (0.183 ml, 3.78 mmol) en EtOH (20 ml) hasta reflujo durante 1 hora, se enfrió y luego se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió con DCM, se lavó con solución salina y se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 20:1) hasta obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja (0.26 g, 56%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21-1.23 (d, J= 7.0 Hz, 6 H), 2.82-2.89 (q, 1 H), 5.42 (s, 1 H). MS: Calculado: 125; Se encontró: $[M+H]^+$ 126.

**Método 30**

4-Etil-3-oxo-pentanonitrilo

Se suspendió NaH (en aceite mineral al 60%, 0.72 g, 18 mmol) en dioxano (20 ml), a lo cual cuidadosamente se añadió etil isobutirato (2.0 ml, 15 mmol) seguido por la adición de acetonitrilo (0.95 ml, 18 mmol). La mezcla de la reacción se llevó a reflujo durante 5 horas, se enfrió y se extinguió con agua (40 ml). El material de partida sin reaccionar se extrajo con DCM. La capa acuosa se acidificó con 1 NHCl hasta el pH 5 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc = 3:2) para producir el compuesto del título (0.43 g, 26%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 1.13-1.15 (d, J= 7.0, 6 H), 2.73-2.79 (q, 1 H), 3.52 (s, 2 H). MS: Calculado: 111; Se encontró: $[M-H]^-$ 110.

**Método 31**

5-Ciclopropiletil-2*H*-pirazol-3-il)-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-amina

Se calentó una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (0.2 g, 1.1 mmol), 5-ciclopropiletil-2H- pirazol-3-ilamina (Método 32; 0.14 g, 0.99 mmol) y trietilamina (0.15 g, 1.5 mmol) en EtOH (5 ml) a 55°C durante la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida y el sólido resultante se trituró con DCM para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.206 g, 73%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.008 (m, 2 H), 0.363 (m, 2 H), 0.801 (m, 1 H), 2.36-2.38 (d, $J$ = 7.0 Hz, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H). MS: Calculado: 283; Se encontró: [M+H]+ 284.

**Método 32**

5-Ciclopropiletil-2*H*-pirazol-3-ilamina

Se calentó una solución de 4-ciclopiropil-3-oxo-butironitrilo (Método 33; 1.0 g, 8.1 mmol) y monohidrato de hidracina (0.4 g, 8.1 mmol) en EtOH (35 ml) hasta reflujo durante 2 horas, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió en DCM, se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:MeOH: $Et_3N$ = 94: 5: 1) para producir el compuesto del título (0.464 g,42%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.005 (m, 2 H), 0.370 (m, 2 H), 0.78 (m, 1 H), 2.27-2.29 (d, J= 7.0 Hz, 2 H), 5.07 (br s, 1 H), 5.32 (s, 1 H). MS: Calculado: 137; Se encontró: [M+H] + 138.

**Método 33**

4-Ciclopropil-3-oxo-butironitrilo

Se trató una solución de ácido cianoacético (8.5 g, 100 mmol) en EtOAc (200 ml) con $MgSO_4$ anhidro y se revolvió durante 20 minutos. Se extrajo el $MgSO_4$ mediante filtración y el producto filtrado se concentró

bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se disolvió en THF (166 ml) y se agregaron 5 mg de 2,2'-bipiridina como un indicador. La solución de la reacción se enfrió a -78°C, a lo cual se agregó *n*- butilitio solución (80 ml, 199 mmol). La mezcla de la reacción se dejó calentar hasta 0°C gradualmente, luego se enfrió a -78°C nuevamente, a lo cual se agregó cloruro de ciclopropil acetilo (Método 34; 5.9 g, 50 mmol) en DCM (80 ml) mediante un embudo de adición. Luego la mezcla de la reacción se revolvió a 25°C durante 1 hora, se extinguió con 2 NHCl y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada con bicarbonato de sodio, solución salina, se secó con $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 20:1) para producir el compuesto del título (1.0 g, rendimiento del 16%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.019 (m, 2 H), 0.472 (m, 2 H), 0.832 (m, 1 H), 2.29-2.32 (d, J= 7.0 Hz, 2 H), 3.38 (s, 2 H).

**Método 34**

Cloruro de ciclopropil acetilo

A la solución de DCM (30 ml) de ciclopropilo ácido acético (5.0 g, 49.9 mmol) con 6 gotas de DMF, lentamente se añadió la solución de cloruro de oxalilo (5.2 ml, 59.9 mmol) en DCM (5 ml). Una vez se completó la adición, la solución de la reacción se revolvió a 25°C durante 4 horas. La evaporación del solvente bajo presión reducida produjo el compuesto del título como un sólido de color amarillo brillante (5.9 g, 99.6%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.018 (m, 2 H), 0.421(m, 2 H), 0.896 (m, 1 H), 2.53-2.55 (d, J= 5.85 Hz, 2 H).

**Método 35**

(5-Ciclopropilmetoxi-1*H*-pirazol-3-il)-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-amina

Se calentó una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (0.30 g, 1.6 mmol), 5-ciclopropilmetoxi-1*H*-pirazol-3-ilamina (Método 44; 0.23 g, 1.5 mmol) y trietilamina (0.23 ml, 2.2mmol) en EtOH (8 ml) a 55°C durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó

mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título (0.20 g, 6%). $^1$H NMR (400 MHz): δ 0.321 (m, 2 H), 0.552 (m, 2 H), 0.863 (m, 1 H), 3.90 (d, J= 7.0 Hz, 2 H), 5.8 (s, 1 H), 8.41 (s, 1H). MS: Calculado: 299; Se encontró: $[M+H]^+$ 300.

**Métodos 36-43**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 35 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Pirimidina | Pirazol |
|---|---|---|---|
| **36** | *N*-(5-*sec*-Butoxi-1*H*-pirazol-3-il)-2,5-dicloropirimidin-4-amina | 2,4,5-tricloropirimidina | 5-*sec*-butoxi-1*H*-pirazol-3-amina (Método 45) |
| **37** | *N*-(5-Propoxi-1*H*-pirazol-3-il)-2,5-dicloropirimidin-4-amina | 2,4,5-tricloropirimidina | 5-propoxi-1*H*-pirazol-3-amina (Método 46) |
| **38** | *N*-(5-Isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-2,5-dicloropirimidin-4-amina | 2,4,5-tricloropirimidina | 5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina (Método 47) |
| **39** | *N*-(5-Etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-2,5-dicloropirimidin-4-amina | 2,4,5-tricloropirimidina | 5-etoxi-1*H*-pirazol-3-amina (Método 48) |
| **40** | 2,5,6-Tricloro-*N*-(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il) pirimidin-4-amina | 2,4,5,6-tetracloropirimidina | 5-etoxi-1*H*-pirazol-3-amina (Método 48) |
| **41** | 2,5,6-Tricloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina | 2,4,5,6-tetracloropirimidina | 5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina (Método 47) |

| Método | Compuesto | Pirimidina | Pirazol |
|---|---|---|---|
| 42 | 2-Cloro-N-(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina | 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina | 5-etoxi-1*H*-pirazol-3-amina (Método 48) |
| 43 | 2-Cloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina | 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina | 5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina (Método 47) |

**Método 44**

5-Ciclopropilmetoxi-1*H*-pirazol-3-ilamina

Se disolvió trifenilfosfina (16.0 g, 61 mmol), 5-amino-2*H*-pirazol-3-ol (5.5 g, 56 mmol) y ciclopropilo metanol (4.4 g, 61 mmol) en THF (100 ml), a lo cual lentamente se agregó la solución de azodicarboxilato de diisopropilo (12 ml, 61 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de la reacción se revolvió durante 1 hora, se diluyó con DMF (45 ml) y se dejó a 25°C durante la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo resultante se trató con agua y se extrajo con EtOAc dos veces y con DCM una vez. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (EtOAc) para producir el compuesto del título (1.3 g, 15%). MS: Calculado: 153; Se encontró: $[M+H]^+$ 154.

**Método 45-48**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 44 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Alcohol | Pirazol |
|---|---|---|---|
| 45 | 5-sec-Butoxi-1*H*-pirazol-3-amina | butan-2-ol | 5-amino-2*H*-pirazol-3-ol |
| 46 | 5-Propoxi-1*H*-pirazol-3-amina | propanol | 5-amino-2*H*-pirazol-3-ol |

| Método | Compuesto | Alcohol | Pirazol |
|---|---|---|---|
| 47 | 5-Isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina | isopropanol | 5-amino-2*H*-pirazol-3-ol |
| 48 | 5-Etoxi-1*H*-pirazol-3-amina | etanol | 5-amino-2*H*-pirazol-3-ol |

**Método 49**

{(1*S*)-1-[4-(Trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]etil}amina

A una solución de (*S*)-*N*-benciloxicarbonil-1-(4-trifluoroetil-tiazol-2-il)-etilamina (Método 50; 0.45 g, 1.36 mmol) en $CH_3CN$ anhidro (5 ml) se agregó TMS-I (0.23 ml, 1.64 mmol) a 25°C. La reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos, se extinguió con solución fría de HCl/etil éter (2 N, 10 ml) y se diluyó con etil éter (40 ml). Rápidamente se recolectó el producto precipitado mediante filtración y se lavó con éter. El sólido resultante se trató con 10 ml de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con etil éter (3 x 20 ml). El producto orgánico combinado se lavó con solución salina (20 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se evaporó bajo presión reducida a menos de 20°C (Nota: este producto es volátil, se debe evitar el vacío fuerte). El producto crudo como un aceite marrón claro (0.24 g, 90%) se utilizó sin una purificación posterior.

**Método 50**

(*S*)-*N*-Benciloxicarbonil-1-(4-trifluoroetil-tiazol-2-il)-etilamina

Se disolvió $N^{\alpha}$-benciloxicarbonil-L-alanina tiamida (Método 51; 1.0 g, 4.2 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (0. 52 ml, 5.0 mmol) en acetona (10ml) y se calentó hasta reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió a 25°C y el solvente se extrajo bajo presión reducida. La reacción resultante se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml), se lavó con $H_2O$ (2 x 15 ml), solución salina (15 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$. Después de la evaporación del solvente, el material crudo se purificó mediante cromatografía sílice-gel (hexano: EtOAc = 2:1)

para producir el compuesto del título como un aceite amarilloso (1.1 g, 79%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 (d, J= 6.4 Hz, 3 H), 5.15 (m, 3 H), 5.31 (br s, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 7.68 (s, 1H), MS: Calculado: 330; Se encontró: $[M+H]^+$ 331.

**Método 51**

*N*$^{\alpha}$-Benciloxicarbonil-L-alanina tiamida

Se trató *N*$^{\alpha}$-benciloxicarbonil-L-alanina (10.0 g, 44.8 mmol) en THF (150 ml) con 1,1'-carbanildiimidazole (CDI) (21.79 g, 134.4 mmol) a 25°C durante 4 horas. Con enfriamiento con -$H_2O$ helado, se agregó $NH_3$ mediante burbujas durante 1 hora. Se dejó agitar la mezcla de la reacción a 25°C durante la noche. Se extrajo THF a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (200 ml), se lavó con $H_2O$ (2 x 100ml), solución salina (200 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$. Después de la evaporación del solvente, el material crudo se pasó a través de una columna sílice-gel se levigó con EtOAc. Se obtuvo la *N*$^{\alpha}$-benciloxicarbonil-L-alanina amida deseada como un sólido blanco (8.10 g, rendimiento del 81%). Este derivado de amida (5.0 g, 22.5 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y se trató con reactivo de Lawesson (5.46 g, 13.5 mmol) a 25°C durante 4 horas. Después de la evaporación del THF, la mezcla resultante se cargó directamente para la purificación por columna, se levigó con EtOAc para producir el compuesto del título como un sólido blanco (4.70 g, 87%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (d, J= 6.8 Hz, 3 H), 4.28 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 5.50 (d, J= 6.8 Hz, 1 H), 5.76 (br s, 1 H), 6.19 (br s, 1 H), 7.33 (m, 5 H). MS: Calculado: 238; Se encontró: $[M+H]^+$ 239.

**Método 52**

[(1*S*)-1-(1,3-Tiazol-2-il)etil]amina

A una solución de (*S*)-*N*-benciloxicarbonil-1-tiazol-2-il-etilamina (Método 53; 0.50 g, 1.51 mmol) en anhidro $CH_3CN$ (5 ml) se agregó TMS-I (0.26 ml, 1.82 mmol) a 25°C. La reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se extinguió mediante la adición de una

solución fría de HCl/etil éter (2 N, 10 ml) y se diluyó con 40 ml de etil éter. Rápidamente se recolectó el producto precipitado mediante filtración y se lavó con éter. El sólido resultante se suspendió en DCM (1 ml) y se trató con solución de NaOMe/MeOH al 25% (0.363 ml, 1.59 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a 25°C durante 30 minutos, luego se agregó 10 ml de DCM. La mezcla de la reacción se revolvió a 25°C durante 1 hora. El sólido blanco se extrajo mediante filtración y el producto filtrado se concentró bajo presión reducida a menos de 20°C para obtener el producto crudo como un aceite marrón claro (0.25 g, 84%). (Nota: este producto es volátil, se debe evitar el vacío fuerte). El producto crudo se utilizó sin una purificación posterior.

**Método 53**

(*S*)-*N*-Benciloxicarbonil-1-tiazol-2-il-etilamina

Se disolvió $N^{\alpha}$-benciloxicarbonil-L-alanina tiamida (Método 51; 2.1 g, 8.8 mmol) y bromoacetaldehido dimetil acetal (2.08 ml, 17.6 mmol) en acetona (20 ml), a lo cual se agregó solución de HCl/dioxano (4 N, 0.11 ml, 0.44 mmol). La solución resultante se calentó hasta reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió a 25°C y el solvente se extrajo bajo presión reducida. La reacción resultante se trató con solución $NaHCO_3$ saturada (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con $H_2O$ (2 x 30 ml), solución salina (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$. Después de la evaporación del solvente, el material crudo se purificó mediante cromatografía sílice-gel (hexano: EtOAc = 2:1) para producir el compuesto del título como un aceite marrón claro (1.7 g, 74%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (d, *J*= 6.8 Hz, 3 H), 5.01-5.22 (m, 3 H), 5.54 (br s, 1 H), 7.26 (d, J= 2. 8 Hz, 1 H), 7.33 (m, 5 H), 7.71 (d, J= 2.8 Hz, 1 H) MS: Calculado: 262; Se encontró: $[M+H]^+$ 263.

**Método 54**

2,4-Dicloroquinazolino

Se calentó una solución de quinazolino-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (1.0 g, 6.17 mmol) y $POCl_3$ (20 ml) en DMF (96 ml) a 110°C durante 17 horas. La solución resultante se enfrió y se vertió sobre hielo con agitación. Una vez se descongeló el hielo, el material sólido se filtró y se disolvió en DCM (100 ml). La solución se lavó con agua una vez y se concentró para obtener producto como un sólido blanco (970 mg, 79%). $^1$H NMR δ 7.90 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 8.815 (m, 1 H), 8.28 (m, 1 H).

**Método 55**

2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

Se revolvió una solución de 2,4-dicloroquinazolino (Método 54; 404 mg, 2.0mmol), 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol (250 mg, 2.0 mmol) y trietilamina (0.34 ml, 0.24 mmol) en THF (6.0 ml) a temperatura ambiente durante 10 hrs. El sólido formado se filtró y se lavó con EtOH (5 ml) y MeOH (5 ml). Se secó el sólido para obtener el producto deseado como un sólido blanco (100 mg, 69%. El compuesto se llevó al siguiente paso sin una purificación posterior. $^1$H NMR δ 0.9 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H), 1.8-2.1 (m, 1 H), 6.6 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 8.0 (m, 1 H), 9.9 (br s, 1 H), 11.0 (br s, 1 H).

**Método 56-57**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento de los Métodos 54-55 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Quinazolino | Amina |
|---|---|---|---|
| 56 | *N*-(5-*tert*-Butil-1*H*-pirazol-3-il)-2-cloroquinazolin-4-amina | 2,4-dicloroquinazolino Método 54 | 3-amino-5-tert-butil-1*H*-pirazol |
| 57 | 2-Cloro-*N*-(5-etil-1*H*-pirazol-3-il) | 2,4-dicloroquinazolino | 3-amino-5-etil- 1*H*-pirazol |

| Método | Compuesto | Quinazolino | Amina |
|---|---|---|---|
| | quinazolin-4-amina | Método 54 | |

**Método 58**

Metil 3-[(aminocarbonil)amino]tiofeno-2-carboxilato

A una solución de metil 3-amino-2-tiofenocarboxilato (3.43 g, 21.8 mmol) en ácido acético (20 ml) se agregó una solución de cianato de potasio (3.2 g, 39.4 mmol) en agua (15 ml). Después de agitar durante 20 hrs a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con agua. El sólido casi blanco es el producto deseado (4.78g). $^1$H NMR (400 MHz): δ 3.9 (s, 3 H), 6.8 (br s, 2 H), 7.76 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 4 Hz, 1 H).

**Métodos 59-61**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 58 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Carboxilato |
|---|---|---|
| 59 | Metil 2-[(aminocarbonil)amino] tiofeno-3-carboxilato | metil 2-aminotiofeno-3-carboxilato |
| 60 | Metil 5-[(aminocarbonil) amino]-1*H*-pirazol-4-carboxilato | metil 5-amino1*H*-pirazol-4-carboxilato |
| 61 | Metil 4-[(aminocarbonil)amino] tiofeno-3-carboxilato | metil 4-aminotiofeno-3 - carboxilato |

**Método 62**

Tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

A una solución de metil 3-(aminocarbonil)amino]tiofeno-2-carboxilato (Método 58, 4.78 g) en MeOH (50 ml) se agregó la solución de hidróxido de sodio (1.2 g, 30 mmol) en agua (15 ml). La mezcla de la reacción se calentó hasta reflujo durante 1 hr. Se agregó agua para disolver el sólido. Se añadió ácido sulfúrico al 50% para ajustar el pH<1. El sólido

casi blanco resultante se filtró para obtener el producto deseado (2.41 g, 66% en 2 pasos). $^1$H NMR (400 MHz): δ 6.91 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 11.2 (br s, 1 H), 11.5 (br s, 1 H).

**Métodos 63-65**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 62 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Carboxilato | MP |
|---|---|---|---|
| 63 | Tieno [2,3-*d*] pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona | metil 2-[(aminocarbonil) amino] tiofeno-3 -carboxilato | Método 59 |
| 64 | 1*H*-Pirazolo[3,4-*d*] pirimidina-4,6(5*H*,7*H*)-diona | Metil 5-[(aminocarbonil) amino]-1*H*-pirazol-4-carboxilato | Método 60 |
| 65 | Tieno[3,4-*d*] pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona | metil 4-[(aminocarbonil) amino]tiofeno-3-carboxilato | Método 61 |

**Método 66**

2,4-Diclorotieno[3,2-d]pirimidina

Se calentó una mezcla de tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona (Método 62, 380 mg, 2.3 mmol), oxicloruro de fósforo (10 ml) y dietilanilino (1 ml) a 105°C durante 16 hrs. Luego el solvente se extrajo con hielo y se agregó a la mezcla. El sólido se filtró y produjo un producto sólido de color rosado (432.4 mg, 92%). $^1$H NMR (400 MHz): δ 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.94 (d, J = 5.6 Hz, 1 H).

**Métodos 67-69**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 66 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Material de Partida |
|---|---|---|
| 67 | 2,4-Diclorotieno[2,3-d]pirimidina | Método 63 |
| 68 | 4,6-Dicloro-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina | Método 64 |
| 69 | 2,4-Diclorotieno[3,4-d]pirimidina | Método 65 |

**Método 70**

2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H* pirazol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

Se revolvió una mezcla de 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (Método 66, 100 mg, 0.49 mmol), 3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-amina (150 mg, 1.22 mmol) y trietilamina (0.15 ml, 1.1 mmol) a temperatura ambiente durante 24 hrs. Se agregó agua y el sólido se filtró para obtener un producto sólido casi blanco (98 mg, 69%). $^1$H NMR (400 MHz): δ 0.5 (m, 2 H), 0.8 (m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 7.1 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8. 0 (d, J = 6 Hz, 1 H), 10.2 (br s, 1 H), 12.2 (br s, 1 H).

**Métodos 71-73**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 70 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Pirimidina fusionada | Amina | MP |
|---|---|---|---|---|
| 71 | 2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-amina | 2,4-diclorotieno [2,3-d]pirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 67 |
| 72 | 6-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*] | 4,6-dicloro-1*H*-pirazolo[3,4-d] pirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 68 |

| Método | Compuestó | Pirimidina fusionada | Amina | MP |
|---|---|---|---|---|
| | pirimidin-4-amina | | | |
| 73 | 2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)tieno [3,4-*d*]pirimidin-4-amina | 2,4-diclorotieno [3,4-d]pirimidina | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 69 |

**Método 74**

Pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se calentó una mezcla en polvo muy fino de 2-ácido aminonicotínico (7.0 g, 50.7 mmol) y urea (13.0 g, 216 mmol) a 180-190°C y se mantuvo a la misma temperatura durante 15 minutos. Gradualmente la temperatura se aumentó a 200°C y el producto derretido transparente comenzó a solidificarse. La temperatura se aumentó a 210°C y se suspendió el calentamiento. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó solución 2 N NaOH (70 ml). Se calentó a 50-55°C para obtener una solución transparente. Esta solución tibia se saturó con dióxido de carbono, se enfrió y se filtró y el sólido se lavó con agua (2 x 25ml) para obtener el producto deseado (7. 71 g, 76%). $^1$H NMR δ 7.16 (m, 1 H), 8.22 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.53 (m, 1 H).

**Métodos 75-81**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 74 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Amina |
|---|---|---|
| 75 | 7-Metilquinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona | 2-amino-4-ácido metilbenzoico |
| 76 | 6-Metilquinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona | 2-amino-5-ácido metilbenzoico |

| Método | Compuesto | Amina |
|---|---|---|
| 77 | 6-Metoxiquinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona | 2-amino-5-ácido metoxibenzoico |
| 78 | 7-Cloroquinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona | 2-amino-4-ácido clorobenzoico |
| 79 | 6-CMoroqumazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona | 2-amino-5-ácido clorobenzoico |
| 80 | 8-Metoxiquinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona | 2-amino-3-ácido metoxibenzoico |
| 81 | 8-Cloroquinazolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona | 2-amino-3-ácido clorobenzoico |

**Método 82**

2,4-Dicloropirido[2,3-d]pirimidina

Se calentó una suspensión de pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Método 74, 6.52 g, 40 mmol) en $POCl_3$ (70 ml) bajo reflujo durante 18 horas. La solución de color negro se concentró hasta que se secó al vacío. El residuo se trató con hielo (100 g) y rápidamente se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta que se secó. El sólido obtenido se trituró con éter (50 ml), se filtró y se secó para obtener el producto deseado (3.2 g, 40%). $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.74 (m, 1 H), 8.66 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 9.33 (m, 1 H). MS: m/z 202 (M+3), 200 (M+1).

**Métodos 83-89**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 82 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Material de Partida |
|---|---|---|
| 83 | 7-Etil-2,4-dicloroquinazolino | Método 75 |
| 84 | 6-Etil-2,4-dicloroquinazolino | Método 76 |
| 85 | 6-Metoxi-2,4-dicloroquinazolino | Método 77 |

| Método | Compuesto | Material de Partida |
|---|---|---|
| 86 | 2,4,7-Tricloroquinazolino | Método 78 |
| 87 | 2,4,6-Tricloroquinazolino | Método 79 |
| 88 | 8-Metoxi-2,4-dicloroquinazolino | Método 80 |
| 89 | 2,4,8-Tricloroquinazolino | Método 81 |

**Método 90**

(2-Cloro-pirido[2,3-d]pirimidin-4il)-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina

A una solución de 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol (800 mg, 6.5 mmol) y diisopropilo etil amina (2.51 g, 3.4 ml, 19.5 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó 2,4-dicloropirido [2,3-d]pirimidina (Método 82, 1.3 g, 6.5mmol). La mezcla se revolvió durante 15 minutos y el sólido separado se filtró, se lavó con EtOH (5 ml). El sólido se absorbió en una mezcla de $CHCl_3$ (10 ml) y THF (5 ml) y se llevó a reflujo durante 15 minutos. El residuo se filtró y se secó para obtener el producto deseado (800 mg, 46%). $^1$H NMR δ 0.73 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 9.02 (m, 1 H), 9.03 (m, 1 H). MS: m/z 289 (M+3), 287 (M+1).

**Métodos 91-97**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 90 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Quinazolinos | Amina | MP |
|---|---|---|---|---|
| 91 | 2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metilquinazolin-4-amina | 7-etil-2,4-dicloroquinazolino | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 83 |
| 92 | 2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-6-metilquinazolin-4- | 6-etil-2,4-dicloroquinazolino | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 84 |

| Método | Compuesto | Quinazolinos | Amina | MP |
|---|---|---|---|---|
| | amina | | | |
| 93 | 2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina | 6-metoxi-2,4-dicloroquinazolino | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 85 |
| 94 | 2,7-Dicloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il) quinazolin-4-amina | 2,4,7-tricloroquinazolino | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 86 |
| 95 | 2,6-Dicloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il) quinazolin-4-amina | 2,4,6-tricloroquinazolino | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 87 |
| 96 | 2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-8-metoxiquinazolin-4-amina | 8-metoxi-2,4-dicloroquinazolino | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 88 |
| 97 | 2,8-Dicloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il) quinazolin-4-amina | 2,4,8-tricloroquinazolino | 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol | Método 89 |

**Método 98**

7-Fluoro-2,4-dioxo (1H, 3 H) quinazolino

Se calentó una mezcla de polvo muy fino de 4-ácido fluoro antranílico (24.0 g, 154.8 mmol) y urea (27.0 g, 450 mmol) a 220°C durante 1 hora. Durante el calentamiento se obtuvo una solución transparente a 190°C y se solidificó por calentamiento continuado. La mezcla se enfrió a

25°C y se le agregó agua (500 ml) y se hirvió durante 1 hora y se enfrió a 25°C. El residuo se filtró y se secó para obtener el producto deseado (21.55 g, 77%). $^1$H NMR δ 6.88 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H).

**Método 99**

6-Fluoro-2,4-dioxo (1H, 3 H) quinazolino

El compuesto del título se preparó de forma similar al Método 98 a partir de 3-ácido fluoro antranílico.

**Método 100**

7-Fluoro-2,4-dicloroquinazolino

Se calentó una suspensión de 7-fluoro-2,4-dioxo (1*H*, 3*H*)quinazolino (Método 98, 1.8 g, 10 mmol) en $POCl_3$ (30 ml) bajo reflujo durante 72 horas. La solución de color marrón se concentró hasta secado bajo vacío. El residuo se trató con agua helada (50 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua helada (10 ml) y se secó para obtener el producto deseado (1.7 g, 78%). $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.42 (m, 1 H). MS: m/z 219 (M+3), 217 (M+1).

**Método 101**

6-Fluoro-2,4-dicloroquinazolino

El compuesto del título se preparó de forma similar al Método 100 a partir de 6-fluoro-2,4-dioxo (1*H*, 3*H*) quinazolino (Método 99).

**Método 102**

(2-Cloro-7-fluoro-quinazolin-4il)-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina

A una solución de 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol (1.23 g, 10 mmol) y diisopropilo etil amina (3.87 g, 5.2 ml, 30 mmol) en EtOH (40ml) se agregó 7-fluoro-2,4-dicloroquinazolino (Método 100, 1.7 g, 7.87 mmol). La mezcla se revolvió durante 45 minutos y el sólido separado se filtró, se lavó con EtOH (5 ml). El sólido se absorbió en una mezcla de $CHCl_3$ (10 ml) y THF(5 ml) y se llevó a reflujo durante 15 minutos. El residuo se

filtró y se secó para obtener el producto deseado (1.5 g, 65%). $^1$H NMR δ 0.73 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 8.74 (m, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 12.40 (br s, 1 H). MS: m/z 306 (M+3), 304 (M+1).

**Método 103**

(2-Cloro-6-fluoro-quinazolin-4il)-(5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-il)-amina

El compuesto del título se preparó de forma similar al Método 102 a partir de 6-fluoro-2,4-dicloroquinazolino (Método 101) y 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol.

**Método 104**

(2-2-Amino-2-(4-fluorofenil)etanol

A una solución agitada de hidruro de litio aluminio (1.0 M en THF, 11.9 ml, 11.9 mmol) a 0°C se agregó 4-(*R*)-fluorofenilglicina (1.0 g, 5.9 mmol) en forma porcionada durante 1 hora. La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua (0.45 ml), 4 N NaOH (0.45 ml) y agua (1.34 ml) a la mezcla y la mezcla se revolvió durante 10 minutos antes de filtrarla. El producto filtrado se concentró para obtener un residuo amarillo. La cromatografía instantánea (CombiFlash®, $CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 90/10/1) produjo un producto como un sólido blanco (800 mg, 88%). $^1$H NMR δ 3.25 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.77 (br s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H).

**Métodos 105-111**

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Método 104 utilizando los materiales de partida apropiados.

| Método | Compuesto | Material de Partida |
|---|---|---|
| 105 | (2*S*)-2-Amino-2-(4-fluorofenil) etanol | 4-(*S*)-fluorofenilglicina |
| 106 | 2-Amino-2-(4-fluorofenil) etanol | 4-fluorofenilglicina |

| Método | Compuesto | Material de Partida |
|---|---|---|
| **107** | (3R)-3-Amino-3-(4-fluorofenil) propanol | (3*S*)-3-amino-3-(4-fluorofenil)ácido propanoico |
| **108** | 2-Amino-2-(2-tienil)etanol | amino(2-tienil)ácido acético |
| **109** | 3-Amino-2-etil-3-fenilpropan-1-ol | 3-amino-2-etil-3-ácido fenil propanoico |
| **110** | tert-Butil [1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]carbamato | [(tert-butoxicarbonil)amino] (4-fluorofenil)ácido acético |
| **111** | tert-Butil [(1*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil] carbamato | (3*S*)-3-[(tert-butoxicarbonil) · amino]-3-(4-fluorofenil) ácido propanoico |
| **112** | tert-Butil [(1*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxietil] carbamato | (3*R*)-3-[(tert-butoxicarbonil) amino]-3-(4-fluorofenil) ácido acético |

**Método 113**

(*R*)-1-(4-Fluorofenil)-2-(metoxi)etilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Russell, M. G. N y colaboradores *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4981-5001.

**Método 114**

1-(4-Fluorofenil)-2-morfolin-4-iletanamina

A una solución de *tert*-butil [1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] carbamato (Método 110; 1.42 g, 5.58 mmol) en DCM (20 ml) se agregó trietilamina (1.2 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0.52 ml, 6.69 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La cromatografía en columna (EtOAc al 25% a EtOAc al 50% en hexanos) produjo el producto deseado como un sólido blanco (1.61g). A una solución de 2-[(*tert*-butoxicarbonil) amino]-2-(4-fluorofenil)etil

metanosulfonato obtenida por encima (307 mg, 0.92 mmol) en THF (3 ml) se agregó morfolino (0.45 ml, 5.2 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 70°C durante 14 horas (se observó una precipitación durante este periodo). La mezcla se concentró y la cromatografía en columna (EtOAc al 25% a EtOAc al 75% en hexanos) produjo el producto deseado como un aceite (93.4 mg, 31%). A una solución de este aceite (93.4 mg, 0.29 mmol) en DCM (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5ml) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se extrajo y se agregó agua a la mezcla. La solución se alcalinizó y se extrajo con cloroformo/2-propanol (3/1). La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró para obtener un aceite amarillo (75 mg, rendimiento cuantitativo NMR($CDCl_3$): δ 2.25-2.50 (m, 6 H), 3.70-3.75 (m, 4 H), 4.10 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H).

**Método 115**

5-Bromo-2-cloro-*N*-(5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

Se calentó 3-metoxi-3-(metiltio)acrilonitrilo (Método 116; 353 mg, 2.7 mmol) en monohidrato de hidracina (1.5ml) a 120°C durante 1 hora. Se extrajo hidracina al vacío. La NMR indicó que el principal producto fue 3-metoxi-1*H*-pirazol-5-amina. [1] Al producto crudo se agregó EtOH (5 ml), 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (1.9 g, 8 mmol) y trietilamina (1.2 ml, 8 mmol) y la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo y el residuo se fraccionó entre EtOAc y $H_2O$. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna (sistema ISCO, EtOAc al 20% - 50% en hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido (94 mg, 11% para dos pasos). $^1$H NMR ($CD_3OD$): δ 3.87 (s, 3 H), 5.84 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H).

[1]JP 01047769

**Método 116**

3-Metoxi-3-(metiltio)acrilonitrilo[1]

A una solución de *n*-BuLi (2.5 M en Hexano, 11.0 ml, 0.0275 mol)

en THF (17.5 ml) a -78°C se agregó una solución de $CH_3CN$ (1.0 g, 1.3 ml, 0.025 mol) en THF (25 ml). Después de revolver a -78°C durante 1 hora, se agregó O, S-dimetil ditiocarbonato (Método 117; 3.05 g, 0.025 mol) en THF (5 ml) y una hora más tarde a -78°C la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y el solvente se extrajo mediante evaporación. El residuo se trituró con hexano y se secó bajo vacío fuerte para obtener una espuma de color amarillo pálido.

A una solución de la sal de litio cruda (0.025 mol) en EtOH (8 ml) se agregó $CH_3I$ (3.9 g, 1.71 ml, 0.0275 mol) y luego la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo y el residuo se fraccionó entre $Et_2O$ y $H_2O$. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró y el residuo se purificó mediante destilación al vacío para producir el compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z (890 mg, 28 % para dos pasos). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 2.37 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.45 (s, 1 H); el otro isómero: δ 2.33 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.28 (s, 1 H).

[1]Liebigs Ann. Chem. 1973, 1637-1643

**Método 117**

*O*,S-Dimetil ditiocarbonato[1]

A una suspensión de KOH granulado (9.3 g, 0.166 mol) en $Et_2O$ seco y benceno (1: 1,70 ml), se agregó MeOH (5.3 g, 6.7 ml, 0.166 mol). La mezcla de la reacción se enfrió a 6°C y se agregó una solución de $CS_2$ (12.6 g, 10.0 ml, 0.166 mol) en benceno (7.5 ml) en forma de goteo. Después de 5 hrs a 6 °C, se agregó $Me_2SO_4$ (20.9 g, 15.7 ml, 0.166 mol) y la mezcla de la reacción luego se revolvió a temperatura ambiente durante 20 horas. La capa orgánica se decantó, se lavó secuencialmente con 0.1 NHCl, NaCl saturado y NaCl semi saturado. El solvente se extrajo y el residuo se purificó mediante destilación al vacío para producir el compuesto del título (11.5 g, contaminado con alrededor de *S*,*S*-dimetil ditiocarbonato al 15 %, 57%). $^1$H NMR: δ 2.55 (s, 3 H), 4.14 (s, 3 H).

[1]*J Org. Chem* 1996, 4175

**Método 118**

25-Dicloro-*N*-[5-(metiltio)-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-amina

Se calentó 3,3-bis (metiltio) acrilonitrilo (Método 119; 300 mg, 2 mmol) en $H_2NNH_2$. $H_2O$ (1 ml) a 120°C durante 1 hora. Se extrajo hidracina bajo vacío para obtener un aceite verde pálido (267 mg). La NMR indicó que el principal producto fue 3-(metiltio)-1*H*-pirazol-5-amina. Se agregó EtOH (3 ml), 2,4,5-tricloropirimidina (757 mg, 4 mmol) y $Et_3N$ (0. 86 ml, 6 mmol) al producto crudo y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo y el residuo se fraccionó entre EtOAc y $H_2O$. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna (Sistema ISCO, EtOAc al 20%- 50% en hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (272 mg, 48% para dos pasos). $^1$H NMR ($CD_3OD$): δ 2.49 (s, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H).

**Método 119**

3,3-Bis(metiltio)acrilonitrilo[1]

Se agregó *n*-butilitio (2.5 M en hexano, 20.0 ml, 0.05 mol) en forma de goteo a una solución de *N,N*-diisopropilamina (7.07 ml, 0.05 mol) en $Et_2O$ (32 ml) a -10°C. Después de revolver durante 10 min, la solución se enfrió a -70°C y se agregó $CH_3CN$ (1.3 ml, 0.025 mol) en $Et_2O$ (3.8 ml) en forma de goteo, manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Se agregó $CS_2$ (1.5ml, 0.025 mol) en $Et_2O$ (3.8 ml) en forma de goteo. La mezcla de la reacción se tornó amarilla, con precipitación, y luego se revolvió a 0°C durante 1 hora. El sólido amarillo se filtró bajo nitrógeno, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener 3.67 g un sólido de color naranja.

A una solución de sal de dilitio crudo (0.025 mol) en DMF (37 ml) a 0°C se agregó una solución de $CH_3I$ (4.78 ml, 0.076 mol) en DMF (11 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C y luego la mezcla de la reacción se revolvió a TA durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua, y se extrajo con éter y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se

secó ($Na_2SO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Sistema ISCO, EtOAc al 0%-30% en hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2.1 g, 58% para dos pasos). $^1$H NMR: δ 2.47 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 5.46 (s, 1 H).

[1] *Syn. Comm.* 1988, 1103-1110

**Método 120**

2,5-Dicloro-*N*-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-amina

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Método 1 utilizando los materiales de partida apropiados.

**Método 121**

$N^3$-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-$N^5$,$N^5$-dietil-1*H*-pirazol-3,5-diamina

Se agregó EtOH (3 ml), 2,4,5-tricloropirimidina (141 mg, 0.77 mmol) y $Et_3N$ (0.13 ml, 0.9 mmol) a $N^5$,$N^5$-dietil-1*H*-pirazol-3,5-diamina (Método 122; 97 mg, 0.77 mol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo y el residuo se fraccionó entre EtOAc y $H_2O$. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna (Sistema ISCO, EtOAc al 15% -80% en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (76 mg, 36%). $^1$H NMR ($CD_3OD$): δ 2.86 (s, 6 H), 5.86 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H).

**Método 122**

$N^5$,$N^5$-Dietil-1*H*-pirazol3,5-diamina[1]

Se llevó a reflujo (Z)-3-(dimetilamino)-3-(metiltio)acrilonitrilo (Método 123; 150 mg, 1.0 mmol) e hidracina (0.5 ml) en EtOH (5ml) durante la noche. El solvente se extrajo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Sistema ISCO, MeOH al 3-25% en $CH_2Cl_2$) para producir el compuesto del título (97 mg, 71%). $^1$H NMR ($CD_2Cl_2$): δ 2.79 (s, 6 H), 4.78 (s, 1 H), 6. 99 (br s, 2 H).

[1] WO03045379

**Método 123**

(Z)-3-(Dimetilamino)-3-(metiltio)acrilonitrilo[1]

A una solución de 2-ciano-3,3-bis(metiltio) ácido acrílico (Método 124, 422 mg, 2.2 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó dimetilamina (2.0 M en THF, 2.0 ml, 4 mmol) y $Et_3N$ (31 µl, 2.2 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a 26°C durante la noche. El solvente se extrajo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Sistema ISCO, MeOH al 0-20% en $CH_2Cl2$) para producir el compuesto del título (160 mg, 50%. $^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 2.39 (s, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 4.08 (s, 1 H).

[1]WO03045379

**Método 124**

2-Ciano-3,3-bis(metiltio)ácido acrílico[1]

A una solución de etil cianoacetato (13.3 ml, 0.125 mol) y $CS_2$ (7.5 ml, 0.125 mol) en EtOH (150 ml) a 0°C se agregó una solución de NaOH (10 g, 0.25 mol) en agua (10ml) a una proporción que no permitió que la temperatura excediera 10°C. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 10 min y se enfrió a 5 °C. El producto precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOH (30 ml) y $H_2O$ (100 ml) y se secó bajo vacío fuerte para producir la sal de disodio (29 g).

Se agregó la sal de disodio (13g, 0.05 mol) a una solución de NaOH (3.22 g, 0.08 mol) en agua (23 ml) y la mezcla de la reacción se revolvió a 40°C durante 5 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se agregó EtOH seco (41 ml) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa inferior se diluyó con agua para obtener un volumen total de 80 ml. La solución se enfrió a 5°C y se añadió dimetil sulfato (7.4 ml, 0.078 mol) a una proporción que mantuvo la temperatura a 5-15°C. Después de revolver a TA durante 1 hora, la solución se enfrió a 15°C y se filtró. El producto filtrado se acidificó hasta el pH 1.5-2 con 4 N HCl y el sólido filtrado resultante se lavó con agua y se secó bajo vacío fuerte para producir el compuesto del título (439 mg, 44% en 3 pasos). $^1H$ NMR: δ 2.58 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 13.43 (br s, 1 H).

[1] *Acta Chem. Scand.* 1996, 432

**Método 125**

[(1*S*)-1-(4-Fluorofenil)-3-morfolin-4-ilpropil]amina

A una solución de *tert*-butil[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]carbamato (Método 126; 199 mg, 0.744 mmol) en DCM (10 ml) se agregó morfolino (0.1 ml, 1.14 mmol). A la mezcla se agregó triacetoxiborohidruro sódico (250 mg, 1.18 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron ($Na_2SO_4$) y se concentraron. La cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexanos a EtOAc al 100%) produjo el producto deseado como un aceite (183 mg, 73%). A una solución de este aceite (183 mg, 0.54 mmol) en DCM (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 4 hrs. El solvente se extrajo y se agregó agua a la mezcla. La solución se alcalinizó y se extrajo con cloroformo/2-propanol (3/1). La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró para obtener un aceite amarillo (178 mg, rendimiento cuantitativo). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (m, 4 H), 2.10-2.40 (m, 6 H), 3.55 (m, 4 H), 3.85 (m, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H).

**Método 126**

*tert*-Butil[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]carbamato

Se agregó cloruro de oxalilo (0.16 ml, 1.84 mmol) a DCM anhidro (10 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió DMSO (0.29ml, 4.09 mmol) seguido por la adición lenta de *tert*-butil [(1*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]carbamato (Método 111; 447 mg, 1.66 mmol) en DCM (5 ml) a la mezcla. La mezcla de la reacción se revolvió a -78°C durante 15 min y a lo cual se le agregó diisopropiletilamina (1.44 ml, 8.3mmol). La mezcla se revolvió durante 6 horas adicionales. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución

salina y se secaron ($Na_2SO_4$) y se concentraron. La cromatografía en columna (EtOAc al 25% a EtOAc al 50% en hexanos) produjo el aldehido deseado como un aceite (397 mg, 90%). $^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 1.30 (s, 9 H), 2.80 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 9.60 (s, 1 H).

**Método 127-132**

Siguiendo un procedimiento similar al del Método 125, se sintetizaron los siguientes compuestos mediante la reacción de *tert*-butil [(1*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]carbamato (Método 126) y una amina apropiada.

| Método | Compuesto | Amina |
|---|---|---|
| **127** | [(1S)-1-(4-Fluorofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil]amina | pirrolidina |
| **128** | (1S)-$N^3$, $N^3$-Dietil-1-(4-fluorofenil)propano-1,3-diamina | dietilamina |
| **129** | [(1S)-1-(4-Fluorofenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil] amina | 1 -metilpiperazina |
| **130** | (1S)-1-(4-Fluorofenil)-$N^3$-(2-metoxietil)-$N^3$-metilpropano-1,3-diamina | (2-metoxietil)metilamina |
| **131** | 2-{[(3S)-3-Amino-3-(4-fluorofenil)propil](metil) amino}etanol | 2-(metilamino)etanol |
| **132** | (15)-1-(4-Fluorofenil)-$N^3$,$N^3$-dimetilpropano-1,3-diamina | Dimetilamina |

**Método 133**

(3*S*)-3-Amino-3-(4-fluorofenil-dimetilpropanamida

Se revolvió una mezcla de (3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-fluorofenil) ácido propanoico (200 mg, 0.74 mmol), EDCI (184 mg, 0.96

mmol), HOBT (160 mg, 1.2 mmol) y dimetilamina (2.0 M en THF, 0.48 ml, 0.96 mmol) a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La purificación de la HPLC de fase inversa (Gilson) (monitoreada a 220nm) produjo el producto deseado como un sólido blanco (506 mg, 90%). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (s, 9 H), 2.90 (m, 2 H), 3.10 (m, 6 H), 5.15 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H).

A una solución del sólido descrito arriba en DCM (5ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla de la reacción se revolvió durante 2 horas. El solvente se extrajo y el residuo se alcalinizó con $K_2CO_3/H_2O$. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$/2-propanol (3:1). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener un aceite amarillo (130 mg, 93%). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.80 (s, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.90 (m, 6 H), 4.45 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.30 (m, 2H).

**Método 134-5**

Siguiendo un procedimiento similar al del Método 133, se sintetizaron los siguientes compuestos mediante la reacción de un ácido apropiado y una amina apropiada.

| Método | Compuesto | Ácido | Amina |
|---|---|---|---|
| 134 | (3*S*)-3-Amino-3-(4-fluorofenil)-*N*-metilpropanamida | (*3S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil) amino]-3-(4-fluorofenil) ácido propanoico | metilamina |
| 135 | (3*S*)-3-Amino-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxietil) propanamida | (3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil) amino]-3-(4-fluorofenil) ácido | 2-aminoetanol |

| Método | Compuesto | Ácido | Amina |
|---|---|---|---|
| | | propanoico | |

**Método 136**

*tert*-Butil [(2*R*)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etil]carbamato

A una solución de 2-[(1*R*)-2-amino-1-(4-fluorofenil)etil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (Método 138; 774 mg, 2.4 mmol) en THF (10 ml) se agregó di-*tert*-butilo dicarbonato (948 mg, 4.35 mmol) y $Et_3N$ (1.1 ml, 7.9 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener un aceite incoloro (1.02 g). A una solución de este aceite (720 mg, 1.87 mmol) en EtOH (3 ml) se agregó $MeNH_2$ al 33% en EtOH (6 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se calentó a 80°C durante 2 horas. El solvente se extrajo y la HPLC de fase inversa (Gilson) produjo el producto deseado como un aceite incoloro (178 mg, 37%). $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.80 (s, 9 H), 3.10-3.25 (m, 2 H), 4,00 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H).

**Método 137**

*N*-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-fluorofenil)etil]acetamida

El compuesto del título se sintetizó de forma similar al Método 136 excepto que se empleó cloruro de acetilo en vez de di-*tert*-butilo dicarbonato.

**Método 138**

2-[(1R)-2-Amino-1-(4-fluorofenil)etil]-1*H*-isoindole-1.3(2*H*)-diona

A una solución de (3*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-3-(4-fluorofenil) ácido propanoico (Método 139; 1.73 g, 5.5 mmol) en THF (10 ml) se agregó etilcloroformato (0.53 ml, 5.5 mmol) y $Et_3N$ (0.77 ml, 5.5 mmol) a 0°C. La solución se tornó turbia y se continuó revolviendo durante

1 hora. Se añadió una solución de $NaN_3$ (729 mg, 11.2 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se revolvió durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro para obtener un aceite amarillo (1.567 g). Este aceite se disolvió en tolueno (20 ml) y se calentó a 110°C durante 1.5 horas. La evaporación del solvente produjo un aceite marrón (1.555 g, 91%). A una solución del aceite marrón (1.26 g, 4.1 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agregó HCl concentrado (0.2 ml) a 0°C. La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se extrajo y se agregó éter. Luego el sólido se filtró para obtener el producto deseado como un sólido blanco (1.2 g, 92%). El producto se utilizó sin una purificación posterior.

**Método 139**

(3*S*)-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-3-(4-fluorofenil) ácido propanoico

Se calentó una mezcla de anhidruro ftálico (890 mg, 6.0 mmol) y (3*S*)-3-amino-3-(4-fluorofenil)ácido propanoico (1.1 g, 6.0 mmol) en DMF (5 ml) a 135°C durante la noche. Se agregó agua y el sólido blanco se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (1.73 g, 93%). $^1$H NMR: δ 3.20 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.80 (m, 4 H).

**Método 140**

4-Oxo-piperidina-1,3-diácido carboxílico 1-bencilo éster 3-etil éster

Se eliminó el gas de una mezcla de 1-bencil-3-carbetoxi-4-piperidona clorhidrato (89.0 g, 298.9 mmol) e hidróxido de paladio (4.2 g, 5.9 mmol) en MeOH (700 ml) y se agitó bajo 40 psi de $H_2$ durante la noche. La mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se concentró. El sólido resultante se disolvió en DCM (800 ml), a lo cual se agregó trietil amina (90.7 g, 897 mmol). La solución se enfrió a 0°C seguido por la adición de bencilo cloroformato (56.1 g, 329 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a 25°C durante 15 horas, se extinguió con

agua (500 ml) y se extrajo con DCM (2 x 400 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía sílice-gel (hexanos: EtOAc = 5:1) para producir el compuesto del título (72 g,78%) y se utilizó sin un análisis posterior.

**Método 141**

4-Hidroxi-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster

Se agregó metal sódico (1.36 g, 59 mmol) a MeOH (250 ml) y la mezcla se revolvió hasta que el metal sódico desapareció por completo. Esto se añadió a una solución de 4-oxo- piperidina-1,3-diácido carboxílico 1-bencilo éster 3-etil éster (Método 140; 10.0 g, 32.8 mmol) en MeOH (50 ml), seguido por la adición de 2-etil-2- sulfato de tiopseudourea (8.2 g, 29.5 mmol). La reacción se revolvió a 25°C durante 15 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se trató con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se lavó con solución salina (200 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir el compuesto del título (7.0 g, 64%) y se utilizó sin un análisis posterior.

**Método 142**

4-Cloro-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster

Se disolvió 4-hidroxi-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*] pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster (Método 141; 7.0 g, 21 mmol) en cloroformo (100 ml), a lo cual se agregó $POCl_3$ (17.8 g, 116 mmol) lentamente. La reacción se llevó a reflujo durante 15 horas, se enfrió a 25 °C, se extinguió al verterla sobre hielo y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa NaOH (1 N, 100 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Luego el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sílice-gel en columna (DCM:MeOH = 50:1) para producir el compuesto del título (4.0 g, 54%) y se utilizó sin un análisis posterior.

**Método 143**

4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino-3-metilsulfanil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster

Se calentó una solución de 4-cloro-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5*H*-pirido [4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster (Método 142; 2.0 g, 5.7 mmol), 5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamina (0.7 g, 5.7 mmol) y trietilamina (1.7 g, 17 mmol) en NMP (15 ml) a 110°C durante 48 horas, se enfrió a 25°C, se extinguió con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con metil *tert*-butil éter (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1) para producir el compuesto del título (1.4 g, 56%). MS: Calculado: 436; Se encontró: $[M+H]^+$ 437.

**Método 144**

4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-metanosulfonil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster

Se disolvió 4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidina-6-ácido carboxílico bencilo éster (Método 143; 0.35 g, 0.80 mmol) en DCM (50 ml) y se enfrió a 0°C, a lo cual se agregó una solución de ácido meta- cloroperoxibenzoico (0.99 g, 4.0 mmol) en DCM (30 ml) durante 30 minutos. Después la reacción se revolvió durante 2 horas adicionales a 0°C, se extinguió con $Na_2S_2O_3$ al 10% (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1) para producir el compuesto del título (0.19 g, 51%). MS: Calculado: 468; Se encontró: $[M+H]^+$ 469.

**Método 145**

3-Oxo-piperidina-1,4-diácido carboxílico 1-bencilo éster 4-etil éster

Se disolvió etil *N*-bencil-3-oxo-4-piperidina-carboxilato clorhidrato (75.0 g, 251.9 mmol) en 700 ml de MeOH y se colocó en un envase Parr. Luego se añadió hidróxido de paladio (4.2 g, 5.9 mmol). La reacción se agitó bajo 40 psi de $H_2$ durante la noche. Luego la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante junto con trietil amina (72.6 g, 717 mmol) se disolvió en DCM (800 ml) y se enfrió a 0°C, a lo cual se añadió bencilcloroformato (53.0 g, 311 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a 25°C durante 15 horas, se diluyó con $H_2O$ (500 ml) y se extrajo con DCM (2 x 400 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía sílice-gel (hexano: EtOAc= 5:1) para producir el compuesto del título (73 g, 97%) y se utilizó sin un análisis posterior.

**Método 146**

4-Hidroxi-2-metilsulfanil-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster

Se agregó metal sódico (1.36 g, 59 mmol) a MeOH (250 ml) y se revolvió hasta que el sodio había desaparecido por completo, a lo cual se agregó el MeOH (50 ml) solución de 3-oxo-piperidina-1,4-diácido carboxílico 1-bencilo éster 4-etil éster (Método 145; 10.0 g, 32.8 mmol) seguido por la adición de 2-etil-2-tiopseudourea sulfato (8.2 g, 29.5 mmol). La reacción se revolvió a 25°C durante 15 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en $H_2O$ (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir el compuesto del título (8.0 g, 74%) y se utilizó sin un análisis posterior.

**Método 147**

4-Cloro-2-metilsulfanil-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster

Lentamente se agregó $POCl_3$ (22.9 g, 149 mmol) a la solución de cloroformo (100 ml) de 4-hidroxi-2-metilsulfanil-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*] pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster (Método 146; 9.0 g, 27mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 15 horas, se enfrió a 25°C, se extinguió al verterla sobre hielo y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa NaOH (1 N, 100ml), y se secó sobre $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1) para producir el compuesto del título (7.0 g, 73%) y se utilizó sin un análisis posterior.

**Método 148**

4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino-2-metilsulfanil-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster

Se calentó una solución de 4-cloro-2-metilsulfanil-5,8-dihidro-6*H*-pirido [3,4-*d*]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster (Método 147; 5.0 g, 14.0 mmol), trietilamina (4.3 g, 43 mmol) y 5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamina (2.6 g, 21 mmol) en NMP (30ml) a 110°C durante 48 horas. Después de enfriarla a 25°C, la reacción se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con MTBE (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para producir el compuesto del título (2.5 g, 40%). MS: Calculado: 436; Se encontró: $[M+H]^+$ 437.

**Método 149**

4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino-2-metanosulfonil-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster

Se disolvió 4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-metilsulfanil-5,8-dihidro-6*H*-pirido[3,4-*d*]pirimidina-7-ácido carboxílico bencilo éster (Método 148; 2.5 g, 5.75 mmol) en DCM (200 ml) y se enfrió a 0°C, a lo cual se agregó a DCM (50 ml) solución de MCPBA (5.0 g, 20.0 mmol) durante un periodo de 1 hora. Después la reacción se revolvió durante 2 hrs adicionales a 0°C, se extinguió con $Na_2S_2O_3$ al 10% (200 ml), se lavó

con $NaHCO_3$ saturado (200 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1) para producir el compuesto del título (2.0 g,74%). MS: Calculado: 468; Se encontró: $[M+H]^+$ 469.

**Método 150**

2,6-Dicloro-*N*-(5-etil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

Se revolvió una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina (1.00 g, 5. 46 mmol), 3-amino-5-etil-1*H*-pirazol (530 mg, 5.46 mmol) y trietilamina (1.1 ml, 8.2 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 día. El solvente se extrajo y la mezcla se fraccionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró para obtener el producto deseado (1.34 g, cuantitativo). $^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 2.30 (m, 3 H), 5.90 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 8.50 (br s, 1 H).

**Método 151**

[(1*R*)-1-(4-Fluorofenil)-2-morfolin-4-iletil]amina

El compuesto se sintetizó siguiendo el Método 114 utilizando *tert*-butil [(1*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] carbamato (Método 112) como material de partida.

**Utilidad**

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer inhibiendo las tirosinas cinasas, particularmente las Trks y más particularmente Trk A y B. Los métodos de tratamiento activan la actividad de la tirosina cinasa, particularmente la actividad TrK y más particularmente la actividad Trk A y B, que se relaciona con una variedad de procesos conectados con el cáncer. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de la tirosina cinasa, particularmente las Trks y más particularmente Trk A y B, sean activos contra enfermedades neoplásicas como carcinoma de seno, ovario, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, al

igual que leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tipos de tumores como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. Igualmente se espera que los inhibidores de la tirosina cinasa, particularmente los inhibidores Trk y más particularmente los inhibidores Trk A y B sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas incluyendo pero no limitadas a enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

Se ha visto que los compuestos de la presente invención inhiben las tirosina cinasas, particularmente las Trks y más particularmente Trk A y B, como se describe en el Análisis de Trk B descritos en la presente.

Los compuestos dispuestos en la presente invención también deben ser útiles como estándares y reactivos para la determinación de la habilidad de un fármaco potencial para inhibir las tirosina cinasas, particularmente las Trks y más particularmente Trk A y B. Estos se dispondrían en unos estuches comerciales que comprenden un compuesto de esta invención

**Formato Análisis TrkB**

Se está midiendo la actividad TrkB frente a su capacidad de fosforilar los residuos de la tirosina sintética en un sustrato polipéptido utilizando una tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en tiempo. El dominio intracelular de una cinasa humana TrkB marcada HIS se expresó en células SF9 y se purificó mediante una cromatografía estándar de níquel. Después de incubar la cinasa con un sustrato biotinilado y adenosina trifosfato (ATP) durante 50 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción de la cinasa mediante la adición de 60 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La reacción se desarrolló en unas placas de microtítulos de 384 pozos y los productos de reacción se detectaron con la adición de anticuerpos enlazados de estrepavidina y específicos para fosfotirosina empleando el flujometro Tecan Ultra Evolution Microplate después de una incubación adicional de 3 horas a temperatura ambiente.

| | |
|---|---|
| Sustrato de peptida | PoliEAY-biotina (PGAT-bio.) |
| ATP Km | 60 uM |

| | |
|---|---|
| Condiciones del análisis | 400 ng/ml TrkB, 10 mM HEPES, 0.005% BR SA, 20 mM $MnCl_2$, 100 nM PGAT-bio, 120 nM ATP |
| Incubación | 50 minutos, temperatura ambiente |
| Condiciones de Terminación/Detección | 50 mM HEPES, 60 mM EDTA, 0.03% BR SA, 5.9 nM p-Tyr LANCE Ab, 45 nM XL-665 Ab |
| Incubación de detección | 3 horas, temperatura ambiente |
| Indicadores del Flujómetro | Excitación = 340 nM<br>Emisión 1 = 612 nM<br>Emisión 2 = 670 nM<br>Instantánea = 10<br>Integración = 200 us<br>Lad = 50 us |

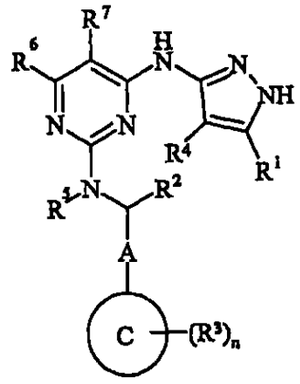
Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula **(I)** varían con el cambio estructural, en general la actividad que poseen los compuestos de la fórmula **(I)** se pueden demostrar a concentraciones $IC_{50}$ (concentraciones para alcanzar una inhibición del 50%) o unas dosis en el rango de (0.01 M a 10 M).

Cuando se ensayaron en los análisis in vitro descritos arriba, la actividad inhibidora Trk de los siguientes ejemplos se midió a las siguientes $IC_{50}$s.

| **Ex** | **$IC_{50}$** |
|---|---|
| 42 | 0.067 μM |
| 64 | 0.059 μM |
| 80 | 0.087 μM |

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en el cual:

**A** es un enlace directo o $C_{1-2}$alquileno; en el cual el citado $C_{1-2}$alquileno se puede sustituir opcionalmente por uno o varios $R^{22}$;

**El anillo C** es carbociclilo o heterociclilo;

$\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^4}$ se seleccionan entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$ alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$ alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil) sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^1$ y $R^4$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^8$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^9$;

$\mathbf{R^2}$ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$

$_6$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$ alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{11}$;

**$R^3$** se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^3$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{12}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{13}$;

**$R^5$** es hidrógeno o $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido; donde los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$;

**$R^6$** y **$R^7$** se seleccionan entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil) sulfamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o **$R^6$ y $R^7$** junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de

fórmula (I); donde los enlaces dobles del anillo bicíclico resultante se podrán deslocalizar a todo lo largo del anillo bicíclico; y en el cual el citado anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

**n** = 0, 1, 2 o 3; donde los valores de $R^3$ pueden ser iguales o diferentes;

**$R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ y $R^{22}$** se seleccionan entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$ alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$ alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$ alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^8$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{17}$ y $R^{22}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

**$R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ y $R^{20}$** se seleccionan entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en el cual $R^9$, $R^{11}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{18}$ y $R^{20}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{21}$;

**$R^{19}$ y $R^{21}$** se seleccionan entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilo, $C_{2-6}$alquenilo, $C_{2-6}$alquinilo, $C_{1-6}$alcoxi, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alcanoiloxi, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo, $C_{1-6}$alquilS(O)$_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)sulfamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$sulfamoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilamino, carbociclilo o

heterociclilo; en el cual $R^{19}$ y $R^{21}$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{23}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

**$R^{23}$** se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*,*N*-dimetilcarbamoilo, *N*,*N*-dietilcarbamoilo, *N*-etil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*,*N*-dimetilsulfamoilo, *N*,*N*-dietilsulfamoilo o *N*-etil-*N*-etilsulfamoilo; y

**$R^{24}$** se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcanoilo, $C_{1-6}$alquilsulfonilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
con la condición de que el citado compuesto no sea:
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^2$-[1-(3-etil-5-isoxazolil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^2$-[1-(3-etil-5-isoxazolil)etil]-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinadiamina;
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;
5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina; o
5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina

2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 donde a es un enlace directo.

3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo bien sea con la reivindicación 1 o 2 en el cual el anillo C es fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo.

4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el cual $R^1$ se selecciona entre hidrógeno, $C_{1-6}$alquilo, $C_{1-6}$alcoxi, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alquil$S(O)_a$ donde a es 0 o carbociclilo; en el cual $R^1$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^8$; en el cual $R^8$ se selecciona entre halo o carbociclilo.

5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el cual $R^4$ es hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el cual:

$R^2$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; en el cual $R^2$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{10}$;

$R^{10}$ se selecciona entre halo, hidroxi, carboxi, amino, $C_{1-6}$alcoxi, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, $C_{1-6}$alcanoilamino, *N*-($C_{1-6}$alquil)carbamoilo, *N,N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$carbamoilo o heterociclilo; en el cual $R^{10}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado

heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{19}$ se selecciona entre hidroxi o $C_{1-6}$alcoxi;

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo.

7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el cual $R^3$ se selecciona entre halo, nitro, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^3$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{12}$; y $R^{12}$ se selecciona entre halo.

8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el cual $R^5$ es hidrógeno o $C_{1-6}$alquilo opcionalmente sustituido; donde los citados radicales opcionales se seleccionan entre uno o varios $R^{14}$; y $R^{14}$ se selecciona entre hidroxi.

9. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el cual:

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, $C_{1-6}$alquilo, *N*-($C_{1-6}$alquil)amino, *N*,*N*-($C_{1-6}$alquil)$_2$amino, *N*-($C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $C_{1-6}$alcoxicarbonilo o heterociclilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con el enlace de pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo carboxílico de 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el cual el citado anillo se fusiona con la pirimidina de fórmula (I); donde los enlaces dobles del anillo bicíclico resultante se podrán deslocalizar a todo lo largo del anillo bicíclico; y en el cual el citado

anillo carboxílico o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual si el citado anillo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

$R^{15}$ se selecciona entre halo, hidroxi, amino, $C_{1-6}$alcoxi, *N,N*-($C_{1-6}$ alquil)$_2$amino, carbociclilo o heterociclilo; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{17}$ se selecciona entre halo, $C_{1-6}$alquilo o $C_{1-6}$alcoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{16}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo;

$R^{18}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alcanoilo;

$R^{19}$ se selecciona entre halo, hidroxi, $C_{1-6}$alcoxi o heterociclilo; y en el cual si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{20}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo; y

$R^{24}$ se selecciona entre $C_{1-6}$alquilo.

10. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en el cual n = 0 o 1.

11. Un compuesto de fórmula (I) (como se describe en la reivindicación 1) en el cual:

A es un enlace directo;

El anillo C es fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo;

$R^1$ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, trifluorometilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, dimetilamino, metiltio o ciclopropilo;

$R^2$ se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carboximetilo, aminometilo, metoximetilo, morfolinometilo, 1-hidroxietilo,

2-hidroxietilo, 1-carboxietilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, acetamidometilo, 2-[*N*-etil-*N*-(2-metoxietil) amino]etilo, 2-[*N*-etil-*N*-(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-(*N*- metilcarbamoil)etilo, 2-[*N*-(2-hidroxietil)carbamoil]etilo, 2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)etilo, 2-morfolinoetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo o 2- (1-metilpiperazin-4-il)etilo, 1-etil-2-hidroxietilo;

$R^3$ se selecciona entre fluoro, nitro, trifluorometilo o metoxi;

$R^4$ es hidrógeno;

$R^5$ es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo;

$R^6$ y $R^7$ se seleccionan entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, amino, metilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, *N*-etil-*N*-propilamino, *N*-etilcarbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, morfolino, pirrolidinilo o piperazinilo; en el cual $R^6$ y $R^7$ cada uno independientemente se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{15}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{16}$;

o $R^6$ y $R^7$ junto con la pirimidina al cual están adheridos, forman un anillo bicíclico seleccionado entre quinazolinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno [2,3-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[3,4-d] pirimidinilo, pirido [2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d] pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-*d*]pirimidinilo; y en el cual el citado anillo bicíclico se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{17}$; y en el cual el citado 5,6, 7,8-tetrahidro-pirido [4,3-d] pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido [2,3-*d*] pirimidinilo o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido [3,4-*d*]pirimidinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{18}$;

$R^{15}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, amino, etoxi, dimetilamino, fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolino; en el cual $R^{15}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{20}$;

$R^{16}$ se selecciona entre metilo;

$R^{17}$ se selecciona entre fluoro, cloro, metilo, metoxi, etoxi o propoxi; en el cual $R^{17}$ se puede sustituir opcionalmente en carbono por uno o varios $R^{19}$;

$R^{18}$ se selecciona entre acetilo;

$R^{19}$ se selecciona entre fluoro, hidroxi, metoxi, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolino; y en el cual el citado piperazinilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado entre $R^{24}$;

$R^{20}$ se selecciona entre metilo;

$R^{24}$ se selecciona entre metilo;

n = 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el citado compuesto no sea:

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-cloro-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina; o

5-bromo-$N^4$-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$-[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinadiamina.

12. Un compuesto de fórmula (I) (como se describe en la reivindicación 1) seleccionado entre:

(2*R*)-2-({4[(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropirimidin-2-il} amino)-2-(4-fluorofenil)etanol;

5-bromo-$N^4$-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-$N^2$[(1S)-1-(4-fluorofenil)-etil]pirimidina-2,4-diamina;

(2*R*)-2-({5-cloro-4-[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol;

(2R)-2-({5-cloro-4-[(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol;

(3S)-3-({5-cloro-4-[(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il}amino)-3-(4-fluorofenil)-*N*-metilpropanamida;

2-({5-cloro-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}-6-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il}amino)propano-1,3-diol;

2-[(5-cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-{[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}pirimidin-4-il)amino]propano-1,3-diol;

5-cloro-$N^4$-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-$N^2$[(1S)-(4-fluoro-fenil)-etil]-6-(4-etil- piperazin-1-il)-pirimidina-2,4-diamina;

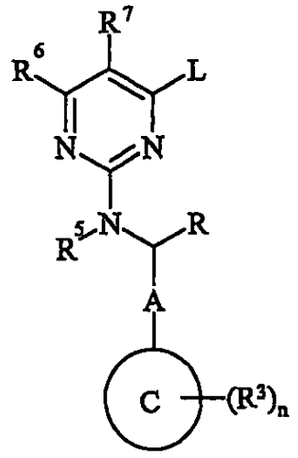
(2R)-2-({4-[(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7-fluoroquinazolin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol; y

2-[(5-cloro-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-{[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino}pirimidin-4-il)amino]propano-1,3-diol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

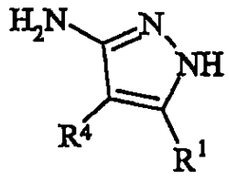
13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, proceso este que comprende:

*Proceso a)* reacción de una pirimidina de fórmula **(II)**:



(II)

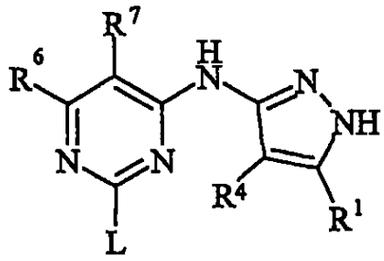
donde L es un grupo desplazable; con una pirazol amina de fórmula **(III)**:



(III)

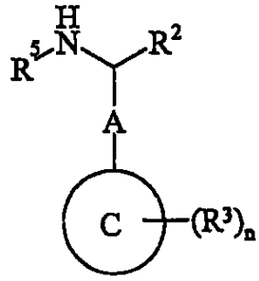
o

*Proceso b)* haciendo reaccionar una pirimidina de fórmula **(IV)**:



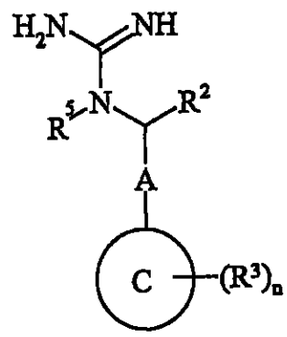
(IV)

donde L es un grupo desplazable; con un compuesto de fórmula **(V)**:



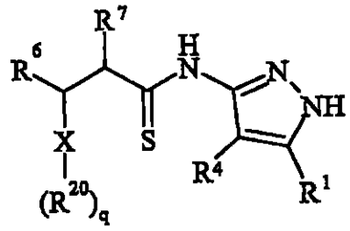
(V)

*Proceso c)* haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **(VI)**:



**(VI)**

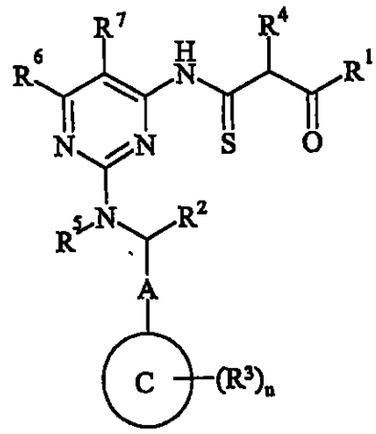
con un compuesto de fórmula **(VII)**:



**(VII)**

en el cual X es un átomo de cooxígeno y q es 1; o X es un átomo de nitrógeno y q es 2; y en el cual cada $R^{20}$ independientemente representa un $C_{1-6}$alquilo grupo; o

*Proceso d)* haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **(VIII)**:



**(VIII)**

con hidrazina; o

y posteriormente si es necesario:

321

i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
ii) retirar cualquier grupo de protección;
iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

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

15. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones1-12, en la manufactura de un medicamento para el uso en la inhibición de la actividad Trk.

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

17. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción de un efecto antiproliferativo.

18. Un método para inhibir la actividad Trk que comprende administrar a un anfitrión que necesite el citado tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

19. Un método para el tratamiento o la profilaxis del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

20. Un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesite el citado tratamiento que comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

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

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

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

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

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

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

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

28. El método o uso de acuerdo con las reivindicaciones 16, 19, 23 o 26 donde el citado cáncer se selecciona entre cáncer de esófago, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, tumor de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposis, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer prostático, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, leucemia, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma.

AS 101190

# PATENT COOPERATION TREATY

LCP 324

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED
10 FEB 2006
ASTRA ZENECA PLC
GLOBAL INTELLECTUAL

PCT

To:

GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertalje
SUEDE

| CODE | DATE | NTD |
|---|---|---|
| | | |

ANKOM 08 FEB 2006 GIPS

DATA ENTERED

FINAL CHECK

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year) 06.02.2006

Applicant's or agent's file reference
101256-1 WO

**IMPORTANT NOTIFICATION**

| International application No | International filing date (day/month/year) | Priority date (day/month/year) |
|---|---|---|
| PCT/GB2004/004784 | 15.11.2004 | 17.11.2003 |

Applicant
ASTRAZENECA AB

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.


Name and mailing address of the international preliminary examining authority

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Breil, E

Tel +49 89 2399-6724

325

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

| CODE | DATE | NTD |
|---|---|---|
| | 20 | |

ANKOM 08 FEB 2006 GIPS

DATA ENTERED

FINAL CHECK

| Applicant's or agent's file reference | FOR FURTHER ACTION | See Form PCT/IPEA/416 |
|---|---|---|
| 101256-1 WO | | |

| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| PCT/GB2004/004784 | 15 11.2004 | 17.11.2003 |

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

A61K31/506, C07D403/12, C07D409/14, C07D495/04, C07D487/04, C07D471/04, C07D401/14, C07D417/04, C07D403/14, A61P35/00

Applicant

ASTRAZENECA AB

1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising.
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions)
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items.

| | | |
|---|---|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the opinion |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☒ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the International application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

| Date of submission of the demand | Date of completion of this report |
|---|---|
| 27.07.2005 | 06.02.2006 |

| Name and mailing address of the international preliminary examining authority: | Authorized Officer |
|---|---|
| European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d<br>Fax +49 89 2399 - 4465 | Grassi, D<br>Telephone No +49 89 2399-8499 |

326

# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/GB2004/004784

## Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55 3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   **Description, Pages**

   1-129 as originally filed

   **Claims, Numbers**

   1-28 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2004/004784

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos 18-20,28

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. (with respect to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

**see separate sheet**

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

| | | |
|---|---|---|
| the written form | ☐ | has not been furnished |
| | ☐ | does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ | has not been furnished |
| | ☐ | does not comply with the standard |

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2004/004784

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Yes: | Claims | 12,15,18,22,25 |
| | No: | Claims | 1-11,13,14,16,17,19-21,23,24,26-28 |
| Inventive step (IS) | Yes: | Claims | |
| | No: | Claims | 1-28 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-17,21-27 |
| | No: | Claims | |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/GB2004/004784

Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/048133 (cited in the application)
D2: WO 01/60816

**Re Item III**

Claims 18-20 and 28 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**Re Item V**

1) The subject-matter of present claims 1-11 and 13, 14, 16, 17, 19-21, 23, 24 and 26-28 is not new (Article 33(2) PCT).

The document D1 relates to (IGF-1R) tyrosine kinase inhibitors for the treatment of proliferative diseases as cancer (cf. page 18, 58 and 59). Consequently, D1 belongs to the same technical field as the present application and solves a closely related technical problem.

Due to the proviso, the present claims are novel over the examples of D1 (cf. examples 44, 45, 92). However, the subject-matter of the present claim 1-11 essentially overlaps the group of compounds defined in claim 8 of D1.
The range of the overlap can not be regarded as novel, because there is no new technical teaching in the range of the overlap and, as shown by the various examples falling within the scope of the present claims, the skilled person would seriously contemplate applying the technical teaching of D1 in the range of the overlap. Therefore the whole range of the overlap is not novel.

Considering the activity, the intended use and the preparation of the compounds of D1 (cf. pages 15 and 18-22), the claims 13, 14, 16, 17, 19-21, 23, 24 and 26-28 are also not novel.

1.1) The subject-matter of the present claims is seen as novel selection from the teaching of D2 for the following reasons.
While there is an overlap between the subject of the present claims and the group of compounds defined by claim 1 of D2 (R2 is NHR5 and R5 is alkyl substituted with aryl), there are no examples in D2 showing the said feature. Therefore, the subject-matter of the present claims is regarded as novel selection from the disclosure of D2.

2) The subject-matter of claims 12, 15, 18, 22, 25 and the novel part of claims 1-11 and 13, 14, 16, 17, 19-21, 23, 24 and 26-28 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

D2 represents the closest prior art and relates to inhibitor of tyrosine kinases as IGF-1 and TRKA (cf. page 18, example 24 and tables 2, 3).

The subject-matter of claim 1 consists in the selection of a of a group of compounds from the group described in document D2 (cf. above). Such a selection can only be regarded as inventive, if the selection presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range (cf. examples 1, 5-9 or 33-35). However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of the claims.

331

# TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente
OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
SUECIA

# PCT

**COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**
**(PCT Regla 71.1)**

| | |
|---|---|
| | Fecha de envío *( Día/Mes/Año )* 06 02 2006 |
| No de Expediente del Solicitante o Apoderado<br>101256-1 WO | **COMUNICACIÓN IMPORTANTE** |

| No de Solicitud Internacional | Fecha Internacional de Presentación *(día/mes/año)* | Fecha de Prioridad *(día/mes/año)* |
|---|---|---|
| PCT/GB2004/004784 | 15-11-2004 | 17-11-2003 |

Solicitante
ASTRAZENECA AB

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del Examen Preliminar Internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes

2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.

3. A solicitud de una de las Oficinas Seleccionadas, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esas oficinas

4 **RECORDATORIO**
Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio remitido por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301)

Si se tiene que enviar a una Oficina Seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a cada Oficina Seleccionada respectiva

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las Oficinas Seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5), el cual fija los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) que sirven meramente para los efectos del examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si en ese Estado, la invención reivindicada es patentable o no" (Consultar también Artículo 27(5)). Los citados criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

| Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional | Empleado autorizado |
|---|---|
| Oficina Europea de Patentes<br>D-80298 Munich<br>Tel +49 89 2399 – 0 Tx 523656 epmu d<br>Fax +49 89 2399 - 4465 | **Brell, E**<br>Tel +49 89 2399-6724<br>Tel +49 89 2399-6724 |

Formato PCT/IPEA/416 (Enero 2004)

332

# *TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES*

# PCT

## INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Capítulo II del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

| No de Expediente del Solicitante o Apoderado<br>101256-1 WO | **PROCEDIMIENTO POSTERIOR** Consultar formato (PCT/IPEA/416) | |
|---|---|---|
| No Solicitud Internacional<br>PCT/GB2004/004784 | Fecha Internacional de Presentación *(día/mes/año)*<br>15-11-2004 | Fecha de Prioridad *(día/mes/año)*<br>17-11-2003 |
| Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC<br>A61K31/506, C07D403/12, C07D409/14, C07D495/04, C07D487/04, C07D471/04, C07D401/14, C07D417/04,C07D403/14, A61P35/00 | | |
| Solicitante<br>ASTRAZENECA AB | | |

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y se envía al solicitante según Artículo 36
2. Este INFORME comprende un total de 6 hojas, inclusive esta portada
3. Este informe también comprende ANEXOS, que incluyen

   a ☐ *(Enviado al Solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de _____ hojas como sigue

   ☐ Hojas con la descripción, las reivindicaciones y / o los dibujos que se han corregido y que son la base de este informe y / u hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Oficina (consultar Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)

   ☐ Hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Oficina considera que contiene una modificación que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional como fue presentada, como se indica en el punto 4 de la Casilla No I y la Casilla Adicional

   b ☐ *(Enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medios electrónicos) que contiene un listado de la secuencia y / o tablas relacionadas con los mismos, únicamente legibles por computador como se indica en la Casilla Adicional relacionada con el Listado de la secuencia (Consultar la Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)

4. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos

   ☒ Casilla No I Base del Informe

   ☐ Casilla No II Prioridad

   ☒ Casilla No III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

   ☐ Casilla No IV Falta de unidad de la invención

   ☒ Casilla No V Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial, documentos y explicaciones sustentando esta comprobación

   ☐ Casilla No VI Ciertos documentos enumerados

   ☐ Casilla No VII Ciertas deficiencias del registro internacional

   ☐ Casilla No VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

| Fecha de presentación de la petición<br>27.07.2005 | Fecha de la conclusión de este informe<br>06.02.2006 |
|---|---|
| Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional.<br>Oficina Europea de Patentes<br>D-80298 Munich<br>Tel +49 89 2399 – 0 Tx 523656 epmu d<br>Fax +49 89 2399 - 4465 | Empleado autorizado<br>**Grassl, D**<br>Tel +49 89 2399-8499 |

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (enero 2004)

**Casilla No. I Bases del Informe**

1 Con respecto al idioma, este informe se basa en la solicitud internacional en el **idioma** en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto

☐ Este informe se basa en una traducción del idioma original a los siguientes idiomas_____, el cual corresponde al idioma de una traducción suministrada para efectos de

☐ Búsqueda internacional (bajo las Reglas 12 3 y 23 1 (b))

☐ Publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 12 4)

☐ Examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55 2 y / o 55.3)

2 Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional *(hojas intercambiables que se han suministrado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 que se mencionan en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe)*

**Descripción, páginas**

1-267 1-129 como fueron presentadas originalmente

**Reivindicaciones, números**

1-268 1-28 como fueron presentadas originalmente

☐ Un listado de la secuencia y / o cualquier tabla(s) relacionada(s) - Consultar Casilla Adicional Relacionada con el Listado de la secuencia

3 ☐ Las modificaciones han acarreado la anulación de.

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, No.

☐ los dibujos, hojas / figs

☐ el listado de la secuencia *(especificar)*

☐ cualquier tabla(s) relacionada con el listado de la secuencia *(especificar)*

4. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe y que se han efectuado puesto que se consideró que van más allá de la radicación, como se indica en la Casilla Adicional (regla 70 2 (c))

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, No

☐ los dibujos, hojas / figs

☐ el listado de la secuencia *(especificar)*

☐ cualquier tabla(s) relacionada con el listado de la secuencia *(especificar):*

* *Si el punto 4 aplica, algunas o todas esas hojas se pueden marcar como "reemplazada"*

**Casilla No. III. No se establece una opinión con respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial**

1. El tema de si la invención reivindicada parece ser novedosa, si es una actividad inventiva (que no es obvio) o si tiene aplicabilidad industrial no ha sido examinado con respecto a:

   ☐ la totalidad de la solicitud internacional

   ☒ reivindicaciones No 18-20, 28

   porque

   ☒ la citada solicitud internacional o las citadas reivindicaciones No._____ se relacionan con el siguiente tema que no requiere un examen preliminar internacional *(especificar)*

   **ver hoja separada**

   ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos *(indicar los elementos particulares abajo)* o las citadas reivindicaciones Nos._____ son tan poco claros que no fue posible formarse una opinión significativa *(especificar)*:

   ☐ las reivindicaciones, o las citadas reivindicaciones Nos _____carecen de soporte en la descripción de manera que no fue posible formarse una opinión significativa.

   ☐ no se ha establecido un informe internacional de búsqueda para las citadas reivindicaciones No 23 (en parte)

   ☐ la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma establecida en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en cuanto que

   | | | |
   |---|---|---|
   | la forma escrita | ☐ | no fue suministrada |
   | | ☐ | no cumple con la norma |
   | la forma legible en computador | ☐ | no fue suministrada |
   | | ☐ | no cumple con la norma |

   ☐ las tablas relacionadas con la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, si viene en forma legible por computador, no cumple con las normas técnicas dispuestas en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas

   ☐ Consultar la hoja adicional para conocer otros detalles.

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/004784

**Casilla No. V Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando esta declaración**

1 Declaración

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novedad (N) | Si: | Reivindicaciones | 12, 15, 18, 22, 25 |
| | No: | Reivindicaciones | 1-11, 13, 14, 16, 17, 19-21, 23, 24, 26-28 |
| Actividad Inventiva (IS) | Si | Reivindicaciones | |
| | No | Reivindicaciones | 1-28 |
| Posibilidad de Aplicación Industrial (IA) | Si. | Reivindicaciones | 1-17, 21-27 |
| | No | Reivindicaciones | |

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

**Consultar hoja separada**

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No PCT/GB2004/004784

Se hace referencia a los siguientes documentos.

D1: WO 03/048133 (citados en la solicitud)
D2: WO 01/60816

**En relación con el Párrafo III**

Las reivindicaciones 18-20 y 28 hacen relación al tema que esta Oficina considera se discute en la Regla 67.1 (iv) PCT. Por lo tanto no se emitirá una opinión sobre a la aplicabilidad industrial del tema materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

**En relación con el Párrafo V**

1) El tema de las presentes reivindicaciones 1-11 y 13, 14, 16, 17, 19-21, 23, 24 y 26-28 no es nuevo (Artículo 33(2) PCT).

El documento D1 se relaciona con inhibidores de tirosina cinasa (IGF-1R) para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer (Cf. páginas 18, 58 y 59) En consecuencia, D1 cae en el mismo campo técnico que la presente solicitud y resuelve un problema técnico estrechamente relacionado.

Debido a la estipulación, las presentes reivindicaciones son novedosas en los ejemplos de D1 (Cf. ejemplos 44, 45, 92). Sin embargo el tema de la presente reivindicación 1-11 esencialmente se sobrepone en el grupo de compuestos definidos en la reivindicación 8 de D1. El rango de la superposición no se puede considerar como novedoso porque no hay una enseñanza técnica nueva en el rango de la superposición, y como se muestra en varios ejemplos dentro del ámbito de las presentes reivindicaciones, la persona con destrezas seriamente contemplaría aplicar la enseñanza técnica de D1 en el rango de la superposición. Por lo tanto la totalidad del rango de la superposición no es novedoso.

Considerando la actividad, el uso que se les dará y la preparación de los compuestos de D1 (Cf. páginas 15 y 18-22), las reivindicaciones 13, 14, 16, 17, 19-21, 23, 24 y 26-28 igualmente tampoco son novedosos.

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No PCT/GB2004/004784

1.1) El tema de las presentes reivindicaciones se considera como una selección novedosa de las enseñanzas de D2 por los siguientes motivos.
Aunque existe una superposición entre el tema de las presentes reivindicaciones y el grupo de compuestos definido en la reivindicación 1 de D2 (R2 es NHR5 y R5 es un alquilo sustituido con arilo), en D2 no hay ejemplos que muestren la citada característica. Por lo tanto, el tema de las presentes reivindicaciones se considera como una selección novedosa de la divulgación de D2.

2) El tema de las reivindicaciones 12, 15, 18, 22, 25 y la parte novedosa de las reivindicaciones 1-11 y 13, 14, 16, 17, 19-21, 23, 24 y 26-28 no comprende una actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT).

D2 representa el arte previo más cercano y se relaciona con un inhibidor de las tirosina cinasas como IGF-1 y TRKA (Cf. página 18, ejemplo 24 y tablas 2, 3).

El tema de la reivindicación 1 consta de la selección de un grupo de compuestos del grupo descrito en el documento D2 (Cf. arriba). Dicha selección únicamente se puede ver como inventiva si la selección presenta unas propiedades y unos efectos inesperados en relación con el resto del rango (Cf ejemplos 1, 5-9 o 33-35). Sin embargo estos efectos y estas propiedades se indican en la solicitud. Por lo tanto no hay una actividad inventiva en el tema materia de las reivindicaciones.

**PCT REQUEST**

Original (for SUBMISSION)

| | | |
|---|---|---|
| 0 | For receiving Office use only | |
| 0-1 | International Application No | |
| 0-2 | International Filing Date | |
| 0-3 | Name of receiving Office and "PCT International Application" | |

| | | |
|---|---|---|
| 0-4 | Form PCT/RO/101 PCT Request | |
| 0-4-1 | Prepared Using | PCT-SAFE [EASY mode]<br>Version 3.50 (Build 0002.163) |
| 0-5 | Petition<br>The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty | |
| 0-6 | Receiving Office (specified by the applicant) | United Kingdom Patent Office (RO/GB) |
| 0-7 | Applicant's or agent's file reference | 101256-1 WO |
| I | Title of invention | PYRAZOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF |
| II | Applicant | |
| II-1 | This person is | applicant only |
| II-2 | Applicant for | AP: (BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW |
| II-4 | Name | ASTRAZENECA AB |
| II-5 | Address | SE-151 85 Södertälje<br>Sweden |
| II-6 | State of nationality | SE |
| II-7 | State of residence | SE |
| II-8 | Telephone No. | +46 8 553 260 00 |
| II-9 | Facsimile No. | +46 8 553 288 20 |

| | | |
|---|---|---|
| III-1 | Applicant and/or Inventor | |
| III-1-1 | This person is | applicant only |
| III-1-2 | Applicant for | MG |
| III-1-4 | Name | ASTRAZENECA UK LIMITED |
| III-1-5 | Address | 15 Stanhope Gate<br>London<br>Greater London<br>W1K 1LN<br>United Kingdom |
| III-1-6 | State of nationality | GB |
| III-1-7 | State of residence | GB |
| III-2 | Applicant and/or Inventor | |
| III-2-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-2-2 | Applicant for | US only |
| III-2-4 | Name (LAST, First) | BLOCK, Michael, Howard |
| III-2-5 | Address | AstraZeneca R&D Boston<br>35 Gatehouse Drive<br>Waltham, Massachusetts 02451<br>United States of America |
| III-2-6 | State of nationality | GB |
| III-2-7 | State of residence | US |
| III-3 | Applicant and/or Inventor | |
| III-3-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-3-2 | Applicant for | US only |
| III-3-4 | Name (LAST, First) | HAN, Yongxin |
| III-3-5 | Address | Array BioPharma Inc<br>3200 Walnut Street<br>Boulder, Colorado 80301<br>United States of America |
| III-3-6 | State of nationality | CN |
| III-3-7 | State of residence | US |
| III-4 | Applicant and/or Inventor | |
| III-4-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-4-2 | Applicant for | US only |
| III-4-4 | Name (LAST, First) | JOSEY, John Anthony |
| III-4-5 | Address | Array BioPharma Inc<br>3200 Walnut Street<br>Boulder, Colorado 80301<br>United States of America |
| III-4-6 | State of nationality | US |
| III-4-7 | State of residence | US |

| | | |
|---|---|---|
| III-5 | Applicant and/or inventor | |
| III-5-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-5-2 | Applicant for | US only |
| III-5-4 | Name (LAST, First) | LEE, John W |
| III-5-5 | Address | AstraZeneca R&D Boston<br>35 Gatehouse Drive<br>Waltham, Massachusetts 02451<br>United States of America |
| III-5-6 | State of nationality | US |
| III-5-7 | State of residence | US |
| III-6 | Applicant and/or inventor | |
| III-6-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-6-2 | Applicant for | US only |
| III-6-4 | Name (LAST, First) | SCOTT, David |
| III-6-5 | Address | AstraZeneca R&D Boston<br>35 Gatehouse Drive<br>Waltham, Massachusetts 02451<br>United States of America |
| III-6-6 | State of nationality | GB |
| III-6-7 | State of residence | US |
| III-7 | Applicant and/or inventor | |
| III-7-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-7-2 | Applicant for | US only |
| III-7-4 | Name (LAST, First) | WANG, Bin |
| III-7-5 | Address | Array BioPharma Inc<br>3200 Walnut Street<br>Boulder, Colorado 80301<br>United States of America |
| III-7-6 | State of nationality | CN |
| III-7-7 | State of residence | US |
| III-8 | Applicant and/or inventor | |
| III-8-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-8-2 | Applicant for | US only |
| III-8-4 | Name (LAST, First) | WANG, Haixia |
| III-8-5 | Address | AstraZeneca R&D Boston<br>35 Gatehouse Drive<br>Waltham, Massachusetts 02451<br>United States of America |
| III-8-6 | State of nationality | CN |
| III-8-7 | State of residence | US |

| | | |
|---|---|---|
| III-9 | Applicant and/or inventor | |
| III-9-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-9-2 | Applicant for | US only |
| III-9-4 | Name (LAST, First) | WANG, Tao |
| III-9-5 | Address | AstraZeneca R&D Boston<br>35 Gatehouse Drive<br>Waltham, Massachusetts 02451<br>United States of America |
| III-9-6 | State of nationality | CN |
| III-9-7 | State of residence | US |
| III-10 | Applicant and/or inventor | |
| III-10-1 | This person is | applicant and inventor |
| III-10-2 | Applicant for | US only |
| III-10-4 | Name (LAST, First) | YU, Dingwei |
| III-10-5 | Address | AstraZeneca R&D Boston<br>35 Gatehouse Drive<br>Waltham, Massachusetts 02451<br>United States of America |
| III-10-6 | State of nationality | CN |
| III-10-7 | State of residence | US |
| IV-1 | Agent or common representative; or address for correspondence<br>The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: | agent |
| IV-1-1 | Name | GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY |
| IV-1-2 | Address | AstraZeneca AB<br>SE-151 85 Södertälje<br>Sweden |
| IV-1-3 | Telephone No. | +46 8 553 260 00 |
| IV-1-4 | Facsimile No. | +46 8 553 288 20 |
| V | DESIGNATIONS | |
| V-1 | The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. | |

**PCT REQUEST**

Original (for SUBMISSION )

| | | | |
|---|---|---|---|
| VI-1 | Priority claim of earlier national application | | |
| VI-1-1 | Filing date | 17 November 2003 (17.11.2003) | |
| VI-1-2 | Number | 60/520,581 | |
| VI-1-3 | Country | US | |
| VI-2 | Priority claim of earlier national application | | |
| VI-2-1 | Filing date | 25 March 2004 (25.03.2004) | |
| VI-2-2 | Number | 60/556,213 | |
| VI-2-3 | Country | US | |
| VII-1 | International Searching Authority Chosen | European Patent Office (EPO) (ISA/EP) | |
| VIII | Declarations | Number of declarations | |
| VIII-1 | Declaration as to the identity of the inventor | - | |
| VIII-2 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | - | |
| VIII-3 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | - | |
| VIII-4 | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | - | |
| VIII-5 | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | - | |
| IX | Check list | number of sheets | electronic file(s) attached |
| IX-1 | Request (including declaration sheets) | 6 | ✓ |
| IX-2 | Description | 129 | - |
| IX-3 | Claims | 12 | - |
| IX-4 | Abstract | 1 | ✓ |
| IX-5 | Drawings | 0 | - |
| IX-7 | TOTAL | 148 | |

**PCT REQUEST**

Original (for SUBMISSION)

| | Accompanying Items | paper document(s) attached | electronic file(s) attached |
|---|---|---|---|
| IX-8 | Fee calculation sheet | ✓ | - |
| IX-9 | Original separate power of attorney | ✓ | - |
| IX-11 | Copy of general power of attorney | reference no. AZAB/AUG04/003 | - |
| IX-11 | Copy of general power of attorney | reference no. AZUK/AUG04/003 | - |
| IX-13 | Priority document(s) | Item(s) VI-1 VI-2 | - |
| IX-17 | PCT-SAFE physical media | - | ✓ |
| IX-19 | Figure of the drawings which should accompany the abstract | | |
| IX-20 | Language of filing of the international application | English | |
| X-1 | Signature of applicant, agent or common representative | | |
| X-1-1 | Name | GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY | |
| X-1-2 | Name of signatory | GAINEY, Laurence, David, Scott | |
| X-1-3 | Capacity | Agent | |

**FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY**

| | | |
|---|---|---|
| 10-1 | Date of actual receipt of the purported international application | |
| 10-2 | Drawings: | |
| 10-2-1 | Received | |
| 10-2-2 | Not received | |
| 10-3 | Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application | |
| 10-4 | Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2) | |
| 10-5 | International Searching Authority | ISA/EP |
| 10-6 | Transmittal of search copy delayed until search fee is paid | |

**FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY**

| | | |
|---|---|---|
| 11-1 | Date of receipt of the record copy by the International Bureau | |

*The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below.*

IPEA/ _____

# PCT

**CHAPTER II**

## DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty

For International Preliminary Examining Authority use only

| Identification of IPEA | Date of receipt of DEMAND |
|---|---|
| | |

| Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION | | Applicant's or agent's file reference |
|---|---|---|
| | | 101256-1 WO |
| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | (Earliest) Priority date *(day/month/year)* |
| PCT/GB2004/004784 | 15 November 2004 (15 11.2004) | 17 November 2003 (17.11.2003) |

Title of invention
PYRAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF RECEPTOR TYROSINE KINASES

**Box No. II APPLICANT(S)**

| Name and address: *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)* | Telephone No. |
|---|---|
| AstraZeneca AB<br>SE-151 85 Södertälje<br>Sweden | +46 8 553 260 00 |
| | Facsimile No.<br>+46 8 553 288 20 |
| | Teleprinter No. |
| | Applicant's registration No with the Office |

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence: |
|---|---|
| SE | SE |

Name and address *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country)*
AstraZeneca UK Limited
15 Stanhope Gate
London
Greater London
W1K 1LN

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence |
|---|---|
| GB | GB |

Name and address: *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
BLOCK, Michael, Howard
AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, MA 02451
United States

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence: |
|---|---|
| GB | US |

[X] Further applicants are indicated on a continuation sheet.

Sheet No . 2

International application No.
PCT/GB2004/004784

**Continuation of Box No. II APPLICANT(S)**

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*

Name and address. *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

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

| State *(that is, country)* of nationality. | State *(that is, country)* of residence: |
|---|---|
| CN | US |

Name and address *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

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

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence: |
|---|---|
| US | US |

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

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

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence: |
|---|---|
| US | US |

Name and address: *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

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

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence. |
|---|---|
| GB | US |

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet

346.

Sheet No. 3

International application No
PCT/GB2004/004784

**Continuation of Box No. II APPLICANT(S)**

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*

Name and address *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

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

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence: |
|---|---|
| CN | US |

Name and address. *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

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

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence: |
|---|---|
| CN | US |

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

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

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence: |
|---|---|
| CN | US |

Name and address: *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

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

| State *(that is, country)* of nationality: | State *(that is, country)* of residence |
|---|---|
| CN | US |

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet

International application No.
PCT/GB2004/004784

**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.
+46 8 553 260 00

Facsimile No.
+46 8 553 288 20

Teleprinter No

Agent's registration No. with the Office

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

**Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed

3. ☐ Where the IPEA wishes to start the international preliminary examination at the same time as the international search in accordance with Rule 69.1(b), the applicant requests the IPEA to postpone the start of the international preliminary examination until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54*bis*.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

**Language for the purposes of international preliminary examination:** English

☒ which is the language in which the international application was filed

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination

**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

3/7 348

Sheet No 5

International application No.
PCT/GB2004/004784

**Box No. VI CHECK LIST**

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

| | | | For International Preliminary Examining Authority use only: received | not received |
|---|---|---|---|---|
| 1. translation of international application | | sheets | ☐ | ☐ |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets | ☐ | ☐ |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets | ☐ | ☐ |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets | ☐ | ☐ |
| 5. letter | : | sheets | ☐ | ☐ |
| 6. other *(specify)* | : | sheets | ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in electronic form
7. ☐ tables in electronic form related to a sequence listing
8. ☐ other *(specify)*:

**Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE**

*Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand)*

Macclesfield, 26 July 2005

P. J. French

.....

FRENCH, Philip
Global Intellectual Property, AstraZeneca AB

**For International Preliminary Examining Authority use only**

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3 ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly

4 ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5 ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54*bis* 1(a) and item 7 or 8, below, does not apply

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54*bis* 1(a) as extended by virtue of Rule 80.5

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54*bis* 1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

**For International Bureau use only**

Demand received from IPEA on:

349

CHAPTER II

# PCT

## FEE CALCULATION SHEET

**Annex to the Demand**

| | |
|---|---|
| International application No. PCT/GB2004/004784 | For International Preliminary Examining Authority use only |
| Applicant's or agent's file reference 101256-1 WO | Date stamp of the IPEA |

Applicant
ASTRAZENECA AB et al

### CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

| | | |
|---|---|---|
| 1. Preliminary examination fee | EUR 1530.00 P | |
| 2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)* | EUR 129.00 H | |
| 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box | EUR 1659.00 TOTAL | |

### MODE OF PAYMENT

| | | | |
|---|---|---|---|
| ☒ | authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) | ☐ | cash |
| ☐ | cheque | ☐ | revenue stamps |
| ☐ | postal money order | ☐ | coupons |
| ☐ | bank draft | ☐ | other *(specify)* |

### AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

*(This mode of payment may not be available at all IPEAs)*

IPEA/ EPO

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Deposit Account No.. 2810.0023

Date: 26 July 2005

Name: Philip French

Signature: P. J. French

Form PCT/IPEA/401 (Annex) (April 2005) *See Notes to the fee calculation sheet*

350

# Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

## PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S**
de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio, elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases, intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad, acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de competencia desleal, demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciliado(a) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200

Firma

Nombre
Cargo

## POWER OF ATTORNEY

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above, to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or explotation of licenses, action of unfair competition, penal demands, actions of indemnities for damages claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models, in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims, to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting, to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciled in Carrera 7 No 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire, England

day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se hizo presentación personal del anterior escrito - presento fotocopia para cotejo - el original que se ha tenido a la vista

02 FEB. 2006

NOTARIO CUARENTA (E)
Norby Fernando Mora Sánchez
Bogotá, D.C. Colombia

- 351

360

2

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le present acte public

2 Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

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

Certified/Attesté

5 at London/à Londres

6 the/le 17 February 2004

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

8 Number/sous No G348987

9 Stamp
timbre

10 Signature J. Ireland

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo
coteja la presente fotocopia que corresponde
al original que se ha tenido a la vista

02 FEB. 2004

NOTARIO CUARENTA (E)
Norby Fernando Mora Sánchez
Bogotá, D.C. Colombia

352

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

AUTENTICACIÓN

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

**REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**

1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

2 Este documento público

ha sido firmado por **J. B. Hodgson**

3 actuando en capacidad de **Notario Público**

4 lleva el sello de **Dicho Notario Público**

**CERTIFICADO**

5 en Londres 6 el **17 de Febrero de 2004**

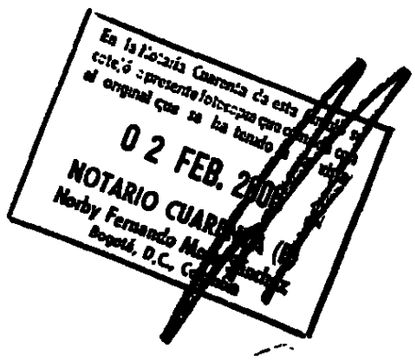
7 por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad

8 No **G348987**

9 Sello 10 Firma

**J. Ireland** (Firma)

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



53

REPUBLICA DE COLOMBIA

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVETA

[redacted]

# REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

**Datos de la oficina de registro**

| Clase de oficina: | Registraduría | | Notaría | X | Consulado | | Corregimiento | | Insp. de Policía | | Código | 9795 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D..C NOTARIA 32.

**Datos del inscrito**

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

| Documento de identificación (Clase y número) | Sexo (en Letras) |
|---|---|
| C.C.No.' 170322 DE BOGOTA ------------ | MASCULINO |

**Datos de la defunción**

Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

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

Presunción de muerte

| Juzgado que profiere la sentencia | Fecha de la sentencia |
|---|---|
| - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - | Año Mes Día |

| Documento presentado | | | | Nombre y cargo del funcionario |
|---|---|---|---|---|
| Autorización judicial | | Certificado Médico | X | ANDRES- DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662 |

**Datos del denunciante**

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

| Documentos de Identificación (Clase y número) | Firma |
|---|---|
| C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA | [firma] |

**Primer testigo**

Apellidos y nombres completos

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

| Documentos de Identificación (Clase y número) | Firma |
|---|---|
| - - - - - - - - - - - - - - - - - - | - - - - - - - - - - - - - |

**Segundo testigo**

Apellidos y nombres completos

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

| Documentos de Identificación (Clase y número) | Firma |
|---|---|
| - - - - - - - - - - - - - - - - - - | - - - - - - - - - - - - - |

| Fecha de inscripción | | | Nombre y firma del funcionario que autoriza |
|---|---|---|---|
| Año 2004 | Mes 11 | Día 02 | BLANCA [illegible] RESTREPO NOTARIA |

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO---
MERCEDES- DUQUE.

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

**NOTARIA 32**
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL CIRCULO DE BOGOTA

**CERTIFICO : QUE:**

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número: ST622491.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 05 NOV. 2004.....

NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO

NOTARIA 32 DEL C...
DEL C. BOGOTA D.C.
NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1834 DE 1989