



PCT

Industria y Comercio Organización G.O. S.A.
SUPERINTENDENCIA

09-126884

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION



TITULO: DERIVADOS DE 9-(PIRAZOL-3-IL)-9H-PURIN-2-AMINA Y
3-(PIRAZOL-3-IL)-3H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-5-AMINA Y SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DEL

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 09 de Noviembre de 2009

P2009/000182

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126884- -00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:19:55

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 226


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000182

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996

TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050321

Fecha Mayo 2, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/135785

Fecha Noviembre 13, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE 9-(PIRAZOL-3-IL)-9H-PURIN-2-AMINA
Y 3-(PIRAZOL-3-IL)-3H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-5-AMINA Y SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, C07D 473/16, C07D 473/18, C07D
473/32, A61P 35/00, A61K 31/52

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 4, 2007

(31) Número de Solicitud

60/916,270

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Noviembre 9 de 2009

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Expediente No. 07-074.694

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

J. Ian Raisbeck

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2008/050321

1. **Audrey DAVIES,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

2. **Stephanos IOANNIDIS,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Griega

3. **Michelle LAMB,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4. **Mei SU,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: China

5. **Tao WANG,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: China

6. **Hai-Jun ZHANG,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126884- -00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:19:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,936
FECHA : NOVIEMBRE 9 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	168355983	09/11/2009	3,476,000.00

***** 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	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".


Firma: Anne-Marie Bonde
Jorge E. Sierra
Licencia 2714 - 1993 (Not)

Apostilla adjunta:

6

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Especial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993

X

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

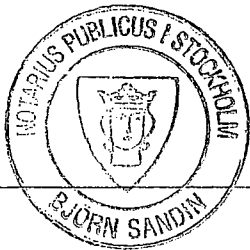
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



[Handwritten signature]

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

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

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

Signature/Firma:

Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

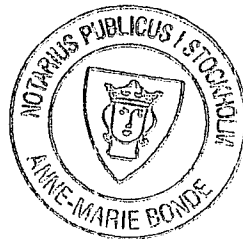
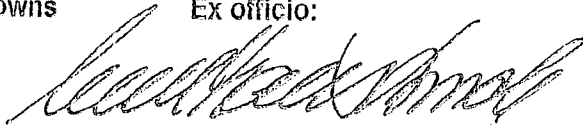
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory

23

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

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

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

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

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

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

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (llegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.
(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.


Jorge E. Sierra
Abogado 876-1998

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA ARANDA
Licenciado 376 e 1991 Mijl...

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Público
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 3003 - 2006

14

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

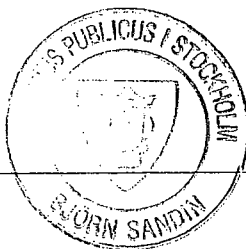
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

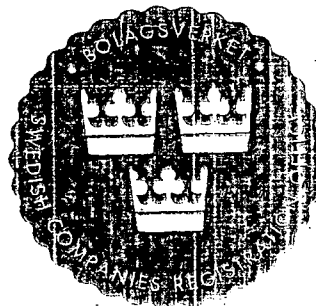
9. Seal/stamp:

10. Signature:



Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.


Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



16

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

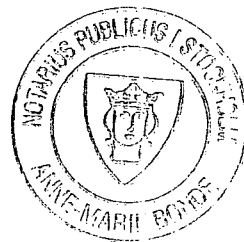
Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:

Anne-Marie Bonde



12

12.11.92b

The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that

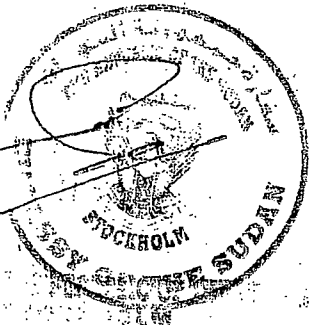
Mrs. Anna-Karin Jön

Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall

has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this
19th day of August
1997 PAID

Agne Koberlin



SIGNATURE OF Agne Koberlin
AND STAMP OF: SE-MFA
SIGNATURE: Mohamed Hassan
DATE: 20-08-07



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/135785 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) C07D 473/32 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/050321

(22) International Filing Date: 2 May 2008 (02.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/916,270 4 May 2007 (04.05.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-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): **DAVIES, Audrey** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **IOANNIDIS, Stephanos** [GR/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **LAMB, Michelle** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451

(US). **SU, Mei** [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). **ZHANG, Hai-Jun** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

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

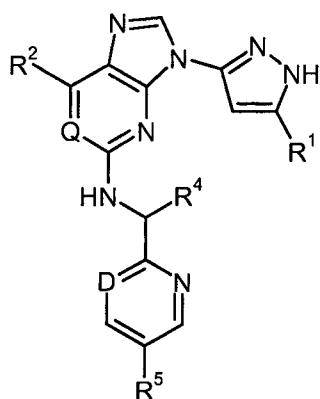
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

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

Published:

— with international search report

(54) Title: 9- (PYRAZOL- 3 -YL) - 9H- PURINE-2 -AMINE AND 3- (PYRAZOL-3-YL) -3H-IMIDAZO [4, 5-B] PYRIDIN-5-AMINE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR THE TREATMENT OF CANCER



Formula (I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I): and to their pharmaceutical compositions, and to their methods of use. These compounds provide a treatment for myeloproliferative disorders and cancer.

**9- (PYRAZOL- 3 -YL) - 9H- PURINE-2 -AMINE AND 3- (PYRAZOL-3-YL)
-3H-IMIDAZO [4, 5-B] PYRIDIN-5-AMINE DERIVATIVES AND THEIR
USE FOR THE TREATMENT OF CANCER**

Field of the Invention

The present invention relates to a novel compound, its 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 this compound in the manufacture of medicaments for use in the treatment and prevention of myeloproliferative disorders and 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 tumors 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, the literature also shows that over-expression, activation, amplification and/or mutation of Trk's are associated with secretory breast carcinoma (*Cancer Cell*, 2002, 2, 367-376), colorectal cancer (Bardelli et al *Science*, 2003, 300, 949-949) and ovarian cancer (Davidson, B. et al *Clinical Cancer Research*, 2003, 9, 2248-2259).

There are a few reports of selective Trk tyrosine kinase inhibitors. Cephalon described CEP-751, CEP-701 (George, D. et al *Cancer Research*, 1999, 59, 2395-2341) and other indolocarbazole analogues (WO0114380) as Trk inhibitors. It was shown that CEP-701 and/or CEP751, when combined with surgically or chemically induced androgen ablation, offered better efficacy compared with mono-therapy alone. GlaxoSmithKline disclosed certain oxindole compounds as Trk A inhibitors in WO0220479 and WO0220513. Recently, Japan Tobacco reported pyrazolyl condensed cyclic compounds as Trk inhibitors (JP2003231687A). Pfizer also recently published certain isothiazole Trk A inhibitors (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3444-3448).

In addition to the above, Vertex Pharmaceuticals have described pyrazole compounds as inhibitors of GSK3, Aurora, etc. in WO0250065, WO0262789, WO03027111 and WO200437814; and AstraZeneca have reported pyrazole compounds as inhibitors against IGF-1 receptor kinase (WO0348133). AstraZeneca have also reported Trk inhibitors in International Applications WO 2005/049033, WO 2005/103010, WO 2006/082392, WO 2006/087530, and WO 2006/087538.

Another such family of RTK's is the JAK family. The JAK (Janus-associated kinase)/STAT (signal transducers and activators or transcription) signalling pathway is involved in a variety of

91

hyperproliferative and cancer related processes including cell-cycle progression, apoptosis, angiogenesis, invasion, metastasis and evasion of the immune system (Haura et al., *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003, 22, 423-434).

The JAK family consists of four non-receptor tyrosine kinases Tyk2, JAK1, JAK2, and JAK3, which play a critical role in cytokine- and growth factor mediated signal transduction. Cytokine and/or growth factor binding to cell-surface receptor(s), promotes receptor dimerization and facilitates activation of receptor-associated JAK by autophosphorylation. Activated JAK phosphorylates the receptor, creating docking sites for SH2 domain-containing signalling proteins, in particular the STAT family of proteins (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b and 6). Receptor-bound STATs are themselves phosphorylated by JAKs, promoting their dissociation from the receptor, and subsequent dimerization and translocation to the nucleus. Once in the nucleus, the STATs bind DNA and cooperate with other transcription factors to regulate expression of a number of genes including, but not limited to, genes encoding apoptosis inhibitors (e.g. Bcl-XL, Mcl-1) and cell cycle regulators (e.g. Cyclin D1/D2, c-myc) (Haura et al., *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003, 22, 423-434).

Over the past decade, a considerable amount of scientific literature linking constitutive JAK and/or STAT signalling with hyperproliferative disorders and cancer has been published. Constitutive activation of the STAT family, in particular STAT3 and STAT5, has been detected in a wide range of cancers and hyperproliferative disorders (Haura et al., *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(6), 315-324). Furthermore, aberrant activation of the JAK/STAT pathway provides an important proliferative and/or anti-apoptotic drive downstream of many kinases (e.g. Flt3, EGFR) whose constitutive activation have been implicated as key drivers in a variety of cancers and hyperproliferative disorders (Tibes et al., *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2550, 45, 357-384; Choudhary et al., *International Journal of Hematology* 2005, 82(2), 93-99; Sordella et al., *Science* 2004, 305, 1163-1167). In addition, impairment of negative regulatory proteins, such as the suppressors of cytokine signalling (SOCS) proteins, can also influence the activation status of the JAK/STAT signalling pathway in disease (JC Tan and Rabkin R, *Pediatric Nephrology*

2005, 20, 567-575).

Several mutated forms of JAK2 have been identified in a variety of disease settings. For example, translocations resulting in the fusion of the JAK2 kinase domain with an oligomerization domain, TEL-JAK2, Bcr-JAK2 and PCM1-JAK2, have been implicated in the pathogenesis of various hematologic malignancies (SD Turner and Alesander DR, Leukemia, 2006, 20, 572-582). More recently, a unique acquired mutation encoding a valine-to-phenylalanine (V617F) substitution in JAK2 was detected in a significant number of polycythemia vera, essential thrombocythemia and idiopathic myelofibrosis patients and to a lesser extent in several other diseases. The mutant JAK2 protein is able to activate downstream signalling in the absence of cytokine stimulation, resulting in autonomous growth and/or hypersensitivity to cytokines and is believed to play a critical role in driving these diseases (MJ Percy and McMullin MF, Hematological Oncology 2005, 23(3-4), 91-93).

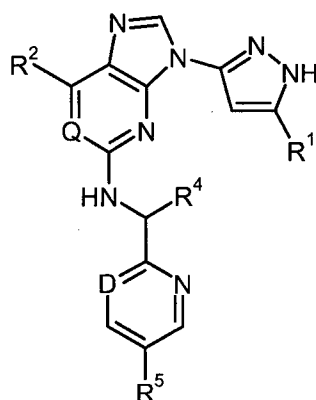
JAKs (in particular JAK3) play an important biological roles in the immunosuppressive field and there are reports of using JAK kinase inhibitors as tools to prevent organ transplant rejections (Changelian, P.S. et al, Science, 2003, 302, 875-878). Merck (Thompson, J. E. et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1219-1223) and Incyte (WO2005/105814) reported imidazole based JAK2/3 inhibitors with enzyme potency at single nM levels. Recent Vertex PCT publications have described azaindoles as JAK inhibitors (WO2005/95400). AstraZeneca has published quinoline-3-carboxamides as JAK3 inhibitors (WO2002/92571).

In addition to the above, Vertex Pharmaceuticals has described pyrazole compounds as inhibitors of GSK3, Aurora, etc. in WO2002/50065, WO2002/62789, WO2003/027111 and WO2004/37814; and AstraZeneca has reported pyrazole compounds as inhibitors against IGF-1 receptor kinase – WO2003/48133 - and Trk in WO2005/049033, WO2005/103010, WO2006/082392.

Summary of the Invention

In accordance with the present invention, the applicants have hereby discovered novel compounds of Formula (I):

23



Formula (I)

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

It is believed that the compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, possess beneficial efficacious, metabolic, and/or pharmacodynamic properties.

The compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, are believed to 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 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 compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in the treatment of cancer.

The properties of the compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, are expected to be of value in the treatment of disease states associated with cell proliferation such as cancers (solid tumors and leukemia), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation.

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

The compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, are further believed to be of value in the treatment or prophylaxis of inflammatory disorders, including such conditions as: allergies, including allergic rhinitis/sinusitis, skin allergies (urticaria/hives, angioedema, atopic dermatitis), food allergies, drug allergies, insect allergies, and rare allergic disorders such as mastocytosis; asthma; Arthritis, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and spondyloarthropathies; Autoimmune conditions, including systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis, inflammatory neuropathies (Guillain Barré, inflammatory polyneuropathies), Crohn's disease, ulcerative colitis, vasculitis (Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa), and rare disorders such as polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, Sjogren's syndrome, Bechet's disease, Churg-Strauss syndrome, and Takayasu's arteritis; cardiovascular inflammation; gastrointestinal inflammation; infection and immunity; leukocyte biology and immunology; neuroinflammatory disorders; and transplantation. Additionally, the compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, are expected to be of value in the treatment or prophylaxis of persistent pain states, including neuropathic pain, and pain associated with inflammation.



The compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, are also believed to possess JAK kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti-proliferation and/or pro-apoptotic activity and in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said compound, or pharmaceutically acceptable salts thereof, to pharmaceutical compositions containing it and to its use in the manufacture of medicaments for use in the production of an anti-proliferation and/or pro-apoptotic effect in warm-blooded animals such as man. Also in accordance with the present invention the applicants provide methods of using said compound, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in the treatment of myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome and cancer.

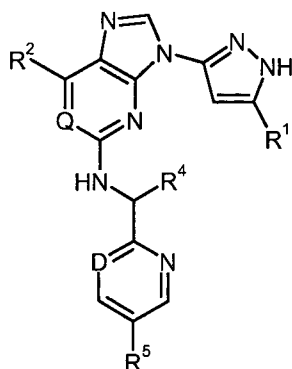
The properties of the compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, are expected to be of value in the treatment of myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome, and cancer by inhibiting the tyrosine kinases, particularly the JAK family and more particularly JAK2. Methods of treatment target tyrosine kinase activity, particularly the JAK family activity and more particularly JAK2 activity, which is involved in a variety of myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome and cancer related processes. Thus, inhibitors of tyrosine kinases, particularly the JAK family and more particularly JAK2, are expected to be active against myeloproliferative disorders such as chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myeloid metaplasia with myelofibrosis, idiopathic myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and hypereosinophilic syndrome, myelodysplastic syndromes and neoplastic disease such as carcinoma of the breast, ovary, lung, colon, prostate or other tissues, as well as leukemias, myelomas and lymphomas, tumors of the central and peripheral nervous system, and other tumor types such as melanoma, fibrosarcoma and osteosarcoma. Tyrosine kinase inhibitors, particularly the JAK family inhibitors and more particularly JAK2 inhibitors are also expected to be useful for the treatment other proliferative diseases including but not limited to autoimmune, inflammatory, neurological, and cardiovascular diseases.

Furthermore, the compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, are expected to be of value in the treatment or prophylaxis of against myeloproliferative disorders

selected from chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myeloid metaplasia with myelofibrosis, idiopathic myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and hypereosinophilic syndrome, myelodysplastic syndromes and cancers selected from oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewings sarcoma, neuroblastoma, Kaposi's 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, mesothelioma, renal cancer, lymphoma and leukaemia; particularly myeloma, leukemia, ovarian cancer, breast cancer and prostate cancer.

Detailed Description

The present invention provides compounds of Formula (I):



Formula (I)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

Q may be selected from N and C(R³);

D may be selected from N and CH;

R¹ may be selected from H, -CN, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, 5-membered heterocyclyl, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -N(R^{1a})N(R^{1a})₂, -NO₂, -C(O)H, -C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)R^{1b}, -S(O)R^{1b}, -S(O)₂R^{1b}, -S(O)₂N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1b}, -C(R^{1a})=N(R^{1a}), and -C(R^{1a})=N(OR^{1a}), wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl may be optionally substituted with one or more R¹⁰;

R^{1a} in each occurrence may be independently selected from H and C_{1-6} alkyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl in each occurrence may be optionally and independently substituted with one or more R^{10} ;

R^{1b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl in each occurrence may be optionally and independently substituted with one or more R^{10} ;

R^2 may be selected from H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$, and $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl may be optionally substituted with one or more R^{20} ;

R^{2a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence may be optionally and independently substituted with one or more R^{20} ;

R^{2b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence may be optionally and independently substituted with one or more R^{20} ;

R^3 may be selected from H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-N(R^{3a})N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{3b}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$, and $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl may be optionally substituted with one or more R^{30} ;

R^{3a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence may be optionally and independently substituted with one or more R^{30} ;

R^{3b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl,

carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence may be optionally and independently substituted with one or more R³⁰;

R⁴ may be selected from H, -CN, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -N(R^{4a})C(O)R^{4b}, -N(R^{4a})N(R^{4a})₂, -NO₂, -C(O)H, -C(O)R^{4b}, -C(O)₂R^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -OC(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})C(O)₂R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})₂, -OC(O)R^{4b}, -S(O)R^{4b}, -S(O)₂R^{4b}, -S(O)₂N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})S(O)₂R^{4b}, -C(R^{4a})=N(R^{4a}), and -C(R^{4a})=N(OR^{4a}), wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl may be optionally substituted with one or more R⁴⁰;

R^{4a} in each occurrence may be independently selected from H, C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence may be optionally and independently substituted with one or more R⁴⁰;

R^{4b} in each occurrence may be independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence may be optionally and independently substituted with one or more R⁴⁰;

R⁵ may be independently selected from halo, -CN, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{5a}, -SR^{5a}, -N(R^{5a})₂, -N(R^{5a})C(O)R^{5b}, -N(R^{5a})N(R^{5a})₂, -NO₂, -C(O)H, -C(O)R^{5b}, -C(O)₂R^{5a}, -C(O)N(R^{5a})₂, -OC(O)N(R^{5a})₂, -N(R^{5a})C(O)₂R^{5a}, -N(R^{6a})C(O)N(R^{5a})₂, -OC(O)R^{5b}, -S(O)R^{5b}, -S(O)₂R^{5b}, -S(O)₂N(R^{5a})₂, -N(R^{5a})S(O)₂R^{5b}, -C(R^{5a})=N(R^{5a}), and -C(R^{5a})=N(OR^{5a});

R^{5a} in each occurrence may be independently selected from H, C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{5b} in each occurrence may be independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R¹⁰ in each occurrence may be independently selected from halo, -CN, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10b}, -N(R^{10a})N(R^{10a})₂, -NO₂, -C(O)H, -C(O)R^{10b}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -OC(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)₂R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -OC(O)R^{10b}, -S(O)R^{10b}, -S(O)₂R^{10b}, -S(O)₂N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10b}, -C(R^{10a})=N(R^{10a}), and -C(R^{10a})=N(OR^{10a});

R^{10a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{10b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{20} in each occurrence may be independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20b}$, $-N(R^{20a})N(R^{20a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{20b}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)R^{20b}$, $-S(O)R^{20b}$, $-S(O)_2R^{20b}$, $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20b}$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$, and $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$;

R^{20a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{20b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{30} in each occurrence may be independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{30a}$, $-SR^{30a}$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30b}$, $-N(R^{30a})N(R^{30a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{30b}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)R^{30b}$, $-S(O)R^{30b}$, $-S(O)_2R^{30b}$, $-S(O)_2N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30b}$, $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$, and $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$;

R^{30a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{30b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{40} in each occurrence may be independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$, and $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

R^{40a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl; and

R^{40b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl.

In this specification the prefix C_{x-y} as used in terms such as C_{x-y} alkyl and the like (where x and y are integers) indicates the numerical range of carbon atoms that are present in the group; for example, C_{1-4} alkyl includes C_1 alkyl (methyl), C_2 alkyl (ethyl), C_3 alkyl (propyl and isopropyl) and C_4 alkyl (butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, and *t*-butyl).

Alkyl - As used herein the term “alkyl” refers to both straight and branched chain saturated hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms. References to individual alkyl groups such as “propyl” are specific for the straight chain version only and references to individual branched chain alkyl groups such as ‘isopropyl’ are specific for the branched chain version only.

Alkenyl - As used herein, the term “alkenyl” refers to both straight and branched chain hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms and containing at least one carbon-carbon double bond. For example, “ C_{2-6} alkenyl” includes, but is not limited to, groups such as C_{2-6} alkenyl, C_{2-4} alkenyl, ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, and 5-hexenyl.

Alkynyl - As used herein, the term “alkynyl” refers to both straight and branched chain hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms and containing at least one carbon-carbon triple bond. For example, “ C_{2-6} alkynyl” includes, but is not limited to, groups such as C_{2-6} alkynyl, C_{2-4} alkynyl, ethynyl, 2-propynyl, 2-methyl-2-propynyl, 3-butyne, 4-pentyne, and 5-hexynyl.

Halo - As used herein, the term “halo” refers to fluoro, chloro, bromo and iodo. In one aspect, “halo” may be fluoro, chloro, and bromo. In another aspect, “halo” may be fluoro and chloro.

Carbocyclyl - As used herein, the term “carbocyclyl” refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3 to 12 ring atoms, of which one or more $-CH_2-$ groups may be optionally replaced with a corresponding number of $-C(O)-$ groups. Illustrative examples of “carbocyclyl” include, but are not limited to, adamantyl, cyclopropyl,

31

cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, indanyl, naphthyl, oxocyclopentyl, 1-oxoindanyl, phenyl, and tetralinyl. In one aspect, "carbocyclyl" may be cyclopropyl.

3- to 5-Membered Carbocyclyl - In one aspect, "carbocyclyl" may be "3- to 5-membered carbocyclyl." The term "3- to 5-membered carbocyclyl" refers to a saturated or partially saturated monocyclic carbon ring containing 3 to 5 ring atoms, of which one or more -CH₂- groups may be optionally replaced with a corresponding number of -C(O)- groups. Illustrative examples of "3- to 5-membered carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, oxocyclopentyl, and cyclopentenyl. In one aspect, "3- to 5-membered carbocyclyl" may be cyclopropyl.

Heterocyclyl - As used herein, the term "heterocyclyl" refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4 to 12 ring atoms of which at least one ring atom is selected from nitrogen, sulfur, and oxygen, and which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, and of which a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-. Ring sulfur atoms may be optionally oxidized to form S-oxides. Ring nitrogen atoms may be optionally oxidized to form N-oxides. Illustrative examples of the term "heterocyclyl" include, but are not limited to, 1,3-benzodioxolyl, 3,5-dioxopiperidinyl, furanyl, imidazolyl, indolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl, oxazolyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxo-1,3-thiazolidinyl, piperazinyl, piperidyl, 2H-pyranyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, 4-pyridonyl, quinolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiomorpholino, thiophenyl, pyridinyl-N-oxidyl and quinolinyl-N-oxidyl.

5- or 6-Membered Heterocyclyl - In another aspect, "heterocyclyl" may be "5- or 6-membered heterocyclyl," which refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 ring atoms, of which at least one ring atom is selected from nitrogen, sulfur, and oxygen, and of which a -CH₂- group may be optionally replaced by a -C(O)- group. Unless otherwise specified, "5- or 6-membered heterocyclyl" groups may be carbon or nitrogen linked. Ring nitrogen atoms may be optionally oxidized to form an N-oxide. Ring sulfur atoms may be

32

optionally oxidized to form S-oxides. Illustrative examples of "5- or 6-membered heterocyclyl" include, but are not limited to, 3,5-dioxopiperidinyl, furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholino, oxazolyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxo-1,3-thiazolidinyl, piperazinyl, piperidyl, 2H-pyranyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, 4-pyridonyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiomorpholino, thiophenyl, pyridine-N-oxidyl.

6-Membered Heterocyclyl - In still another aspect, "heterocyclyl" and "5- or 6-membered heterocyclyl" may be "6-membered heterocyclyl," which refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated, monocyclic ring containing 6 ring atoms, of which at least one ring atom is selected from nitrogen, sulfur, and oxygen, and of which a -CH₂- group may be optionally replaced by a -C(O)- group. Unless otherwise specified, "6-membered heterocyclyl" groups may be carbon or nitrogen linked. Ring nitrogen atoms may be optionally oxidized to form an N-oxide. Ring sulfur atoms may be optionally oxidized to form S-oxides. Illustrative examples of "6-membered heterocyclyl" include, but are not limited to, 3,5-dioxopiperidinyl, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, 2H-pyranyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, and pyrimidinyl.

5-Membered Heterocyclyl - In a further aspect, "heterocyclyl" and "5- or 6-membered heterocyclyl" may be "5-membered heterocyclyl," which refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated, monocyclic ring containing 5 ring atoms, of which at least one ring atom is selected from nitrogen, sulfur, and oxygen, and of which a -CH₂- group may be optionally replaced by a -C(O)- group. Unless otherwise specified, "5-membered heterocyclyl" groups may be carbon or nitrogen linked. Ring nitrogen atoms may be optionally oxidized to form an N-oxide. Ring sulfur atoms may be optionally oxidized to form S-oxides. Illustrative examples of "5-membered heterocyclyl" include, but are not limited to, furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, and thiophenyl.

Where a particular R group (e.g. R^{1a}, R¹⁰, etc.) is present in a compound of Formula (I) more than once, it is intended that each selection for that R group is independent at each occurrence of any selection at any other occurrence. For example, the -N(R)₂ group is intended to encompass: 1)

those $-N(R)_2$ groups in which both R substituents are the same, such as those in which both R substituents are, for example, C_{1-6} alkyl; and 2) those $-N(R)_2$ groups in which each R substituent is different, such as those in which one R substituent is, for example, H, and the other R substituent is, for example, carbocyclyl.

Unless specifically stated, the bonding atom of a group may be any suitable atom of that group; for example, propyl includes prop-1-yl and prop-2-yl.

Effective Amount – As used herein, the phrase "effective amount" means an amount of a compound or composition which is sufficient enough to significantly and positively modify the symptoms and/or conditions to be treated (e.g., provide a positive clinical response). The effective amount of an active ingredient for use in a pharmaceutical composition will vary with the particular condition being treated, the severity of the condition, the duration of the treatment, the nature of concurrent therapy, the particular active ingredient(s) being employed, the particular pharmaceutically-acceptable excipient(s)/carrier(s) utilized, and like factors within the knowledge and expertise of the attending physician.

In particular, an effective amount of a compound of Formula (I) for use in the treatment of cancer is an amount sufficient to symptomatically relieve in a warm-blooded animal such as man, the symptoms of cancer and myeloproliferative diseases, to slow the progression of cancer and myeloproliferative diseases, or to reduce in patients with symptoms of cancer and myeloproliferative diseases the risk of getting worse.

Leaving Group – As used herein, the phrase "leaving group" is intended to refer to groups readily displaceable by a nucleophile such as an amine nucleophile, and alcohol nucleophile, or a thiol nucleophile. Examples of suitable leaving groups include halo, such as chloro and bromo; and sulfonyloxy groups, such as methanesulfonyloxy and toluene-4-sulfonyloxy.

Optionally substituted – As used herein, the phrase "optionally substituted," indicates that substitution is optional and therefore it is possible for the designated group to be either substituted or unsubstituted. In the event a substitution is desired, any number of hydrogens on

the designated group may be replaced with a selection from the indicated substituents, provided that the normal valency of the atoms on a particular substituent is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound.

One or More - In one aspect, when a particular group is designated as being optionally substituted with "one or more" substituents, the particular may be unsubstituted. In another aspect, the particular group may bear one substituent. In another aspect, the particular substituent may bear two substituents. In still another aspect, the particular group may bear three substituents. In yet another aspect, the particular group may bear four substituents. In a further aspect, the particular group may bear one or two substituents. In still a further aspect, the particular group may be unsubstituted, or may bear one or two substituents.

Pharmaceutically Acceptable - As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Protecting Group - As used herein, the term "protecting group" is intended to refer to those groups used to prevent selected reactive groups (such as carboxy, amino, hydroxy, and mercapto groups) from undergoing undesired reactions.

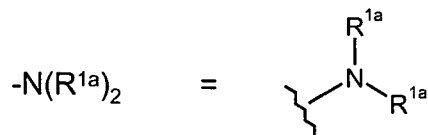
Illustrative examples of suitable protecting groups for a hydroxy group include, but are not limited to, an acyl group; alkanoyl groups such as acetyl; aroyl groups, such as benzoyl; silyl groups, such as trimethylsilyl; and arylmethyl groups, such as benzyl. The deprotection conditions for the above hydroxy 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 a silyl group such as trimethylsilyl may be removed, for example, by fluoride or by aqueous acid; or an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as

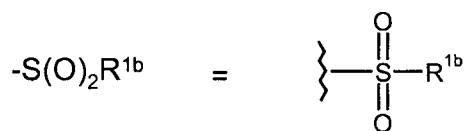
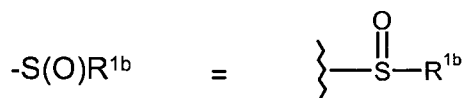
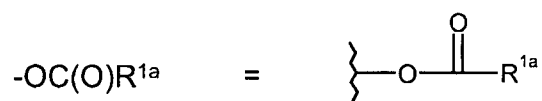
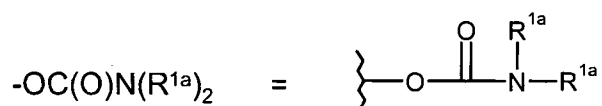
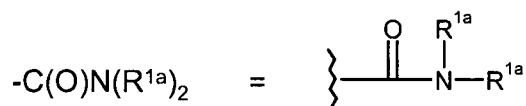
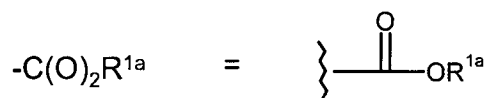
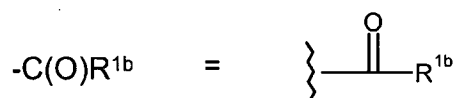
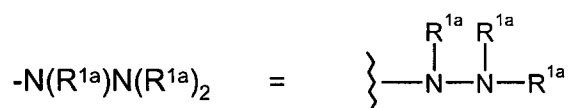
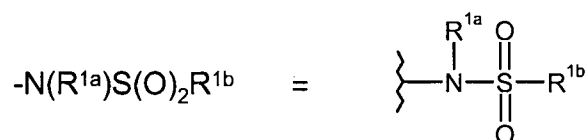
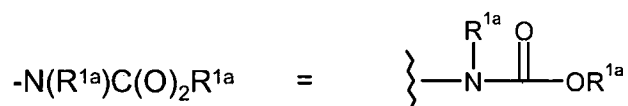
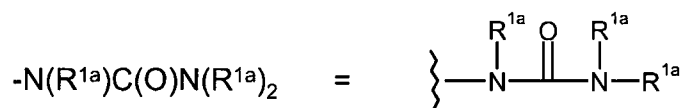
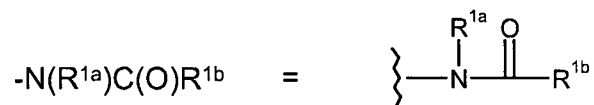
palladium-on-carbon.

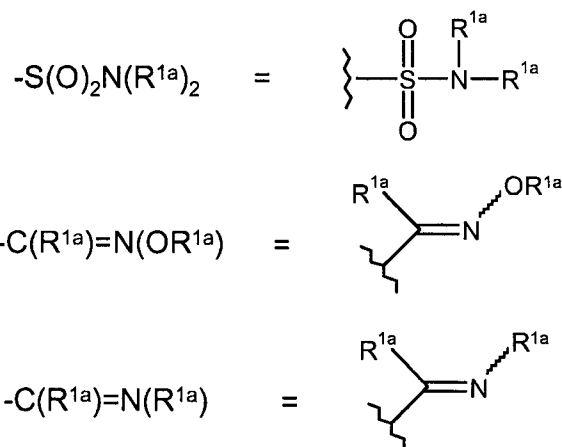
Illustrative examples of suitable protecting groups for an amino group include, but are not limited to, acyl groups; alkanoyl groups such as acetyl; alkoxycarbonyl groups, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and *t*-butoxycarbonyl; arylmethoxycarbonyl groups, such as benzyloxycarbonyl; and aroyl groups, such as benzoyl. The deprotection conditions for the above amino 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 such as hydrochloric, sulfuric, 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 trichloride). 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 2-hydroxyethylamine, or with hydrazine. Another suitable protecting group for an amine is, for example, a cyclic ether such as tetrahydrofuran, which may be removed by treatment with a suitable acid such as trifluoroacetic acid.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art, or they may be removed during a later reaction step or work-up.

With reference to substituent R^1 for illustrative purposes, the following substituent definitions have the indicated meanings:







The compounds discussed herein in many instances were named and/or checked with ACD/Name by ACD/Labs®.

Compounds of Formula (I) may form stable pharmaceutically acceptable acid or base salts, and in such cases administration of a compound as a salt may be appropriate. Examples of 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-hydroxyethyl-sulfonate, 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. Examples of 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 and 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 such as dimethyl, diethyl, dibutyl; diamyl sulfates; long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl halides; arylalkyl halides such as benzyl bromide and others.

Non-toxic physiologically-acceptable salts are preferred, although other salts may be 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.

Some compounds of Formula (I) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (E- and Z- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers. The invention further relates to any and all tautomeric forms of the compounds of Formula (I).

It is also to be understood that certain compounds of 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.

Additional embodiments of the invention are as follows. These additional embodiments relate to compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof. Such specific substituents may be used, where appropriate, with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

Q

In one aspect, **Q** may be selected from N and C(R³); and R³ may be selected from H and halo.

In another aspect, **Q** may be N.

In still another aspect, **Q** may be C(R³); and R³ may be selected from H and halo.

In still another aspect, **Q** may be $C(R^3)$; and R^3 may be halo.

In still another aspect, **Q** may be $C(R^3)$; and R^3 may be selected from H, fluoro, and chloro.

In still another aspect, **Q** may be $C(R^3)$; and R^3 may be H.

In still another aspect, **Q** may be $C(R^3)$; and R^3 may be fluoro.

In yet another aspect, **Q** may be $C(R^3)$; and R^3 may be chloro.

D

In one aspect, **D** may be selected from N.

In another aspect, **D** may be selected from CH.

R¹

R¹ may be selected from H, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, 5-membered heterocyclyl, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})C(O)R^{1b}$, $-N(R^{1a})N(R^{1a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)_2R^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})_2$, $-OC(O)N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$, $-N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$, $-OC(O)R^{1b}$, $-S(O)R^{1b}$, $-S(O)_2R^{1b}$, $-S(O)_2N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})S(O)_2R^{1b}$, $-C(R^{1a})=N(R^{1a})$, and $-C(R^{1a})=N(OR^{1a})$;

R^{1a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl;

R^{1b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl.

In one aspect, R^1 may be selected from C_{1-6} alkyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and $-OR^{1a}$; and R^{1a} may be C_{1-6} alkyl.

In another aspect, R^1 may be C_{1-6} alkyl.

In still another aspect, R^1 may be 3- to 5-membered carbocyclyl.

In yet another aspect, R^1 may be $-OR^{1a}$; and R^{1a} may be C_{1-6} alkyl.

In a further aspect, R^1 may be selected from methyl, cyclopropyl, isopropoxy, and ethoxy.

In still a further aspect, R^1 may be methyl.

In yet a further aspect, R^1 may be cyclopropyl.

In one aspect, R^1 may be isopropoxy.

In another aspect, R^1 may be ethoxy.

R^2

In one aspect, R^2 may be selected from H, halo, $-CN$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$, and $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$;

R^{2a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl; and

R^{2b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl.

In one aspect, R^2 may be selected from H, heterocyclyl, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(O)R^{2b}$; R^{2a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, and heterocyclyl; and R^{2b} may be heterocyclyl.

In one aspect, R^2 may be H.

In another aspect, R^2 may be heterocyclyl.

In yet another aspect, R^2 may be $-OR^{2a}$; and R^{2a} may be selected from C_{1-6} alkyl.

In yet another aspect, R^2 may be $-N(R^{2a})_2$; and R^{2a} in each occurrence may be independently selected from H and heterocyclyl.

In still another aspect, R^2 may be $-C(O)R^{2b}$; and R^{2b} may be heterocyclyl.

In yet another aspect, R^2 may be selected from H, methoxy, morpholin-4-yl, 2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl, and tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino.

In a further aspect, R^2 may be methoxy.

In still a further aspect, R^2 may be morpholin-4-yl.

In yet a further aspect, R^2 may be 2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl.

In one aspect, R^2 may be tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino.

R^4

In one aspect, R^4 may be selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl may be optionally substituted with one or more R^{40} ;

R^{40} in each occurrence may be independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$, and $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

R^{40a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl; and

R^{40b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl.

In one aspect, R^4 may be selected from C_{1-6} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted with one or more R^{40} ;

R^{40} may be $-OR^{40a}$; and

R^{40a} may be H.

In another aspect, R^4 may be selected from methyl, ethyl, and hydroxymethyl.

In still another aspect, R^4 may be methyl.

In yet another aspect, R^4 may be ethyl.

In one aspect, R^4 may be hydroxymethyl.

R^5

In one aspect, R^5 may be halo.

In another aspect, R^5 may be fluoro.

Q , D , R^1 , R^2 , R^4 , and R^5

In one aspect, Q may be selected from N and $C(R^3)$;

D may be selected from N and CH;

R^2 may be selected from H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$, and $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$;

R^{2a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{2b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^3 may be selected from H and halo;

R^4 may be selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl may be optionally substituted with one or more R^{40} ;

R^{40} in each occurrence may be independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$, and $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

R^{40a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{40b} in each occurrence may be independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl; and

R^5 may be halo.

In another aspect, Q may be selected from N and $C(R^3)$;

D may be selected from N and CH;

R^1 may be selected from C_{1-6} alkyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and $-OR^{1a}$;

R^{1a} may be C_{1-6} alkyl;

R^2 may be selected from H, heterocyclyl, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(O)R^{2b}$;

R^{2a} in each occurrence may be independently selected from H, C_{1-6} alkyl, and heterocyclyl;

R^{2b} may be heterocyclyl;

R^3 may be selected from H and halo;

R^4 may be C_{1-6} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted with one or more R^{40} ;

R^5 may be halo;

R^{40} may be $-OR^{40a}$; and

R^{40a} may be H.

In still another aspect, **Q** may be selected from N and $C(R^3)$;

D may be selected from N and CH;

R^1 may be selected from methyl, cyclopropyl, isopropoxy, and ethoxy;

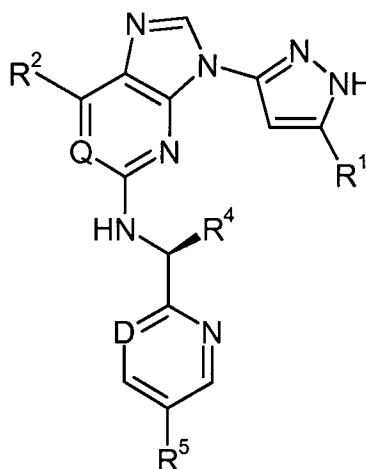
R^2 may be selected from H, methoxy, morpholin-4-yl, 2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl, and tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino;

R^3 may be selected from H, fluoro, and chloro;

R^4 may be selected from methyl, ethyl, and hydroxymethyl; and

R^5 may be fluoro.

In yet another aspect the compound of Formula (I) may be a compound of Formula (Ia):



Formula (Ia)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein **Q**, **D**, R^1 , R^2 , R^4 , and R^5 are as defined hereinabove.

In one aspect of the present invention, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as illustrated by the Examples, each of which provides a further independent aspect of the invention.

Utility

JAK2

The compounds of Formula (I) have utility for the treatment of myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome and cancer by inhibiting the tyrosine kinases, particularly the JAK family and more particularly JAK2. Methods of treatment target tyrosine kinase activity, particularly the JAK family activity and more particularly JAK2 activity, which is involved in a variety of myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome and cancer related processes. Thus, inhibitors of tyrosine kinase, particularly the JAK family and more particularly JAK2, are expected to be active against myeloproliferative disorders such as chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myeloid metaplasia with myelofibrosis, idiopathic myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and hypereosinophilic syndrome, myelodysplastic syndromes and neoplastic disease such as carcinoma of the breast, ovary, lung, colon, prostate or other tissues, as well as leukemias, myelomas and lymphomas, tumors of the central and peripheral nervous system, and other tumor types such as melanoma, fibrosarcoma and osteosarcoma. Tyrosine kinase inhibitors, particularly the JAK family inhibitors and more particularly JAK2 inhibitors are also expected to be useful for the treatment other proliferative diseases including but not limited to autoimmune, inflammatory, neurological, and cardiovascular diseases.

The compounds of Formula (I) have been shown to inhibit tyrosine kinases, particularly the JAK family and more particularly JAK2, as determined by the JAK2 Assay described herein.

The compounds of Formula (I) should also be useful as standards and reagents in determining the ability of a potential pharmaceutical to inhibit tyrosine kinases, particularly the JAK family and more particularly JAK2. These would be provided in commercial kits comprising a compound of this invention.

JAK2 kinase activity was determined by measuring the kinase's ability to phosphorylate synthetic tyrosine residues within a generic polypeptide substrate using an Amplified Luminescent Proximity Assay (Alphascreen) technology (PerkinElmer, 549 Albany Street,

Boston, MA).

To measure JAK2 kinase activity, a commercially available purified enzyme may be used. The enzyme may be a C-terminal His6-tagged, recombinant, human JAK2, amino acids 808-end, (Genbank Accession number NM 004972) expressed by baculovirus in Sf21 cells (Upstate Biotechnology MA). After incubation of the kinase with a biotinylated substrate and adenosine triphosphate (ATP) for 60 minutes at room temperature, the kinase reaction may be stopped by the addition of 30 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The reaction may be performed in 384 well microtitre plates and the reaction products may be detected with the addition of streptavidin coated Donor Beads and phosphotyrosine-specific antibodies coated Acceptor Beads using the EnVision Multilabel Plate Reader after an overnight incubation at room temperature.

Peptide substrate	TYK2 (Tyr 1054/1055 biotinylated peptide) Cell Signalling Technology #2200B. 402µM stock.
ATP Km	15 µM
Assay conditions	150pM JAK2 enzyme, 15µM ATP, 80nM Tyk2, 10mM MgCl ₂ , 50mM Hepes buffer pH 7.5, 1mM DTT, 0.025% DTT.
Incubation	60 minutes, room temperature
Termination/Detection conditions	6.3mM HEPES, 30 mM EDTA, 525 µg/ml BSA, 40 mM NaCl, 0.007% Triton® X-100, 12 ng/ml of Donor Beads, 12 ng/ml of Acceptor Beads
Detection incubation	overnight, room temperature
Fluometer settings	Excitation = 680 nm Emission = 570 nm Excitation Time = 180 ms Total Measurement Time=550 ms

Although the pharmacological properties of the compounds of Formula (I) vary with structural change, it is believed that in general, activity possessed by compounds of Formula (I) may be demonstrated at IC₅₀ concentrations (concentrations to achieve 50% inhibition) or doses at a level below 10 µM.

When tested in the above in-vitro assay the JAK inhibitory activity of the following example was measured at the following IC₅₀.

Ex	IC ₅₀ (μM)
17	0.003

TRK

The compounds of Formula (I) 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, tumors of the central and peripheral nervous system, and other tumor 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.

In addition, the compounds of the invention are expected to be of value in the treatment or prophylaxis of cancers selected with up regulated or constitutively activated Trk kinases, including but not limited to, oncogenic rearrangements leading to ETV6-TrkC fusions, TRP-TrkA fusions proteins, AML-ETO (t8;21), autocrine or paracrine signalling leading to elevated serum levels of NGF, BDNF, neurotrophins or tumors with constitutively active Trk associated with disease aggressiveness, tumor growth and proliferation or survival signalling.

Compounds of the present invention have been shown to inhibit tyrosine kinases, particularly the Trks and more particularly Trk A and B, as determined by the Trk A Assay described herein. Compounds provided by this invention should also be useful as standards and reagents in

48

determining the ability of a potential pharmaceutical to inhibit tyrosine kinases, particularly the Trks and more particularly Trk A and B. These would be provided in commercial kits comprising a compound of this invention.

Trk A kinase activity was determined by measuring the kinase's ability to phosphorylate synthetic tyrosine residues within a generic polypeptide substrate using an Amplified Luminescent Proximity Assay (Alphascreen) technology (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

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

Peptide substrate	PolyEY-biotin (PGT-bio.)
ATP Km	70 µM
Assay conditions	0.838 ng/ml Trk A, 9 mM HEPES, 45 µg/ml BSA, 10 mM MnCl ₂ , 5 nM PGT-bio, 0.01% Triton® X-100, 70 µM ATP
Incubation	20 minutes, room temperature
Termination/Detection conditions	6.3mM HEPES, 30 mM EDTA, 525 µg/ml BSA, 40 mM NaCl, 0.007%Triton® X-100, 12 ng/ml of Donor Beads, 12 ng/ml of Acceptor Beads
Detection incubation	overnight, room temperature
Fluometer settings	Excitation = 680 nm Emission = 570 nm Excitation Time = 180 ms Total Measurement Time=550 ms

Although the pharmacological properties of the compounds of Formula (I) vary with structural change, it is believed that in general, activity possessed by compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, may be demonstrated at IC₅₀ concentrations (concentrations to achieve 50% inhibition) or doses at a level below 10 μM.

When tested in an assay based on the in-vivo assay described above, the Trk inhibitory activity of the following examples were measured at the following IC₅₀s.

Ex	IC ₅₀ (μM)
1	0.003
2	0.003
3	0.003
4	0.012
5	0.005
6	0.003
7	0.003
8	0.003
9	0.003
10	0.003
11	0.003
12	0.003
13	0.006
14	0.004
15	3.809
16	0.061
17	0.014
18	0.311
19	7.250
20	0.475



21	0.096
22	0.773
23	0.003

Thus, in one aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

In another aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome, and cancer, in a warm-blooded animal such as man.

In still another aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome and cancers (solid and hematologic tumors), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acromegaly, acute and chronic inflammation, bone diseases, and ocular diseases with retinal vessel proliferation, in a warm-blooded animal such as man.

In yet another aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for treating chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myeloid metaplasia with myelofibrosis, idiopathic myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and hypereosinophilic syndrome, myelodysplastic syndromes and cancers selected from oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewings sarcoma, neuroblastoma, Kaposi's 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, mesothelioma, renal cancer, lymphoma and

leukaemia, in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for treating inflammatory disorders, including such conditions as: allergies, including allergic rhinitis/sinusitis, skin allergies (urticaria/hives, angioedema, atopic dermatitis), food allergies, drug allergies, insect allergies, and rare allergic disorders such as mastocytosis; asthma; Arthritis, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and spondyloarthropathies; Autoimmune conditions, including systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis, inflammatory neuropathies (Guillain Barré, inflammatory polyneuropathies), Crohn's disease, ulcerative colitis, vasculitis (Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa), and rare disorders such as polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, Sjogren's syndrome, Bechet's disease, Churg-Strauss syndrome, and Takayasu's arteritis; cardiovascular inflammation; gastrointestinal inflammation; infection and immunity; leukocyte biology and immunology; neuroinflammatory disorders; and transplantation.

In a further aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for treating persistent pain states, including neuropathic pain, and pain associated with inflammation.

In a further aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the production of an anti-proliferative effect, in a warm-blooded animal such as man.

In still a further aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the production of a JAK inhibitory effect.

In yet a further a further aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the production of a TRK inhibitory effect.

In one aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

In another aspect, there is provided a method of treating myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome, and cancer, in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In still another aspect, there is provided a method of treating myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome, and cancers (solid and hematologic tumors), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acromegaly, acute and chronic inflammation, bone diseases, and ocular diseases with retinal vessel proliferation, in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another aspect, there is provided a method of treating chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myeloid metaplasia with myelofibrosis, idiopathic myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and hypereosinophilic syndrome, myelodysplastic syndromes and cancers selected from oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewings sarcoma, neuroblastoma, Kaposi's 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, mesothelioma, renal cancer, lymphoma and leukaemia, in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect, there is provided the a method of treating inflammatory disorders, including such conditions as: allergies, including allergic rhinitis/sinusitis, skin allergies (urticaria/hives,



angioedema, atopic dermatitis), food allergies, drug allergies, insect allergies, and rare allergic disorders such as mastocytosis; asthma; Arthritis, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and spondyloarthropathies; Autoimmune conditions, including systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis, inflammatory neuropathies (Guillain Barré, inflammatory polyneuropathies), Crohn's disease, ulcerative colitis, vasculitis (Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa), and rare disorders such as polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, Sjogren's syndrome, Bechet's disease, Churg-Strauss syndrome, and Takayasu's arteritis; cardiovascular inflammation; gastrointestinal inflammation; infection and immunity; leukocyte biology and immunology; neuroinflammatory disorders; and transplantation, in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In still a further aspect, there is provided the a method of treating persistent pain states, including neuropathic pain, and pain associated with inflammation, said method comprising administering to said animal an effective amount of compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet a further aspect, there is provided a method for producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one aspect, there is provided a method for producing a JAK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, there is provided a method for producing a TRK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In still another aspect, there is provided a method for treating cancer in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a

SH

compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome, and cancer, in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndrome, and cancers (solid and hematologic tumors), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acromegaly, acute and chronic inflammation, bone diseases, and ocular diseases with retinal vessel proliferation, in a warm-blooded animal such as man.

In still a further aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treating chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myeloid metaplasia with myelofibrosis, idiopathic myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and hypereosinophilic syndrome, myelodysplastic syndromes and cancers selected from oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewings sarcoma, neuroblastoma, Kaposi's 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, mesothelioma, renal cancer, lymphoma and leukaemia, in a warm-blooded animal such as man.

In yet a further aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-proliferative effect, in a warm-blooded animal such as man.

In one aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of a JAK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.



In another aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of a TRK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

In still another aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer in a warm-blooded animal such as man.

In yet another aspect, where reference is made to the Trk inhibitory effect, this may particularly refer to a Trk A inhibitory effect.

In a further aspect, where reference is made to the Trk inhibitory effect, this may particularly refer to a Trk B inhibitory effect.

In still a further aspect, where reference is made to the treatment (or prophylaxis) of cancer, it may particularly refer to the treatment (or prophylaxis) of mesoblastic nephroma, mesothelioma, acute myeloblastic leukemia, acute lymphocytic leukemia, multiple myeloma, oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewings sarcoma, neuroblastoma, Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, breast cancer including secretory breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer including hormone refractory prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC), and small cell lung cancer (SCLC), gastric cancer, head and neck cancer, renal cancer, lymphoma, thyroid cancer including papillary thyroid cancer, mesothelioma, leukaemia, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, fibrosarcoma including congenital fibrosarcoma and osteosarcoma. More particularly it refers to prostate cancer. In addition, more particularly it refers to SCLC, NSCLC, colorectal cancer, ovarian cancer and / or breast cancer. In a further aspect it may refer to hormone refractory prostate cancer.

In yet a further aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

5b

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

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

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate; granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl *p*-hydroxybenzoate; and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

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

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form or in the

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

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

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral



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

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

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

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

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

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 4 g of active agent compounded with an

appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. Accordingly, the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

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-tumor 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); antitumor 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); and proteasome inhibitors (for example, bortezomib [Velcade[®]]); and the agent anegrilide [Agrylin[®]]; and the agent alpha-interferon;



- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example, tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example, fulvestrant), antiandrogens (for example, bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example, goserelin, leuporelin and buserelin), progestogens (for example, megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example, as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;
- (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-erb2 antibody trastuzumab [HerceptinTM] and the anti-erb1 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, for example inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and for example inhibitors of mitogen activated protein kinase (MEK1/2) and for example inhibitors of protein kinase B (PKB/Akt), for example inhibitors of Src tyrosine kinase family and/or Abelson (Abl) tyrosine kinase family such as AZD0530 and dasatinib (BMS-354825) and imatinib mesylate (GleevecTM); and any agents that modify STAT signalling;
- (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 [AvastinTM], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and

b1

compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin);

- (vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 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;
- (ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumor 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 tumor cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies and approaches using the immunomodulatory drugs thalidomide and lenalidomide [Revlimid[®]]; and
- (x) other treatment regimes including: dexamethasone, proteasome inhibitors (including bortezomib), isotretinoin (13-cis retinoic acid), thalidomide, revemid, Rituxamab, ALIMTA, Cephalon's kinase inhibitors CEP-701 and CEP-2563, anti-Trk or anti-NGF monoclonal antibodies, targeted radiation therapy with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG), anti-G(D2) monoclonal antibody therapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) following chemotherapy.

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.

In addition to its use in therapeutic medicine, compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardization of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of JAK2 in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In any of the above-mentioned pharmaceutical composition, process, method, use, medicament, and manufacturing features of the instant invention, any of the alternate embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

In one aspect, the inhibition of JAK activity particularly refers to the inhibition of JAK2 activity.

Process

If not commercially available, the necessary starting materials for the procedures such as those described herein may be made by procedures which are selected from standard organic chemical techniques, techniques which are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques which are analogous to the Examples, Procedures, and Schemes, described herein.

It is noted that many of the starting materials for synthetic methods as described herein are commercially available and/or widely reported in the scientific literature, or could be made from commercially available compounds using adaptations of processes reported in the scientific literature. The reader is further referred to *Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, by Jerry March and Michael Smith, published by John Wiley & Sons **2001**, for general guidance on reaction conditions and reagents.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in compounds. The instances where protection is necessary or desirable are known to those skilled in the art, as are suitable methods for such protection. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for



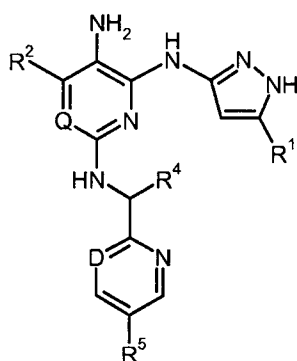
illustration see T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, published by John Wiley and Sons, 1991).

Compounds of Formula (I) may be prepared in a variety of ways. The Schemes and Processes shown below illustrate some methods for synthesizing compounds of Formula (I) and intermediates which may be used for the synthesis of compounds of Formula (I) (wherein Q, D, R¹, R², R⁴, and R⁵, unless otherwise defined, are as defined hereinabove). Where a particular solvent or reagent is shown in a Scheme or Process, or referred to in the accompanying text, it is to be understood that the chemist of ordinary skill in the art will be able to modify that solvent or reagent as necessary. The Schemes and Processes are not intended to present an exhaustive list of methods for preparing the compounds of Formula (I); rather, additional techniques of which the skilled chemist is aware may be also be used for the compounds' synthesis. The claims are not intended to be limited to the structures shown in the Processes and Schemes.

The skilled chemist will be able to use and adapt the information contained and referenced within the above references, and accompanying examples therein and also the Examples, Procedures, and Schemes herein, to obtain necessary starting materials and products.

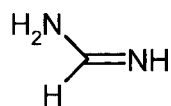
In one aspect, compounds of Formula (I) may be prepared by:

1) Process A - reacting a compound of Formula (A):



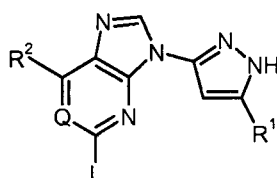
Formula (A);

with a compound of Formula (B):



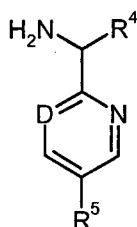
Formula (B);

2) Process B – reacting a compound of Formula (C):



Formula (C)

with a compound of Formula (D):



Formula (D)

and thereafter if appropriate:

- i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);
- ii) removing any protecting groups; and/or
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt,

wherein

L in each occurrence may be the same or different, and is a leaving group, as discussed hereinabove; and

PG in each occurrence may be the same or different, and is a protecting group, as discussed hereinabove.

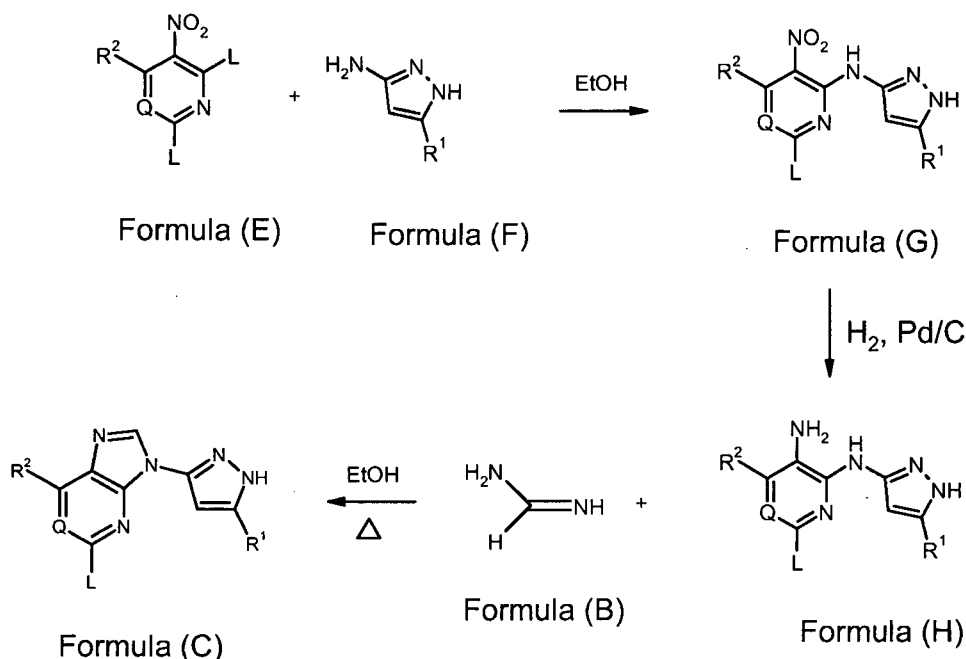


Process A - Examples of compounds of Formula (B) include formamidine acetate. Other compounds which advantageously may be used in place of the compounds of Formula (B) include orthoesters such as triethyl orthoformate and triethyl orthoacetate.

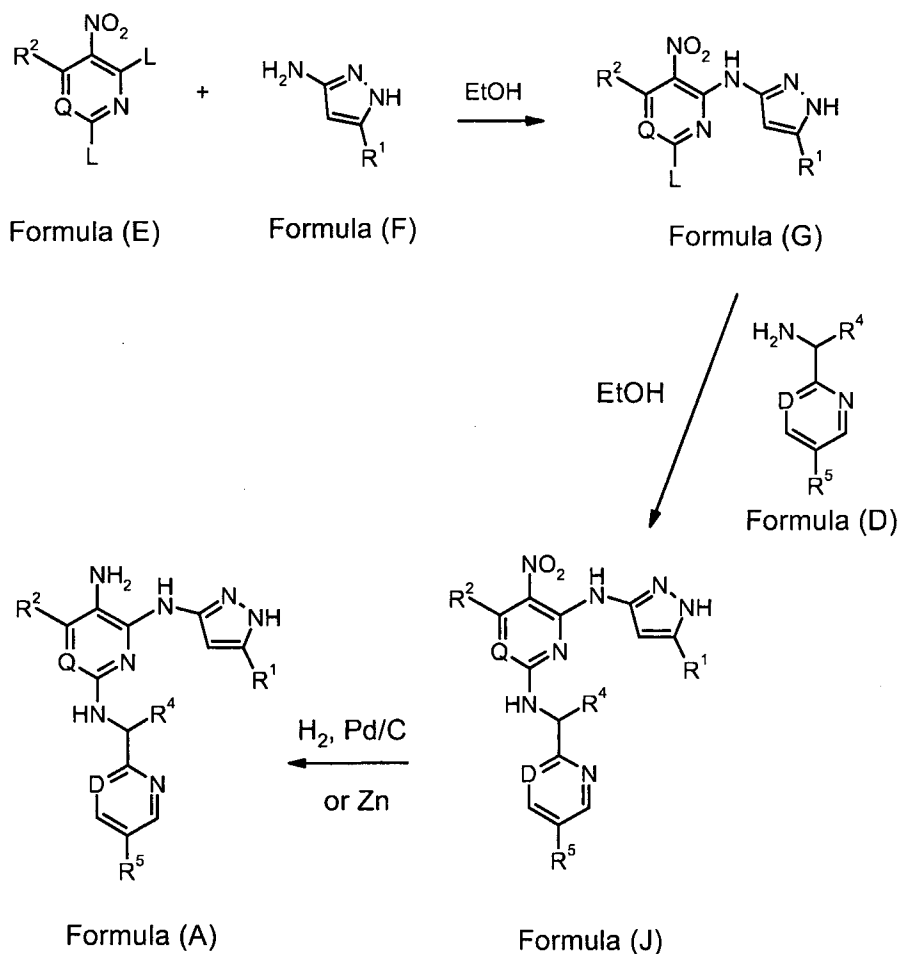
Process B - Compounds of Formula (C) and Formula (D) may be reacted together under standard nucleophilic addition reaction conditions. For example, such a reaction may be performed in the presence of a suitable base such as potassium carbonate and a suitable solvent such as DMF and at a temperature range from about 25°C to about 100°C.

In another aspect, compounds of Formula (A) and compounds of Formula (B) may be reacted together 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), with a suitable base. Examples of suitable bases include inorganic bases such as cesium carbonate, and organic bases such as potassium *t*-butoxide. Such a reaction may be advantageously occur in the presence of palladium acetate. Solvents suitable for such a reaction include aromatic solvents such as toluene, benzene, or xylene.

Compounds of Formula (C) may be prepared according to Scheme 1:



Compounds of Formula (A) may be prepared according to Scheme 2:



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 magnesium sulfate unless other wise stated; 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 (LCMS) 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 unless otherwise stated;
- (viii) chemical symbols have their usual meanings;
- (ix) solvent ratio was given in volume : volume (v/v) terms.
- (x) "ISCO" refers to normal phase flash column chromatography using pre-packed silica gel cartridges (12 g, 40 g etc.) used according to the manufacturers instruction obtained from ISCO, Inc, 4700 Superior Street Lincoln, NE, USA.
- (xi) "Biotage" refers to normal phase flash column chromatography using pre-packed silica gel cartridges (12g, 40g, 80 g etc.) used according to the manufacturers instruction obtained from Biotage Inc, 1725 Discovery Drive Charlottesville, Virginia 22911, USA.
- (xii) "Gilson" refers to a YMC-AQC18 reverse phase HPLC Column with dimension 20 mm/100 and 50 mm/250 in H₂O/MeCN with 0.1% TFA as mobile phase unless otherwise stated and used according to the manufacturers instruction obtained from Gilson, Inc. 3000 Parmenter Street, Middleton, WI 53562-0027, U.S.A.
- (xiii) Parr Hydrogenator or Parr shaker type hydrogenators are systems for treating chemicals with hydrogen in the presence of a catalyst at pressures up to 5 atmospheres (60 psi) and temperatures to 80 °C.
- (xiv) the following abbreviations have been used:

DCM	dichloromethane;
HPLC	high-performance liquid chromatography; and

DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropylethylamine.
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide;
THF	tetrahydrofuran;
DMAP	4-dimethylaminopyridine;
DMSO	dimethylsulphoxide;
EtOAc	ethyl acetate;
Et ₂ O	diethyl ether;
Boc ₂ O	<i>t</i> -butyloxycarbonyl anhydride;
GC	Gas Chromatography;
MTBE	methyl <i>t</i> -butyl ether;
DMAC	<i>N,N</i> -dimethyl acetamide;
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0);
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone;
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene;
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butyllithium;
MeOH	methanol;
EtOH	ethanol;
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -butanol;
Oxone®	potassium peroxomonosulfate;
HATU	O-(7-Azabenzotriazole-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate

Intermediate 1

5-Fluoropyridine-2-carbonitrile

2-Bromo-5-fluoropyridine (93.0 g, 528 mmol), Zn dust (8.29 g, 127 mmol), zinc cyanide (40.3 g, 343 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (11.7 g, 21.1 mmol) and Pd₂dba₃ (9.68 g, 10.6 mmol) in anhydrous DMAc (300 ml) was heated at 95 °C for 3 hours. After cooled to room temperature, brine (100 ml) and ether (500 ml) was added. The solid formed was removed by filtration and washed with ether (300 ml). The organic layer was separated, washed with brine (200 ml) and dried over sodium sulfate, and concentrated. After removal of solvent, the resulted residue was purified by column chromatography (hexane-DCM = 1:1) to give the title compound

BA

as a white solid (49 g, 72%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 8.21 (dd, $J = 4.4$ and 8.8 Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 2.8$ and 8.8 Hz, 1 H).

Intermediate 2

***N*-(1-(5-Fluoropyridin-2-yl)vinyl)acetamide**

A solution of MeMgBr (170.3 ml, 510.98 mmol) in ether was diluted with 170 ml of anhydrous THF and cooled to 0 °C. 5-fluoropyridine-2-carbonitrile (**Intermediate 1**, 53.6 g, 425.82 mmol) in THF (170 ml) was added dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 30 minutes, then diluted with dichloromethane (170 ml). Acetic anhydride (48.3 ml, 510.98 mmol) in dichloromethane (100 ml) was added dropwise at 0 °C. After addition, the reaction was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 8 hours. Saturated sodium bicarbonate solution (50 ml) was added and extracted with EtOAc (2 x 200 ml). The combined organic was dried over sodium sulfate. After removal of solvent, the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 2.5 : 1) to give the title compound as a white solid (26.6 g, 35%). ^1H NMR (400 MHz) δ 9.37 (s, 1 H), 8.57 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 2.08 (s, 3 H). MS: Calculated: 180; Found: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181.

Intermediate 3

***(S)*-N-(1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl)acetamide**

To a solution of *N*-(1-(5-fluoropyridin-2-yl)vinyl)acetamide (**Intermediate 2**, 11.0 g, 61.1 mmol) in MeOH (120 ml) under N_2 was added (+)-1,2-bis((2S, 5S)-2,5-diethylphospholano)benzene (cyclooctadiene)rhodium(I)trifluoromethanesulfonate (0.441 g, 0.611 mmol). The solution was transferred to a high pressure bomb and charged 150 psi H_2 . The reaction stirred at room temperature and maintained inside pressure between 120-150 psi for 7 hours. The solvent was removed and the resulted residue was purified by column chromatography (EtOAc) to give the title compound as a white solid (9.8 g, 88%). ^1H NMR (400 MHz) δ 8.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (m, 1 H), 7.39 (dd, $J = 4.4$ and 8.8 Hz, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H). MS: Calculated.: 182; Found: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 183. Enantiomeric excess determined by HPLC (Chiralpak IA; 70:30 CO_2/MeOH), 95.3% ee.

Intermediate 4***tert*-Butyl [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]carbamate**

A solution of (S)-*N*-(1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl)acetamide (**Intermediate 3**, 11.0 g, 60.37 mmol), DMAP (1.48 g, 12.07 mmol) and Boc₂O (26.35 g, 120.7 mmol) in THF (100 ml) was stirred at 50 °C for 20 hours. After cooled to room temperature, lithium hydroxide monohydrate (5.19 g, 123.8 mmol) and water (100 ml) were added. The reaction was stirred at room temperature for 5 hours and diluted with ether (200 ml). The organic layer was separated, washed with brine (100 ml), and dried over sodium sulfate. After removal of solvent, the resulted residue was purified by column chromatography (Hexane-EtOAc = 5: 1) to give the title compound as a pale yellow oil (13.6 g, 94%). ¹H NMR (400 MHz) δ 8.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.35-7.41 (m, 2 H), 4.67 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS: Calculated.: 240; Found: [M+H]⁺ 241.

Intermediate 5**[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride**

To a solution of *tert*-Butyl [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]carbamate (**Intermediate 4**, 12.8 g, 53.3 mmol) in dichloromethane (100 ml) was added HCl/dioxane solution (107 ml, 4 N, 428 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was removed and 50 ml of saturated sodium bicarbonate was added. The resulting aqueous solution was extracted with ether (6 x 400 ml), dried over sodium sulfate and concentrated to give the title compound (7.30 g, 98%) as pale yellow oil. ¹H NMR (400 MHz) δ 8.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.01 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.94 (b, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS: Calcd.: 140; Found: [M+H]⁺ 141.

Intermediate 6**5-Isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-amine**

The title compound may be prepared via the following procedure: To a suspension of 3-amino-5-hydroxypyrazole (0.50 mol) in CH₂Cl₂ is added triphenylphosphine (0.59 mol) and the resulting mixture is cooled to 0°C. Diisopropyl azodicarboxylate (0.59 mol) is added drop-wise over a period of 35 minutes (the temperature of the reaction mixture is kept below 2°C) to give a suspension. The reaction mixture is then held at 0°C for 1 hour. A precipitate may be observed

after 30 minutes of the reaction. Isopropyl alcohol (1.25 mol) is then added drop-wise over a period of 30 minutes at 0°C as the slurry thins considerably to give a suspension. The reaction mixture is then held at 0°C for 1 hour. The reaction mixture is warmed slowly to ambient temperature and is then held at ambient temperature overnight. The reaction mixture is filtered to remove undissolved solids. The filtrate is dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to give an oil. Purification by column chromatography (5%→10% MeOH in CH₂Cl₂) affords the title compound. (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.3 (br s, 1 H), 4.84 (br s, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 1.20 (m, 6 H).

Intermediate 7

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

A mixture of 2,6-dichloro-3-nitropyridine (0.5 g) and 5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (**Intermediate 6**, 0.35 g) in acetonitrile (10 mL) with triethylamine (2 mL) was stirred at room temperature for 24 hours. The resulting mixture was concentrated, and the resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to afford 0.45 g desired product. MS (electrospray): 298 (M+1) for C₁₁H₁₂ClN₅O₃.

Intermediate 8

***N*⁶-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*²-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine**

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 7**, 0.8 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**, 0.4 g) in *n*-BuOH (10 mL) with diisopropylethylamine (2 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.6 g of desired product. MS (electrospray): 402 (M+1) for C₁₈H₂₀FN₇O₃. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.3 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H) 8.80 (m, 1 H) 8.50 (m, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 7.80 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 6.20 (d, 1 H) 5.80 (m, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 1.50(d, 3 H) 1.20 (d, 6 H).

Intermediate 9**6-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine**

A mixture of 2,6-dichloro-3-nitropyridine (5 g) and 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine (5 g) in acetonitrile (40 mL) with diisopropylethylamine (6 mL) was stirred at room temperature for 24 hours. The resulting mixture was concentrated, and the resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to afford 5 g desired product. MS (electrospray): 280 (M+1) for C₁₁H₁₀ClN₅O₂. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.5 (d, 1 H) 6.9 (d, 1 H) 6.5 (s, 1 H) 1.9 (m, 1 H) 1.0 (m, 2 H) 0.70 (m, 2 H).

Intermediate 10***N*²-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine**

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 9**, 0.5 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**, 0.35 g) in *n*-BuOH (10 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.45 g of desired product. MS (electrospray): 384 (M+1) for C₁₈H₁₈FN₇O₂. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 8.20 (m, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 6.30 (d, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2H).

Intermediate 11**5-Fluoropyrimidine-2-carbonitrile**

A 10 ml microwave vial was charged with 2-chloro-5-fluoropyrimidine (2.0 g, 15.09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.549 g, 0.6 mmol), dppf (0.67 g, 1.21 mmol), zinc cyanide (1.15 g, 9.81 mmol), and zinc dust (0.237 mg, 3.62 mmol). The flask was evacuated and backfilled with N₂, and anhydrous DMAc. The vial was mounted onto a Personal Chemistry microwave reactor and heated at 100 °C for 10 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc and then washed with brine three times. The organic layer was obtained and evaporated to dryness. The dried residue was purified by silica gel chromatography (By ISCO Combiflash with gradient EtOAc and hexanes) to afford

the title compound as a creamy solid (1.50 g, 80%). GC-MS: 123 (M); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.80 (s, 2H).

Intermediate 12

***N*-(1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)vinyl)acetamide**

5-Fluoropyrimidine-2-carbonitrile (**Intermediate 11**, 1.0 g, 8.1 mmol) in THF (10 ml) was added a solution of MeMgBr (3.3 ml, 9.75 mmol) in ether drop wise at 0 °C. After addition, the reaction was warmed to room temperature, stirred at room temperature for 1 hour and then diluted with DCM (10 ml). Acetic anhydride (1.23 ml, 13.0 mmol) was added in one portion. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour and 40 °C for 1 hour. Saturated sodium bicarbonate solution (10 ml) was added and extracted with EtOAc (2x20 ml). The combined organic was dried over sodium sulfate. After removal of solvent, the resulted residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 2.5 : 1) to give the title compound as a white solid (0.38 g, 26%). ^1H NMR (400 MHz) 9.34 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.11 (s, 3H). MS: Calculated.: 181; Found: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 182.

Intermediate 13

***(S)*-N-(1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl)acetamide**

N-(1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)vinyl)acetamide (**Intermediate 12**, 0.10 g, 0.55 mmol) in MeOH (5 ml) under N_2 was added (+)-1,2-bis((2*S*, 5*S*)-2,5-diethylphospholano)benzene (cyclooctadiene)rhodium(I)trifluoromethanesulfonate (0.04 g, 0.0055 mmol). The solution was transferred to a high-pressure bomb and charged 150 psi H_2 . The reaction was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was removed and the resulted residue was purified by column chromatography (EtOAc) to give the title compound as a white solid (0.096 g, 95%). ^1H NMR (400 MHz) 8.84 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS: Calculated.: 183; Found: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184. Enantiomeric excess determined by HPLC (Chiralpak IA; 95:5 CO_2/MeOH), >99% ee.

Intermediate 14

***tert*-Butyl [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]carbamate**

(S)-*N*-(1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl)acetamide (**Intermediate 13**, 0.20 g, 1.09 mmol), DMAP

(0.027 g, 0.22 mmol) and di-*tert*-butyl-dicarbonate (0.60 g, 2.73 mmol) in THF (10 ml) was stirred at 50 °C for 40 hours. After cooling to room temperature, lithium hydroxide monohydrate (0.094 g, 2.24 mmol) and water (10 ml) was added. The reaction was stirred at room temperature for 9 hours. Ether (30 ml) was added, organic layer was separated, washed with brine (20 ml) and dried over sodium sulfate. After removal of solvent, the resulted residue was purified by column chromatography (Hex-EtOAc=5:1) to give the title compound as a pale yellow oil (0.21 g, 80%). NMR (400 MHz) 8.84 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 1.35 (s, 12H). MS: Calculated.: 241; Found: $[M+H]^+$ 242.

Intermediate 15

[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride

To a solution of *tert*-butyl [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]carbamate (**Intermediate 14**, 0.21 g, 0.87 mmol) in DCM (5 ml) was added HCl (1.3 ml, 5.2 mmol) in dioxane. The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was removed give the title compound as white solid (quantitative). MS: Calculated.: 141; Found: $[M+H]^+$ 142.

Intermediate 16

N^2 -(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^6 -[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 9**, 0.5 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 15**, 0.35 g) in *n*-BuOH (10 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.5 g of desired product. MS (electrospray): 385 ($M+1$) for $C_{17}H_{18}FN_8O_2$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.20 (d, 1 H) 6.40 (m, 1 H) 6.20 (d, 1 H) 5.45 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H) 1.70 (d, 3 H) 1.05 (m, 2 H) 0.90 (m, 2H).

Intermediate 17**2-Chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine**

A mixture of 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine (2 g) and 5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-amine (2 g) in acetonitrile (20 mL) with diisopropylethylamine (2 mL) was stirred at room temperature for 24 hours. The resulting mixture was concentrated, and the resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to afford 2.1 g desired product. MS (electrospray): 281 (M+1) for C₁₀H₉ClN₆O₂.

Intermediate 18***N*⁴-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine**

A mixture of 2-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine (**Intermediate 17**, 0.35 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 15**, 0.25 g) in *n*-BuOH (10 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.3 g of desired product. MS (electrospray): 386 (M+1) for C₁₆H₁₆FN₉O₂. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.4 (s, 1 H) 11.30 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 8.80 (s, 2 H) 6.10 (d, 1 H) 5.25 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2H).

Intermediate 19***N*⁴-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine**

A mixture of 2-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine (**Intermediate 17**, 0.35 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**, 0.25 g) in *n*-BuOH (10 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.3 g of desired product. MS (electrospray): 385 (M+1) for C₁₇H₁₆FN₈O₂.

Intermediate 20*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-*N*²-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 7**, 0.4 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 15**, 0.25 g) in *n*-BuOH (5 mL) with diisopropylethylamine (1.5 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.55 g of desired product. MS (electrospray): 403 (M+1) for C₁₇H₁₉FN₈O₃. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (s, 2 H) 8.10 (d, 1 H) 6.15 (d, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 1.50(d, 3 H) 1.20 (d, 6 H).

Intermediate 21(*R*)-*N*-(2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide

To a solution of (*R*)-2-methylpropane-2-sulfinamide (2.5 g, 20.6 mmol) and {[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}acetaldehyde (4.32 ml, 22.7 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) was added CuSO₄ (7.23 g, 45.32 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was filtered through Celite®, washed with CH₂Cl₂ and concentrated in vacuo. Column chromatography (0-30% EtOAc in hexanes) gave the desired product (*R*)-*N*-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 2051-54). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 8.24 (m, 1 H) 4.53 (d, *J* = 3.01 Hz, 2 H) 1.15 - 1.23 (m, 9 H) 0.90 (s, 9 H) 0.08 (s, 6 H).

Intermediate 22(*R_S*)-*N*-[(1*R*)-2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide*

To a cold solution of 2-bromo-5-fluoropyridine (1.3 g, 7.2 mmol) in Et₂O (8 ml) at -68°C was added a solution of *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 8.5 ml, 14.4 mmol) carefully. The temperature of the mixture was kept below -65°C and the mixture was allowed to stir for 15 minutes at -70°C. A solution of (*R*)-*N*-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide

(**Intermediate 21**, 1.0g, 3.6 mmol) in Et₂O (24 ml) was cooled to -75°C. To it was cannulated a solution of the above lithium compound for a duration of 15 minutes. More Et₂O (2 ml) was used to rinse the lithium compound solution. The mixture was allowed to stir at -78°C for 3 hours. To it was added saturated NH₄Cl solution. EtOAc was added and the organic layer was washed with brine and concentrated. Column chromatography (20-40% EtOAc in hexanes) gave the desired product (*Rs*)-*N*-[(1*R*)-2-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy]-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide* as a solid (higher *R_f* on TLC, 1.19 g) together with diastereoisomer (lower *R_f* on TLC, 166 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.41 (s, 1 H) 7.35 (d, *J* = 6.78 Hz, 2 H) 4.59 (t, *J* = 5.65 Hz, 1 H) 4.43 (d, *J* = 5.28 Hz, 1 H) 3.82 - 4.02 (m, 2 H) 1.23 (s, 9 H) 0.81 (s, 9 H) -0.06 (d, *J* = 12.06 Hz, 6 H).

* "*Rs*" is intended to denote that the sulfur has an R configuration.

Intermediate 23

(2*R*)-2-Amino-2-(5-fluoropyridin-2-yl)ethanol hydrochloride

To a solution of (*Rs*)-*N*-[(1*R*)-2-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy]-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**Intermediate 22**, 1.13 g, 3.02 mmol) in MeOH (15 ml) was added hydrochloric acid (4 M in dioxane, 3.02 ml, 12.08 mol) at 0°C and the mixture was stirred for 15 minutes and was concentrated. The mixture was triturated from hexanes to provide the title salt (575 mg). The product is highly hygroscopic. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.55 (s, 2 H) 7.76 - 7.93 (m, 1 H) 7.65 (dd, *J* = 8.29, 4.52 Hz, 1 H) 4.43 (d, *J* = 4.52 Hz, 1 H) 3.77 (s, 2 H).

Intermediate 24

(2*R*)-2-(5-Fluoropyridin-2-yl)-2-({6-[(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyridin-2-yl}amino)ethanol

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 7**, 0.5 g) and (2*R*)-2-amino-2-(5-fluoropyridin-2-yl)ethanol hydrochloride (**Intermediate 23**, 0.45 g) in *n*-BuOH (10 mL) with diisopropylethylamine (3 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.45 g of desired product. MS (electrospray): 418 (M+1)

for $C_{18}H_{20}FN_7O_4$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 5.45 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 3.90 (m, 2 H) 1.30 (d, 6 H).

Intermediate 25

5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-amine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 6**, using 3-amino-5-hydroxypyrazole as the starting material. (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.85 (br s, 3 H), 4.02 (m, 2 H), 1.30 (t, $J = 8$ Hz, 3 H)

Intermediate 26

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

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 7**, using **Intermediate 25** as the starting material. MS (electrospray): 284 ($M+1$) for $C_{10}H_{10}ClN_5O$.

Intermediate 27

(2*R*)-2-({6-[(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyridin-2-yl}amino)-2-(5-fluoropyridin-2-yl)ethanol

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 26**, 0.2 g) and (2*R*)-2-amino-2-(5-fluoropyridin-2-yl)ethanol hydrochloride (**Intermediate 23**, 0.15 g) in *n*-BuOH (5 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.2 g of the title compound. MS (electrospray): 404 ($M+1$) for $C_{17}H_{18}FN_7O_4$.

Intermediate 28

N^2 -(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^6 -[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 26**, 0.35 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 15**, 0.20

g) in *n*-BuOH (5 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.37 g of the title compound. MS (electrospray): 389 (M+1) for C₁₆H₁₇FN₈O₃.

Intermediate 29

N²-(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-N⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 26**, 0.35 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**, 0.20 g) in *n*-BuOH (5 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.37 g of the title compound. MS (electrospray): 388 (M+1) for C₁₇H₁₇FN₇O₃.

Intermediate 30

2-Chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine

A mixture of 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine (2 g) and 5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-amine (**Intermediate 6**, 1.5 g) in acetonitrile (50 mL) with triethylamine (5 mL) was stirred at room temperature for 24 hours. The resulting mixture was concentrated, and the resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to afford 1 g of the title compound. MS (electrospray): 299 (M+1) for C₁₀H₁₂ClN₆O₃.

Intermediate 31

N²-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-N⁴-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine

A mixture of 2-chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine (**Intermediate 30**, 1.0 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**, 0.8 g) in *n*-BuOH (5 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at

70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 1.0 g of the title compound. MS (electrospray): 403 (M+1) for C₁₇H₁₉FN₈O₃. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 5.20 (m, 1 H) 4.70 (m, 2 H) 1.60 (d, 3 H) 1.40 (d, 6 H).

Intermediate 32

N²-[(1S)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-N⁴-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine

A mixture of 2-chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine (**Intermediate 30**, 0.2 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 15**, 0.15 g) in *n*-BuOH (5 mL) with diisopropylethylamine (1 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.2 g of title compound. MS (electrospray): 404 (M+1) for C₁₆H₁₈FN₉O₃.

Intermediate 33

(S)-N-[(5-Fluoropyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 21**, using 5-fluoropyridine-2-carbaldehyde and (*S*)-2-methylpropane-2-sulfinamide as the starting materials. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.06 (dd, *J*=8.29, 4.52 Hz, 1 H) 7.51 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H) 1.20 - 1.33 (m, 9 H). The product was used without purification.

Intermediate 34

(Ss)-N-[(1S)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)propyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide*

To a solution of (*S*)-*N*-[(5-fluoropyridin-2-yl)methylene]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**Intermediate 33**, 1.5 g, 6.58 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) at -45°C was added ethylmagnesium bromide (1.0 M in MTBE, 6.6 ml, 6.6 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at -

40°C for 30 minutes and to it was added water. The layers were separated and the organic layer was concentrated. Column chromatography on silica gel (30-50% EtOAc in CH₂Cl₂) gave the title compound (higher *R_f* on TLC) as a solid (485 mg, 29%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.39 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 4.60 (d, *J*=7.54 Hz, 1 H) 4.31 (q, *J*=6.78 Hz, 2 H) 1.22 - 1.27 (s, 9 H) 0.86 (t, *J*=7.54 Hz, 3 H).

* “*S_S*” is intended to denote that the sulfur has an *S* configuration.

Intermediate 35

[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)propyl]amine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 21**, using (*S_S*)-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)propyl]-2-methylpropane-2-sulfonamide (**Intermediate 34**) as the starting material. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (s, 1 H) 8.59 (s, 2 H) 7.77 - 7.92 (m, 1 H) 7.64 (dd, *J*=8.29, 4.52 Hz, 1 H) 4.33 (d, *J*=7.54 Hz, 1 H) 1.72 - 1.97 (m, 2 H) 0.75 (t, *J*=7.54 Hz, 3 H).

Intermediate 36

***N*⁶-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)propyl]-*N*²-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine**

A mixture of 6-chloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 7**, 0.5 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)propyl]amine (**Intermediate 35**, 0.45 g) in *n*-BuOH (10 mL) with diisopropylethylamine (3 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 0.45 g of desired product. MS (electrospray): 416 (M+1) for C₁₉H₂₂FN₇O₃.

Intermediate 37

2,4,6-Trichloro-5-nitro-pyrimidine

A solution of 5-nitropyrimidine-2,4,6-triol (5 g) in POCl₃ (30 mL) and 2,6-lutidine (15 mL) was heated to 90°C for 3 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the volatiles were evaporated. Purification by column chromatography (ISCO, EtOAc/hexanes

1:10) provided the title compound (1.03 g) along with 2,4,5,6-tetrachloro pyrimidine. LCMS: 228 [M+1].

Intermediate 38

5,6-Dichloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 7**, using **Intermediate 6** and **Intermediate 7** as the starting materials. MS (electrospray): 333 (M+1) for C₁₁H₁₁Cl₂N₅O₃.

Intermediate 39

3-Chloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*⁶-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyridine-2,6-diamine

A mixture of 5,6-dichloro-*N*-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 38**, 0.75 g) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**, 0.50 g) in *n*-BuOH (20 mL) with diisopropylethylamine (3 mL) was stirred at 70°C for 4 hours. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), and washed with brine (10 mL X3). The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Hexane/Ethyl acetate) to yield 1.0 g of desired product. MS (electrospray): 436 (M+1) for C₁₈H₁₉ClFN₇O₃. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.0 (br 1 H) 10.8 (br 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.30 (s, 3 H) 7.80 (m, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 5.50 (m, 1 H) 4.50 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.30 (d, 6 H).

Intermediate 40

2,3,6-Trifluoro-5-nitropyridine

To a 3-neck, round-bottomed flask was added 2,3,6-trifluoropyridine (25 g, 0.19 mol) followed by the addition of red fuming nitric acid (210 mL, 4.7 mol). Sulfuric acid (150 mL, 2.8 mol) was added to this mixture slowly *via* an addition funnel, maintaining internal temperature below 40°C. The resulting solution was heated to 60°C for 30 minutes and allowed to cool to room temperature after heating. This solution was then further cooled in an ice-water bath and inversely quenched into a 2-L Erlenmeyer flask containing a mixture of ice and water (700 mL, 1:1 ratio). The quenched solution was then transferred to a 2-L separatory funnel and partitioned

with hexanes (600 mL). The aqueous layer was subsequently washed with hexanes (600 mL) and methylene chloride (600 mL). The combined organic layers were then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to provide the title compound as a light yellow liquid (19.2 g, 57% yield).

¹H NMR (CDCl₃) □ 8.74 (s, 1 H).

Intermediate 41

5,6-Difluoro-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine

To a solution of 2,3,6-trifluoro-5-nitropyridine (**Intermediate 40**, 1.0 g) in EtOH (20 mL) at 0°C, was added 5-methyl-1*H*-pyrazol-3-amine (550 mg) and DIPEA (2 mL). The resulting mixture was stirred at this temperature overnight. The title compound was collected via filtration (780 mg). LCMS: 377 [M+1].

Intermediate 42

3-Fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-*N*⁶-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyridine-2,6-diamine

To a solution of 5,6-difluoro-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 41**, 778 mg, 3.06 mmol) in *n*-BuOH (10 mL) was added the hydrochloride salt of [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (554 mg, 3.06 mmol) and DIPEA (~1.1 mL). The resulting mixture was heated to 110°C overnight. The resulting mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure to give a colored residue. Purification by column chromatography (Biotage, 50%→70% EtOAc/hexanes) afforded the title compound. LCMS: 378 [M+1].

Intermediate 43

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

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 9**, using 2,6-dichloro-3-nitropyridine and 5-methyl-1*H*-pyrazol-3-amine as the starting materials. LCMS: 254 [M+1].

**Intermediate 44**

*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-*N*²-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 8** using [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 15**) and 6-chloro-*N*-(5-methyl-1*H*)-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 43**) as the starting materials. LCMS: 359 [M+1].

Intermediate 45

*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*²-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 8** using [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**) and 6-chloro-*N*-(5-methyl-1*H*)-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 43**) as the starting materials. LCMS: 358 [M+1].

Intermediate 46

2-Chloro-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 30** using 2,6-dichloro-3-nitropyrimidine and 5-methyl-1*H*-pyrazol-3-amine as the starting materials. LCMS: 255 [M+1].

Intermediate 47

6-Chloro-*N*-(5-methyl-1*H*)-pyrazol-3-yl)-3-nitropyrimidin-2-amine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 18**, using [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**) and 6-chloro-*N*-(5-methyl-1*H*)-pyrazol-3-yl)-3-nitropyrimidin-2-amine (**Intermediate 46**) as the starting materials. LCMS: 359 [M+1].

pyrazol-3-amine and sodium methoxide as the starting materials. LCMS: 285 [M+1].

Intermediate 55

***N*²-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-6-methoxy-*N*⁴-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine**

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 18** using [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**) and 2-chloro-6-methoxy-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine (**Intermediate 54**) as the starting materials. LCMS: 389 [M+1].

Intermediate 56

4,6-Dichloro-2-(methylthio)-5-nitropyrimidine

To 50 ml of absolute EtOH was added Na metal (1g) in small portions and the resulting mixture was stirred for 10 minutes after the addition of Na had finished. Thiourea (1.6 g) and diethyl nitromalonate (2.0 g) were added, whereupon a yellow suspension was observed. This suspension was heated to reflux for 3 hours and subsequently was allowed to cool to ambient temperature. The mixture was acidified with caution to pH~2 with 5N HCl (aq) whereupon a precipitate was observed. The precipitate was collected by filtration, washed with EtOH, H₂O and dried overnight in a vacuum oven. The solid (2.15 g) was dissolved in a solution of 2.5N NaOH (16 ml) and the resulting mixture was stirred for 20 minutes at ambient temperature. Methyl iodide (1.6 g) was added drop-wise via a syringe and a colored suspension was observed upon completion of the addition. The mixture was acidified with glacial AcOH, and the derived precipitate was collected via filtration, washed with H₂O and dried in a vacuum oven overnight (1.2 g). The solid (1.2 g) was added slowly to a mixture of POCl₃ (30 ml) and 2,6-lutidine (15 ml) and the resulting mixture was heated to 80°C for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the volatiles were evaporated. Purification by column chromatography (EtOAc/hexanes 1:10) provided the title compound (1.0 g). LCMS: 240 [M+1].

Intermediate 57*N*-(5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(methylthio)-6-morpholin-4-yl-5-nitropyrimidin-4-amine

To a solution of 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-nitropyrimidine (**Intermediate 56**, 820 mg) in THF at 0°C were added 5-methyl-1*H*-pyrazol-3-amine (350 mg) and DIPEA (1.6 ml) drop-wise. The resulting mixture was stirred at this temperature for 3 hours whereupon morpholine (1 ml) was added. The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature over 10 hours. The mixture was diluted with H₂O and EtOAc and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, saturated NaHCO₃ (aq) solution, dried and evaporation of the volatiles under reduced pressure gave a colored residue. Purification by column chromatography (50% EtOAc/hexanes) gave the title compound (820 mg). LCMS: 352 [M+1].

Intermediate 58*N*²-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*⁴-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-morpholin-4-yl-5-nitropyrimidine-2,4-diamine

To a solution of *N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(methylthio)-6-morpholin-4-yl-5-nitropyrimidin-4-amine (**Intermediate 57**, 118 mg) in MeOH (2 ml) and DCM (2 ml) were added Oxone® (302 mg) and NaHCO₃ (56 mg) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours. [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine (**Intermediate 8**, 250 mg) and DIPEA (3 ml) were added and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The mixture was diluted with H₂O and EtOAc and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4x). The combined organic layers were washed with brine, saturated NaHCO₃ (aq) solution, dried and evaporation of the volatiles under reduced pressure gave a colored residue. Purification by column chromatography (60% EtOAc/hexanes) gave the title compound (220 mg). LCMS: 444 [M+1].

Intermediate 59*N*²-(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)propyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis

of **Intermediate 28** using 6-chloro-*N*-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridin-2-amine (**Intermediate 26**) and [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)propyl]amine (**Intermediate 35**) as the starting materials. LCMS: 402 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.10 (t, 3H).

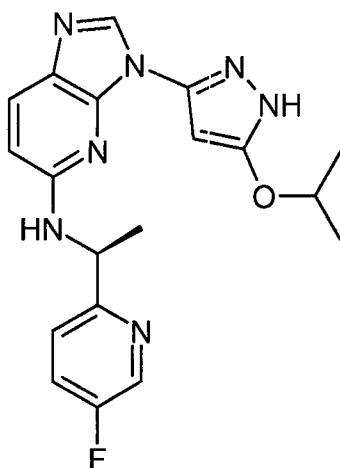
Intermediate 60

Ethyl 2-{[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amino}-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate

The title compound was prepared using a procedure analogous to the one described for **Intermediate 29**, using [(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**) and ethyl 2-chloro-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate (**Intermediate 48**) as the starting materials. LCMS: 431 [M+1].

Example 1

N-[[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine

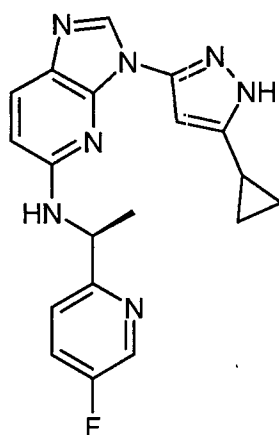


*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*²-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 8**, 0.5 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (60 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL)

was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.29 g of the title compound. MS (electrospray): 382 (M+1) for C₁₉H₂₀FN₇O. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CD) δ ppm 8.45 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 4.50 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.35 (d, 6 H).

Example 2

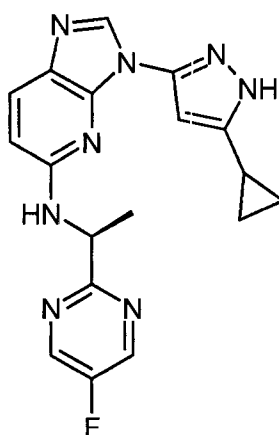
3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(1S)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine



*N*²-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 10**, 0.4 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (60 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 95°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL x 3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.16 g of the title compound. MS (electrospray): 364 (M+1) for C₁₉H₁₈FN₇. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.45 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 5.10 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2 H).

Example 3

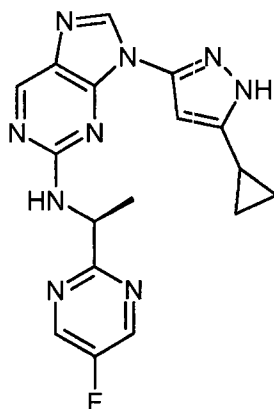
3-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(1S)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-
b]pyridin-5-amine



*N*²-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 16**, 0.45 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (60 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formylamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 95°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.08 g of the title compound. MS (electrospray): 365 (M+1) for C₁₈H₁₇FN₈. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 5.30 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H).

**Example 4**

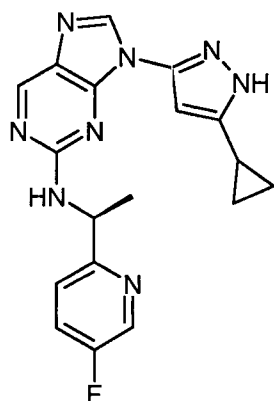
9-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(1S)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-9H-purin-2-amine



*N*⁴-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (**Intermediate 18**, 0.25 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (40 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 95°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.013 g of the title compound. MS (electrospray): 366 (M+1) for C₁₇H₁₇FN₉. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.65 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 6.40 (d, 1 H) 5.30 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.65 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H).

Example 5

9-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(1S)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-9H-purin-2-amine

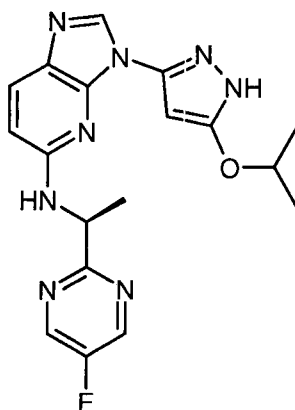


ad

N^4 -(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (**Intermediate 19**, 0.25 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (40 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 95°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.03 g of the title compound. MS (electrospray): 365 (M+1) for $C_{18}H_{17}FN_8$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.50 (d, 2 H) 6.30 (br, 1 H) 5.20 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.65 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H).

Example 6

N -[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine



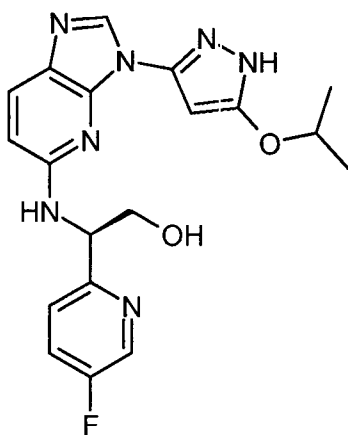
N^6 -[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]- N^2 -(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 20**, 0.5 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (60 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.29 g of the title compound. MS (electrospray): 383

92

(M+1) for $C_{18}H_{19}FN_8O$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (s, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 4.70 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.35 (d, 6 H).

Example 7

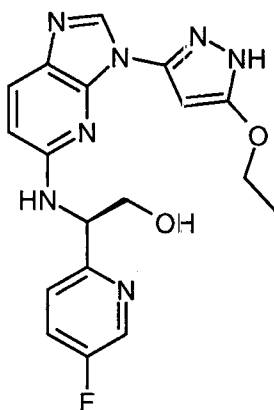
(2*R*)-2-(5-Fluoropyridin-2-yl)-2-([3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl]amino)ethanol



(2*R*)-2-(5-fluoropyridin-2-yl)-2-([3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyridin-2-yl)aminoethanol (**Intermediate 24**, 0.45 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (90 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidinium acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by a silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.075 g of the title compound. MS (electrospray): 398 (M+1) for $C_{19}H_{20}FN_7O_2$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (d, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.05 (s, 1 H) 5.20 (m, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 4.00 (m, 2 H), 1.55 - 1.35 (m, 6 H).

Example 8

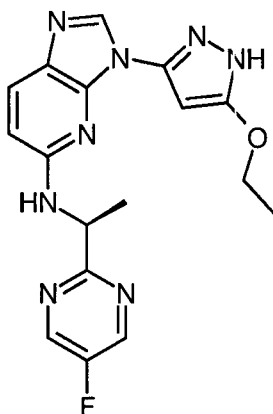
(2R)-2-([3-(5-Ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]amino)-2-(5-fluoropyridin-2-yl)ethanol



(2R)-2-([6-[(5-ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyridin-2-yl]amino)-2-(5-fluoropyridin-2-yl)ethanol (**Intermediate 27**, 0.2 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (50 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formylamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.06 g of the title compound MS (electrospray): 384 (M+1) for C₁₈H₁₈FN₇O₂. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.20 (d, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.30 (dd, 1 H) 6.40 (d, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 5.00 (m, 1 H) 4.00 (d, 2 H) 3.80 (m, 2 H) 1.00 (t, 3 H).

Example 9

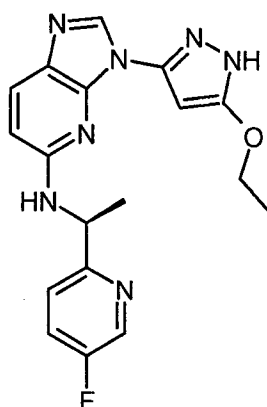
3-(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine



*N*²-(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 28**, 0.3 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (90 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formylamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.034 g of the title compound. MS (electrospray): 369 (M+1) for C₁₇H₁₇FN₈O. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.40 (m, 1 H) 4.30 (q, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 1.55 (t, 3 H).

Example 10

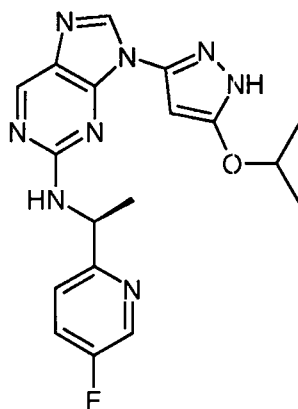
3-(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine



*N*²-(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 29**, 0.3 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (90 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.034 g desired product. MS (electrospray): 368 (M+1) for C₁₈H₁₈FN₇O. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 6.60 (d, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 4.10 (q, 2 H) 1.50 (d, 3 H) 1.40 (t, 3 H).

Example 11

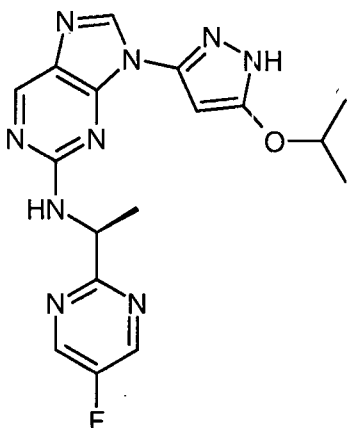
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-9-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-9*H*-purin-2-amine



*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*⁴-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (**Intermediate 31**, 1.0 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (150 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidine acetate (1.0 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.7 g desired product. MS (electrospray): 383 (M+1) for C₁₈H₁₉FN₈O. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70 (s, 1 H) 8.40 (m, 2 H) 7.50 (dd, 2 H) 6.00 (s, 1 H) 5.20 (m, 1 H) 4.20 (m, 1 H) 1.50 (d, 3 H) 1.40 (d, 6 H).

Example 12

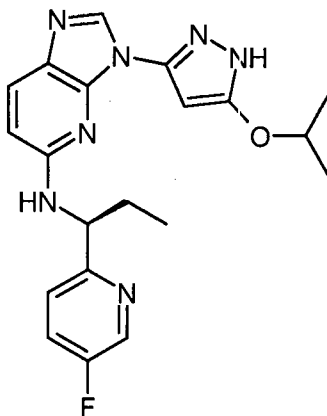
N^-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-9-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-9*H*-purin-2-amine



*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-*N*⁴-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (**Intermediate 32**, 0.2 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (40 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidinium acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.08 g desired product. MS (electrospray): 384 (M+1) for C₁₇H₁₈FN₉O. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.60 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.50 (d, 6 H).

Example 13

N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)propyl]-3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine



*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)propyl]-*N*²-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 36**, 0.45 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (150 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formamidinium acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.12 g desired product. MS (electrospray): 396 (M+1) for C₂₀H₂₂FN₇O. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.50 (m 2 H) 6.70 (d, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 5.00 (m, 1 H) 4.40 (m, 1 H) 2.00 (m, 2 H) 1.40 (d, 6 H).

ag

Intermediate 48**Ethyl 2-chloro-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate**

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 30** using ethyl 2,6-dichloro-5-nitropyrimidine-4-carboxylate and 5-methyl-1*H*-pyrazol-3-amine as the starting materials. LCMS: 327 [M+1].

Intermediate 49**Ethyl 2-{[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amino}-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate**

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 18** using [(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 15**) and ethyl 2-chloro-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate (**Intermediate 48**) as the starting materials. LCMS: 432 [M+1].

Intermediate 50**2-{[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amino}-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylic acid**

To a solution of ethyl 2-{[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amino}-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate (**Intermediate 49**, 2 mmol) in THF/MeOH (1:1 v/v, 10 ml) was added LiOH (0.42 g) in H₂O (1 ml) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature overnight. The volatiles were evaporated under reduced pressure and the solid left was diluted with H₂O. The aqueous layer was acidified with 1N HCl (aq) solution and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried and evaporation gave the title compound (406 mg), used in the next step without further purification. LCMS: 402 [M-1].

Intermediate 51**N²-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-N⁴-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-(morpholin-4-ylcarbonyl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine**

To a solution of 2-{[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amino}-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylic acid (**Intermediate 50**, 406 mg, ~1mmol), in DMF (5

100

ml) were added DIPEA (~0.3 ml), HATU (456 mg) and morpholine (0.130 ml) at ambient temperature. The resulting mixture was stirred overnight. The mixture was diluted with H₂O and EtOAc and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, saturated NaHCO₃ (aq) solution, dried and evaporation of the volatiles under reduced pressure gave a colored residue. Purification by column chromatography (ISCO, 50%→70% EtOAc/hexanes) gave the title compound. LCMS: 473 [M+1].

Intermediate 52

2-Chloro-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitro-N'-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidine-4,6-diamine

To a solution of 2,4,6-trichloro-5-nitro pyrimidine (**Intermediate 37**, 1g, 4.4 mmol) in EtOH at -50°C were added 5-methyl-1H-pyrazol-3-amine (255 mg) and DIPEA (1.6 ml) drop-wise. The resulting mixture was stirred at this temperature for 5 minutes whereupon 4-amino pyran (300 mg) was added. The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature for 4 hours. The mixture was diluted with H₂O and EtOAc and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, saturated NaHCO₃ (aq) solution, dried and evaporation of the volatiles under reduced pressure gave a colored residue. Purification by Gilson (MeCN/H₂O, 5%→95%, 15 minutes) gave the title compound (120 mg). LCMS: 354 [M+1].

Intermediate 53

N²-[(1S)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-N⁴-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitro-N⁶-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidine-2,4,6-triamine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 18** using [(1S)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (**Intermediate 5**) and 2-chloro-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitro-N'-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidine-4,6-diamine (**Intermediate 52**) as the starting materials. LCMS: 458 [M+1].

Intermediate 54

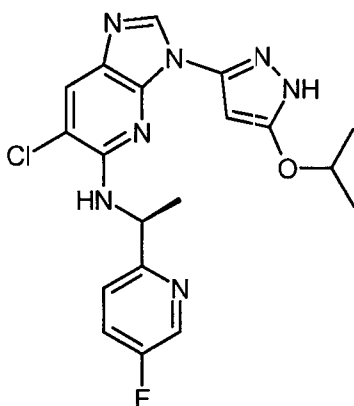
2-Chloro-6-methoxy-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidin-4-amine

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 18** using 2,4,6-trichloro-5-nitropyrimidine (**Intermediate 37**), 5-methyl-1H-

101

Example 14

6-Chloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine

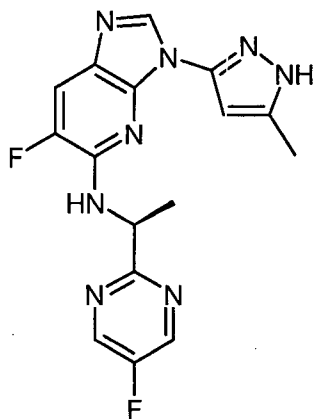


3-Chloro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*⁶-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 39**, 0.5 g) was dissolved into ethanol (20 mL) with Pd-C (150 mg) and a hydrogen inlet. The mixture was stirred at room temperature until no starting material was detected with TLC or LCMS. Formylamidine acetate (0.5 g) was added to the filtrate after the filtration of resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. Ethyl acetate (40 mL) was added into the resulting mixture, and brine (10 mL X3) was used to wash the organic layer. The organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was separated by silica gel column (Ethyl acetate/ MeOH) to afford 0.12 g desired product. MS (electrospray): 416 (M+1) for C₁₉H₁₉ClFN₇O. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.50 (m 2 H) 6.70 (d, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 5.40 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.40 (d, 6 H).

102

Example 15

6-Fluoro-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine

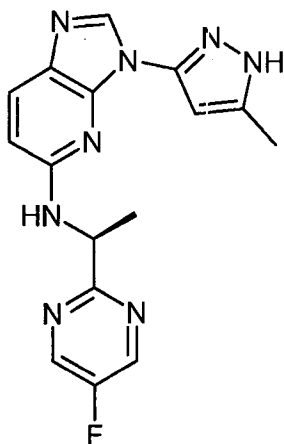


To a solution of 3-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-*N*⁶-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 42**, 3.05 mmol) in EtOH (5 ml) were added SnCl₂·2H₂O (1.74g, 9.18 mmol) and triethyl orthoformate (0.652 ml). The resulting solution was heated to 70°C overnight. The mixture was allowed to cool to room temperature and filtered through Celite® and washed with EtOAc. Evaporation of the volatiles under reduced pressure gave a colored residue that was purified by Gilson (5%→95% MeCN/H₂O) to give the title compound. LC-MS: 357 [M+1]. ¹H NMR δ 2.01 (d, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 6.46 - 6.55 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.87 (s, 2 H) 9.72 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H).

103

Example 16

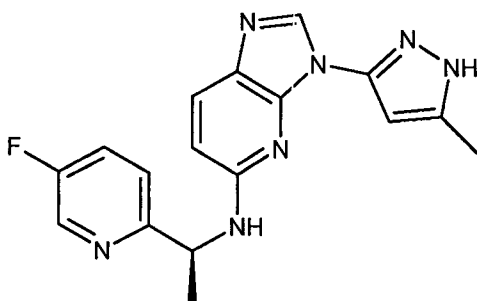
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine



The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 15** using *N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-*N*²-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 44**) as the starting material. LCMS: 339 [M+1]. ¹H NMR δ 1.46 (d, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 5.08 (s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.77 (s, 2 H).

Example 17

N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-3-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine

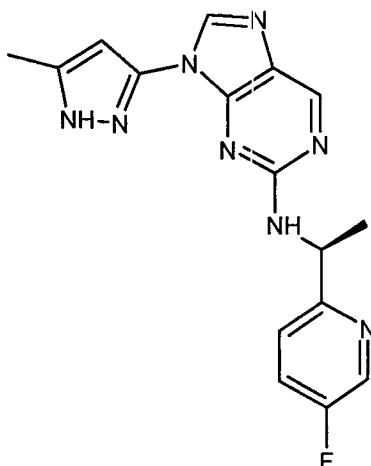


The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 15** using *N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*²-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 45**) as the starting material. LCMS: 338 [M+1]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (d, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 5.05-5.17 (m, 1 H) 5.45 (s, 1 H) 6.43 (d, 1

H) 6.53 (1H, s) 7.35 (m, 2H), 7.81 (1H, d) 8.41 (s, 1H) 8.6 (br s, 1H).

Example 18

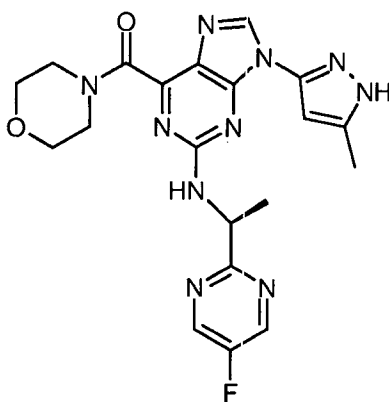
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-9-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-9*H*-purin-2-amine



The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 15** using 6-chloro-*N*-(5-methyl-1*H*)-pyrazol-3-yl)-3-nitropyrimidin-2-amine (**Intermediate 47**) as the starting material. LCMS: 339 [M+1]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 1.62 (d, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 5.23-5.26 (m, 1 H) 6.094 (s, 1H) 6.52 (s, 1H) 7.41-7.32 (m, 2H) 8.26 (d, 1H) 8.34 (s, 1H) 8.45 (d, 1H) 8.73 (s, 1H).

Example 19

N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-9-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-(morpholin-4-ylcarbonyl)-9*H*-purin-2-amine

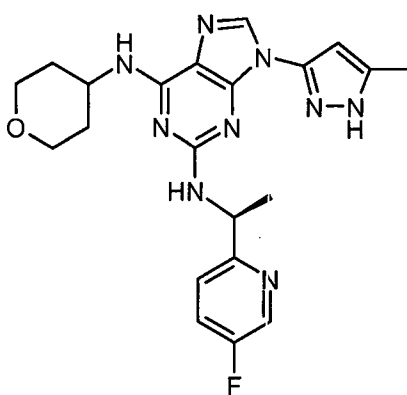


105

The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 4** using N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]- N^4 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-(morpholin-4-ylcarbonyl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (**Intermediate 51**) as the starting material. LCMS: 453 [M+1]. ^1H NMR δ 1.54 (d, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 3.18-3.70 (m, 8 H) 4.97 - 5.29 (m, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.84 (s, 2 H) 12.69 (s, 1 H).

Example 20

N^2 -[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-9-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^6 -(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-9*H*-purine-2,6-diamine

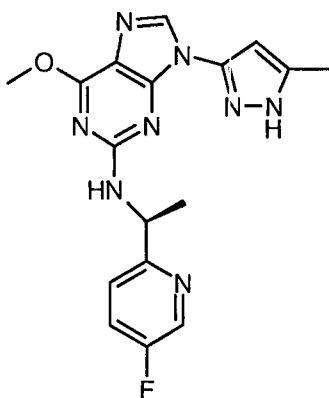


The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 4** using N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]- N^4 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitro- N^6 -(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrimidine-2,4,6-triamine (**Intermediate 53**) as the starting material. LCMS: 438 [M+1]. ^1H NMR (MeOD) δ 1.74-2.02 (m, 7 H) 2.31 (s, 3 H) 3.60 (s, 5 H) 5.05 - 5.41 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.47 - 7.99 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H).

Vob

Example 21

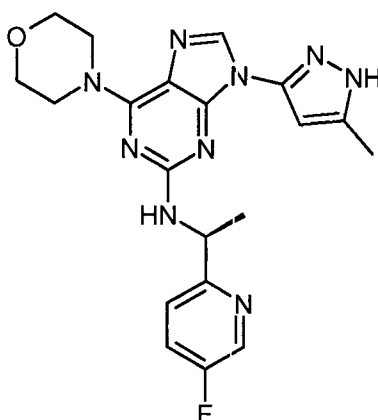
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-6-methoxy-9-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-9*H*-purin-2-amine



The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 4** using *N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-6-methoxy-*N*⁴-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (**Intermediate 55**) as the starting material. LCMS: 369 [M+1]. ¹H NMR (MeOD) δ 1.67 (d, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 5.08 - 5.49 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.91 - 8.10 (m, 1 H) 8.13 - 8.36 (m, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H).

Example 22

N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropyridin-2-yl)ethyl]-9-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-morpholin-4-yl-9*H*-purin-2-amine

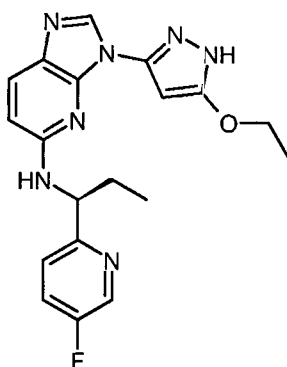


The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 15** using *N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-*N*⁴-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-

morpholin-4-yl-5-nitropyrimidine-2,4-diamine (**Intermediate 58**) as the starting material. LCMS: 424 [M+1]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (d, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.72-3.74 (m, 4H) 4.15-4.20 (m, 4H) 5.12-5.17 (m, 1 H) 6.44 (s, 1H) 7.24-7.36 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.38 (d, 1H).

Example 23

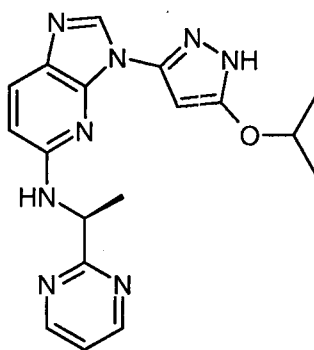
3-(5-Ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)propyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine



The title compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 9** using *N*²-(5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyridin-2-yl)propyl]-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 59**) as the starting material. LCMS: 382 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.10 (br, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.10 (t, 3 H).

Example 24

3-(5-Isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-[(1*S*)-1-pyrimidin-2-ylethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-amine

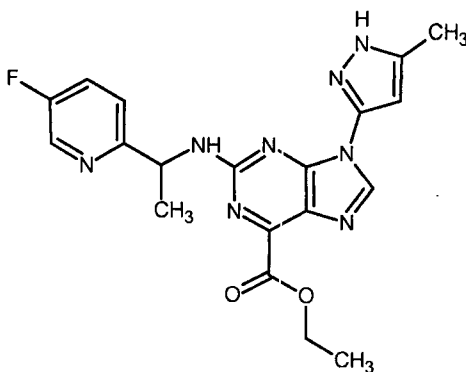


108

The titled compound was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 6** using *N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-*N*²-(5-isopropoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-nitropyridine-2,6-diamine (**Intermediate 20**) as the starting material. The starting material (1.7 g) was dissolved into ethanol (10 mL). To the solution was added Pd-C (0.3 g, 10%). A hydrogen inlet was introduced into the reaction flask. The resulting mixture was stirred for 5 hours. Formamidine acetate (2 g) was added to the resulting mixture. The mixture was stirred at 85°C for 4 hours. The resulting mixture was filtered, and the filtrate was concentrated. The resulting residue was separated by Silica gel column. The title compound was obtained (0.14 g) as a by-product. LCMS: 365 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.10 (br, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.30 (d, 6 H).

Example 25

(*S*)-Ethyl 2-(1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethylamino)-9-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-9*H*-purine-6-carboxylate

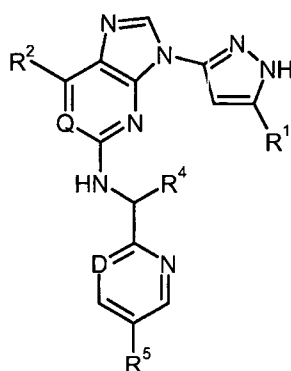


The title compound was prepared according to the procedure described for **Example 4** using Ethyl 2-[[[(1*S*)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]amino]-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-nitropyrimidine-4-carboxylate (**Intermediate 60**) as the starting material. The title compound underwent decomposition shortly after its synthesis. LCMS: 411 [M+1]⁺.

Claims

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I):



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

Q is selected from N and C(R³);

D is selected from N and CH;

R¹ is selected from H, -CN, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, 5-membered heterocyclyl, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -N(R^{1a})N(R^{1a})₂, -NO₂, -C(O)H, -C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)R^{1b}, -S(O)R^{1b}, -S(O)₂R^{1b}, -S(O)₂N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1b}, -C(R^{1a})=N(R^{1a}), and -C(R^{1a})=N(OR^{1a}), wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl are optionally substituted with one or more R¹⁰;

R^{1a} in each occurrence is independently selected from H and C₁₋₆alkyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted with one or more R¹⁰;

R^{1b} in each occurrence is independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted with one or more R¹⁰;

110

R^2 is selected from H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$, and $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally substituted with one or more R^{20} ;

R^{2a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted with one or more R^{20} ;

R^{2b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted with one or more R^{20} ;

R^3 is selected from H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-N(R^{3a})N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{3b}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$, and $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally substituted with one or more R^{30} ;

R^{3a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted with one or more R^{30} ;

R^{3b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted with one or more R^{30} ;

R^4 is selected from H, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-N(R^{4a})C(O)R^{4b}$, $-N(R^{4a})N(R^{4a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{4b}$, $-C(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-OC(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})C(O)_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$, $-OC(O)R^{4b}$, $-S(O)R^{4b}$, $-S(O)_2R^{4b}$, $-S(O)_2N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4b}$, $-C(R^{4a})=N(R^{4a})$, and $-C(R^{4a})=N(OR^{4a})$, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally

substituted with one or more R^{40} ;

R^{4a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted with one or more R^{40} ;

R^{4b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted with one or more R^{40} ;

R^5 is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{5a}$, $-SR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})C(O)R^{5b}$, $-N(R^{5a})N(R^{5a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{5b}$, $-C(O)_2R^{5a}$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-OC(O)N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})C(O)_2R^{5a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{5a})_2$, $-OC(O)R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)_2N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})S(O)_2R^{5b}$, $-C(R^{5a})=N(R^{5a})$, and $-C(R^{5a})=N(OR^{5a})$;

R^{5a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{5b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{10} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})N(R^{10a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-OC(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, $-OC(O)R^{10b}$, $-S(O)R^{10b}$, $-S(O)_2R^{10b}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10b}$, $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$, and $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$;

R^{10a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{10b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{20} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20b}$, $-N(R^{20a})N(R^{20a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{20b}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)R^{20b}$, $-S(O)R^{20b}$, $-S(O)_2R^{20b}$, $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20b}$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$, and $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$;

R^{20a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{20b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{30} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{30a}$, $-SR^{30a}$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30b}$, $-N(R^{30a})N(R^{30a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{30b}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)R^{30b}$, $-S(O)R^{30b}$, $-S(O)_2R^{30b}$, $-S(O)_2N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30b}$, $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$, and $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$;

R^{30a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{30b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{40} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$, and $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

R^{40a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl; and

R^{40b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl.

2. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein
 Q is selected from N and $C(R^3)$; and
 R^3 is selected from H and halo.
3. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in either one of claims 1 or 2, wherein
 R^1 is selected from H, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, 3- to 5-membered

13

carbocyclyl, 5-membered heterocyclyl, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})C(O)R^{1b}$, $-N(R^{1a})N(R^{1a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)_2R^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})_2$, $-OC(O)N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$, $-N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$, $-OC(O)R^{1b}$, $-S(O)R^{1b}$, $-S(O)_2R^{1b}$, $-S(O)_2N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})S(O)_2R^{1b}$, $-C(R^{1a})=N(R^{1a})$, and $-C(R^{1a})=N(OR^{1a})$;

R^{1a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl;

R^{1b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, 3- to 5-membered carbocyclyl, and 5-membered heterocyclyl.

4. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein

R^2 is selected from H, halo, $-CN$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$, and $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$;

R^{2a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl; and

R^{2b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl.

5. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein

R^4 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl may be optionally substituted with one or more R^{40} ;

R^{40} in each occurrence is independently selected from halo, $-CN$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$, and $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

R^{40a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and

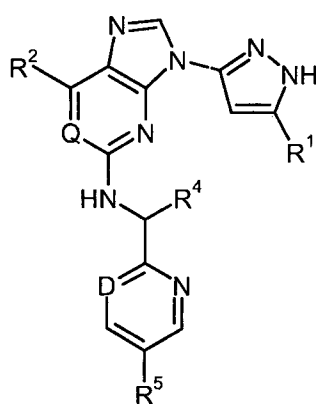
117A

heterocyclyl; and

R^{40b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl.

6. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein R^5 is halo.

7. A compound of Formula (I):



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

Q is selected from N and $C(R^3)$;

D is selected from N and CH;

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

R^2 is selected from H, methoxy, morpholin-4-yl, 2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl, and tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino;

R^3 is selected from H, fluoro, and chloro;

R^4 is selected from methyl, ethyl, and hydroxymethyl; and

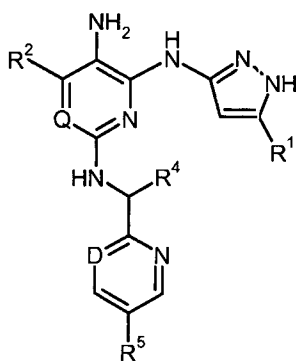
R^5 is fluoro.

8. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7, for use as a medicament.

1/5

9. The use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7, in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.
10. A method for treating cancer in a warm-blooded animal such as man, said method comprising 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 to 7.
11. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7, for use in the treatment of cancer in a warm-blooded animal such as man.
12. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7, for use in the treatment of an inflammatory disorder in a warm-blooded animal such as man.
13. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
14. A process for preparing a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein said process is selected from:

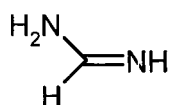
1) Process A - reacting a compound of Formula (A):



Formula (A);

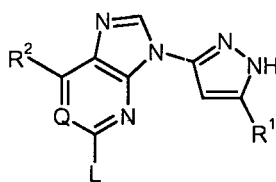
116

with a compound of Formula (B):



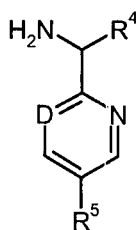
Formula (B); and

2) Process B – reacting a compound of Formula (C):



Formula (C)

with a compound of Formula (D):



Formula (D)

and thereafter if appropriate:

- i. converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);
- ii. removing any protecting groups; and/or
- iii. forming a pharmaceutically acceptable salt,

wherein

L in each occurrence is the same or different, and is a leaving group.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Bureau International



(43) Fecha de publicación internacional
13 de Noviembre de 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/135785 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/04 (2006.01) C07D 473/32 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)

- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2008/050321

- (22) Fecha de presentación internacional: 2 de Mayo de 2008
(02.05.2008)

- (25) Idioma de presentación: Inglés

- (26) Idioma de publicación: Inglés

- (30) Datos relativos a la prioridad:
60/916,270 4 de Mayo de 2007 (04.05.2007) US

- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje, (SE).

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

- (72) Inventores; e

- (75) Inventores/solicitantes (para US únicamente): DAVIES, Audrey [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). IOANNIDIS, Stephanos [GR/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). LAMB, Michelle [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). SU, Mei [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). ZHANG, Hai-Jun [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

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

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

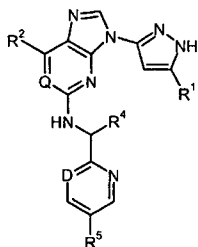
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,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

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional

(54) Title: 9- (PYRAZOL- 3 -YL) - 9H- PURINE-2 -AMINE AND 3- (PYRAZOL-3-YL) -3H-IMIDAZO [4, 5-B] PYRIDIN-5-AMINE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR THE TREATMENT OF CANCER

(54) Título: DERIVADOS DE 9-(PIRAZOL-3-IL)-9H-PURIN-2-AMINA Y 3-(PIRAZOL-3-IL)-3H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-5-AMINA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER



Formula (I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I): and to their pharmaceutical compositions, and to their methods of use. These compounds provide a treatment for myeloproliferative disorders and cancer.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I): y a sus composiciones farmacéuticas, y a sus métodos de empleo. Estos compuestos proporcionan un tratamiento para trastornos mieloproliferativos y el cáncer.

118

**DERIVADOS DE 9-(PIRAZOL-3-IL)-9H-PURIN-2-AMINA Y 3-(PIRAZOL-3-IL)-3H-
IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-5-AMINA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER**

Compuestos químicos - 759

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto nuevo, sus composiciones farmacéuticas y métodos de empleo. Además, la presente invención se refiere a los métodos terapéuticos para el tratamiento y la prevención de cánceres y al uso de este compuesto en la fabricación de medicamentos para usar en el tratamiento y la prevención de trastornos mieloproliferativos y cánceres.

Fundamentos de la invención

Los receptores tirosina cinasas (RTK) son una subfamilia de proteínas cinasas, que desempeñan una función fundamental en la señalización celular y están involucrados en varios procesos relacionados con el cáncer incluidas la proliferación celular, supervivencia, angiogénesis y metástasis. Actualmente se han identificado hasta 100 RTK diferentes incluidas las cinasas relacionadas con tropomiosinas (Trk).

Las Trk son los receptores de alta afinidad activados por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia de los receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las NT se encuentran (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa la TrkA, (ii) el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y la NT-4/5 que activa la TrkB y (iii) la NT3 que activa la TrkC. Cada receptor Trk contiene un dominio extracelular (de unión al ligando), una región transmembrana y un dominio intracelular (incluido el dominio cinasa). Tras la unión del ligando, la cinasa cataliza la autofosforilación y desencadena sistemas de transducción de señales posteriores.

Las Trk son ampliamente expresadas en el tejido neuronal durante su desarrollo en el cual las Trk son fundamentales para la conservación y la supervivencia de estas células. Sin embargo, se sigue

cuestionando la existencia de una función posembriónica para el eje (o sistema) Trk/neurotrofina. Existen informes que muestran que las Trk desempeñan una función importante tanto en el desarrollo como en el funcionamiento del sistema nervioso (Patapoutian, A. *et al.*, *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

En la década anterior, se publicaron un número considerable de documentos bibliográficos vinculando la señalización de Trk con el cáncer. Por ejemplo, mientras que las Trk se expresan en niveles bajos fuera del sistema nervioso en los adultos, la expresión de Trk aumenta en los cánceres de próstata terminales. Tanto el tejido normal de la próstata como los tumores de próstata andrógeno-dependientes expresan niveles de Trk A bajos, y niveles de Trk B y C no detectables. Sin embargo, todas las isoformas de los receptores Trk, así como también sus ligandos cognados, aumentan en el cáncer de próstata andrógeno-independiente terminal. Existen otras pruebas evidentes de que estas células de cáncer de próstata en etapa terminal dependen del eje Trk/neurotrofina para su supervivencia. Por lo tanto, los inhibidores de Trk pueden producir una clase de agentes de inducción de la apoptosis específicos para el cáncer de próstata andrógeno-independiente (Weeraratna, A.T. *et al.*, *The Prostate*, 2000, 45, I40-I48).

Además, la bibliografía también muestra que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de las Trk están asociadas con el carcinoma secretor de mama (*Cancer Cell*, 2002, 2, 367-376), cáncer colorrectal (Bardelli *et al.*, *Science*, 2003, 300, 949-949) y el cáncer ovárico (Davidson, B. *et al.*, *Clinical Cancer Research*, 2003, 9, 2248-2259).

Existen algunos informes sobre inhibidores de tirosina cinasa Trk selectivos. Cephalon describió el CEP-751, CEP-701 (George, D. *et al.*, *Cancer Research*, 1999, 59, 2395-2341) y otros análogos indolocarbazólicos (WO0114380) como inhibidores de Trk. Se demostró que cuando se combina el CEP-701 y/o CEP-751 con la ablación de andrógenos inducida química o quirúrgicamente, ofrecía una mayor eficacia en comparación con la monoterapia sola. GlaxoSmithKline divulgó ciertos compuestos oxindólicos como inhibidores de Trk A en WO0220479 y WO0220513. Recientemente, Japan Tobacco presentó compuestos cíclicos condensados pirazólicos como inhibidores de Trk (JP2003231687A). Pfizer también publicó recientemente ciertos inhibidores de Trk A isotiazólicos (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16,

20

3444-3448).

Además de lo anterior, Vertex Pharmaceuticals ha descrito compuestos pirazólicos como inhibidores de GSK3, Aurora, etc. en WO0250065, WO0262789, WO03027111 y WO200437814; y AstraZeneca ha presentado compuestos pirazólicos como inhibidores contra la cinasa receptora de IGF-1 (WO0348133). AstraZeneca también ha presentado inhibidores de Trk en las Solicitudes Internacionales WO 2005/049033, WO 2005/103010, WO 2006/082392, WO 2006/087530 y WO 2006/087538.

Otra familia de RTK de este tipo es la familia JAK. El sistema JAK (cinasa asociada a Janus)/STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) de señalización está involucrado en varios procesos hiperproliferativos y relacionados con el cáncer, incluidas la progresión del ciclo celular, apoptosis, angiogénesis, invasión, metástasis y evasión del sistema inmunitario (Haura *et al.*, Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna *et al.*, Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434).

La familia JAK está conformada por cuatro tirosina cinasas que no actúan como receptores Tyk2, JAK1, JAK2 y JAK3, que desempeñan una función fundamental en la transducción de señales medida por citocinas y el factor de crecimiento. La unión de citocinas y/o el factor de crecimiento a uno o más receptores de la superficie celular estimula la dimerización del receptor y facilita la activación de la JAK asociada al receptor por autofosforilación. La JAK activada fosforila el receptor, creando sitios de acoplamiento para proteínas de señalización que contienen el dominio SH2, en particular la familia de proteínas STAT (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b y 6). Las STAT unidas al receptor están a su vez fosforiladas por las JAK, estimulando su disociación del receptor, y la dimerización y el traslado al núcleo posteriores. Una vez en el núcleo, las STAT se unen a ADN y cooperan con otros factores de transcripción para regular la expresión de varios genes incluidos, pero sin limitarse a, genes que codifican inhibidores de la apoptosis (p. ej., Bcl-XL, Mcl-1) y reguladores del ciclo celular (p. ej., Cyclin D1/D2, c-myc) (Haura *et al.*, Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna *et al.*, Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434).

121

Durante la década anterior, se ha publicado una cantidad considerable de artículos científicos que relacionan la señalización de JAK y/o STAT constitutiva con trastornos hiperproliferativos y el cáncer. Se ha detectado una activación constitutiva de la familia STAT, en particular STAT3 y STAT5, en muchos tipos de cánceres y trastornos hiperproliferativos (Haura *et al.*, Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324). Además, la activación aberrante del sistema JAK/STAT proporciona una estimulación proliferativa y/o antiproliferativa posterior importante de muchas cinasas (p. ej., Flt3, EGFR) cuya activación constitutiva ha sido relacionada como impulsores fundamentales en varios cánceres y trastornos hiperproliferativos (Tibes *et al.*, Annu Rev Pharmacol Toxicol 2550, 45, 357-384; Choudhary *et al.*, International Journal of Hematology 2005, 82(2), 93-99; Sordella *et al.*, Science 2004, 305, 1163-1167). Además, el deterioro de las proteínas reguladoras negativas, tales como los supresores de las proteínas de señalización de citocinas (SOCS), también puede influir en el estado de activación del sistema de señalización JAK/STAT en la enfermedad (JC Tan y Rabkin R, Pediatric Nephrology 2005, 20, 567-575).

Varias formas mutadas de la JAK2 han sido identificadas en varios marcos de la enfermedad. Por ejemplo, las translocaciones que producen la fusión del dominio de la cinasa JAK2 con un dominio de oligomerización, TEL-JAK2, Bcr-JAK2 y PCM1-JAK2, han sido relacionadas con la patogénesis de diversas neoplasias hematológicas (SD Turner y Alesander DR, Leukemia, 2006, 20, 572-582). Más recientemente, se detectó una mutación adquirida única que codificaba una sustitución de valina por fenilalanina (V617F) en JAK2 en un número significativo de pacientes con policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática, y en menor medida en varias otras enfermedades. La proteína JAK2 mutante es capaz de activar la señalización posterior en ausencia de estimulación de citocinas, lo que resulta en el crecimiento autónomo y/o hipersensibilidad a las citocinas y se cree que desempeña una función fundamental en la estimulación de estas enfermedades (MJ Percy y McMullin MF, Hematological Oncology, 2005, 23 (3-4), 91-93).

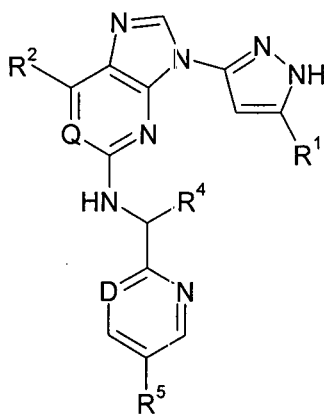
Las JAK (en particular la JAK3) desempeña una función biológica importante en el campo de los inmunosupresores y existen informes sobre el uso de los inhibidores de cinasa JAK como herramientas para prevenir los rechazos de trasplantes de órganos (Changelian, P.S. *et al.*, Science, 2003, 302, 875-878). Merck (Tompson, J.E. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12,

1219-1223) e Incyte (WO2005/105814) presentaron inhibidores de JAK2/3 basados en imidazol con la potencia enzimática a niveles de nM simples. Algunas publicaciones PCT de Vertex recientes han descrito azaindoles como inhibidores de JAK (WO2005/95400). AstraZeneca ha publicado quinolin-3-carboxamidas como inhibidores de JAK3 (WO2002/92571).

Además de lo anterior, Vertex Pharmaceuticals ha descrito compuestos pirazólicos como inhibidores de GSK3, Aurora, etc. en WO2002/50065, WO2002/62789, WO2003/027111 y WO2004/37814; y AstraZeneca presentó compuestos pirazólicos como inhibidores contra la cinasa receptora de IGF 1 (WO2003/48133) y Trk en WO2005/049033, WO2005/103010 y WO2006/082392.

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto por la presente nuevos compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Se cree que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, poseen eficacia y propiedades metabólicas y/o farmacodinámicas beneficiosas.

Se cree que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, poseen actividad inhibitoria de cinasa Trk y, por lo tanto, son útiles debido a su actividad antiproliferativa y/o proapoptótica (tal como anticancerosa) y en los métodos de tratamiento del

cuerpo humano o animal. La invención también se refiere a los procesos para la fabricación de dichos compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para usar en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico en animales de sangre caliente como el hombre.

Asimismo, de acuerdo con la presente invención, los solicitantes proporcionan métodos de empleo de tales compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, en el tratamiento del cáncer.

Se espera que las propiedades de los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, sean valiosas en el tratamiento de enfermedades asociadas con la proliferación celular, tales como cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de los vasos retinianos

Además, se espera que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis de cánceres seleccionados entre fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovarios, cáncer de mama incluido el cáncer secretor de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluido el cáncer de próstata refractario a hormonas, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), y carcinoma de pulmón microcítico (SCLC, por sus siglas en inglés), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, linfoma, cáncer tiroideo incluido el cáncer papilar tiroideo, mesotelioma y leucemia; particularmente el cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y cáncer de pulmón – NSCLC y SCLC; más particularmente el cáncer de próstata; y más particularmente el cáncer de próstata refractario a hormonas.

Se cree además que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, son valiosos en el tratamiento o la profilaxis de trastornos inflamatorios, incluidas afecciones como: alergias, incluidas la rinitis alérgica/sinusitis, alergias cutáneas (urticaria/sarpullido, angioedema, dermatitis atópica), alergias alimentarias, alergias a fármacos, alergias a insecticidas y trastornos alérgicos poco comunes tales como mastocitosis; asma; artritis, incluidas la osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartropatías; afecciones autoinmunitarias, incluidos el lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, neuropatías inflamatorias (Guillain Barré, polineuropatías inflamatorias), enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, vasculitis (granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa), y trastornos poco frecuentes tales como polimialgia reumática, arteritis temporal, síndrome de Sjogren, enfermedad de Bechet, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de Takayasu; inflamación cardiovascular; inflamación gastrointestinal; infección e inmunidad; biología e inmunología leucocítica; trastornos neuroinflamatorios y trasplante. Además, se espera que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis de estados de dolor persistente, incluido el dolor neuropático y el dolor asociado con la inflamación.

También se cree que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, poseen actividad inhibitoria de cinasa JAK y, por lo tanto, son útiles debido su actividad antiproliferativa y/o proapoptótica y en los métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere también a los procesos para la fabricación de dicho compuesto, o las sales farmacéuticamente aceptables de este, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para usar en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico en animales de sangre caliente como el hombre. Asimismo, de acuerdo con la presente invención los solicitantes proporcionan métodos de empleo de dicho compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables de este, en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y el cáncer.

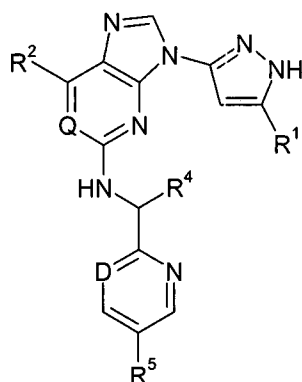
Se espera que las propiedades de los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente

aceptables de estos, sean valiosos en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y el cáncer mediante la inhibición de las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente de JAK2. Los métodos de tratamiento dirigidos a la actividad de la tirosina quinasa, en particular la actividad de la familia JAK y más particularmente la actividad de JAK2, que está involucrada en varios trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y procesos relacionados con el cáncer. Así pues, se espera que los inhibidores de tirosina cinasas, en particular de la familia JAK y más particularmente de JAK2, sean activos contra trastornos mieloproliferativos, tales como la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y el síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y enfermedades neoplásicas, tales como el carcinoma de mama, ovarios, pulmón, colon, próstata o de otros tejidos, así como también leucemias, mielomas y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumores como el melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. También se espera que los inhibidores de tirosina cinasas, particularmente los inhibidores de la familia JAK y más particularmente los inhibidores de JAK2, sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, incluidas, pero sin limitarse a, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

Además, se espera que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis contra los trastornos mieloproliferativos seleccionados entre la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados del cáncer esofágico, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) y carcinoma de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer de riñón, linfoma y leucemia; particularmente mieloma, leucemia, cáncer de ovarios, cáncer de mama y cáncer de próstata.

Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



Fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde:

Q se puede seleccionar entre N y C(R³);

D se puede seleccionar entre N y CH;

R¹ se puede seleccionar entre H, -CN, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros, heterociclilo de 5 miembros, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -N(R^{1a})N(R^{1a})₂, -NO₂, -C(O)H, -C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)R^{1b}, -S(O)R^{1b}, -S(O)₂R^{1b}, -S(O)₂N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1b}, -C(R^{1a})=N(R^{1a}) y -C(R^{1a})=N(OR^{1a}), donde dichos C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁰;

Cada vez que aparece **R^{1a}** se puede seleccionar independientemente entre H y C₁₋₆alquilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros, donde cada vez que aparecen dichos C₁₋₆alquilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R¹⁰;

Cada vez que aparece **R^{1b}** se puede seleccionar independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros, donde cada vez que aparecen dichos C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R¹⁰;

R² se puede seleccionar entre H, halo, -CN, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, carbociclilo,

heterociclilo, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ y $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^{20} ;

Cada vez que aparece R^{2a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{20} ;

Cada vez que aparece R^{2b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{20} ;

R^3 se puede seleccionar entre H, halo, $-CN$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-N(R^{3a})N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{3b}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$ y $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^{30} ;

Cada vez que aparece R^{3a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{30} ;

Cada vez que aparece R^{3b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{30} ;

R^4 se puede seleccionar entre H, $-CN$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-N(R^{4a})C(O)R^{4b}$, $-N(R^{4a})N(R^{4a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{4b}$, $-C(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-OC(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})C(O)_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$, $-OC(O)R^{4b}$, $-S(O)R^{4b}$, $-S(O)_2R^{4b}$, $-S(O)_2N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4b}$, $-C(R^{4a})=N(R^{4a})$ y $-C(R^{4a})=N(OR^{4a})$, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^{40} ;

Cada vez que aparece R^{4a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{40} ;

Cada vez que aparece R^{4b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, carbociclilo y heterociclilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{40} ;

R^5 se puede seleccionar independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{5a}$, $-SR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})C(O)R^{5b}$, $-N(R^{5a})N(R^{5a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{5b}$, $-C(O)_2R^{5a}$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-OC(O)N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})C(O)_2R^{5a}$, $-N(R^{5a})C(O)N(R^{5a})_2$, $-OC(O)R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)_2N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})S(O)_2R^{5b}$, $-C(R^{5a})=N(R^{5a})$ y $-C(R^{5a})=N(OR^{5a})$;

Cada vez que aparece R^{5a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{5b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{10} se puede seleccionar independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})N(R^{10a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-OC(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, $-OC(O)R^{10b}$, $-S(O)R^{10b}$, $-S(O)_2R^{10b}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10b}$, $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ y $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$;

Cada vez que aparece R^{10a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{10b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{20} se puede seleccionar independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20b}$, $-N(R^{20a})N(R^{20a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{20b}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)R^{20b}$, $-S(O)R^{20b}$, $-S(O)_2R^{20b}$, $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20b}$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$ y $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$;

Cada vez que aparece R^{20a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{20b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{30} se puede seleccionar independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{30a}$, $-SR^{30a}$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30b}$, $-N(R^{30a})N(R^{30a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{30b}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)R^{30b}$, $-S(O)R^{30b}$, $-S(O)_2R^{30b}$, $-S(O)_2N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30b}$, $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$ y $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$;

Cada vez que aparece R^{30a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{30b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{40} se puede seleccionar independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ y $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

Cada vez que aparece R^{40a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo; y

Cada vez que aparece R^{40b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

Es esta especificación el prefijo C_{x-y} , como se emplea en términos como C_{x-y} alquilo y análogos (donde x e y son números enteros), indica el intervalo numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo; por ejemplo, C_{1-4} alquilo incluye C_1 alquilo (metilo), C_2 alquilo (etilo), C_3 alquilo (propilo e isopropilo) y C_4 alquilo (butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y *t*-butilo).

Alquilo – Como se utiliza en la presente, el término “alquilo” se refiere a radicales hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada con el número de átomos de carbono especificado. Las referencias a grupos alquilo individuales como “propilo” son

específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como "isopropilo" son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada.

Alquenilo – Como se utiliza en la presente, el término "alquenilo" se refiere a radicales hidrocarbonados tanto de cadena lineal como ramificada con el número de átomos de carbono especificado y que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, "C₂₋₆alquenilo" incluye, pero no se limita a, grupos tales como C₂₋₆alquenilo, C₂₋₄alquenilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

Alquinilo – Como se utiliza en la presente, el término "alquinilo" se refiere a radicales hidrocarbonados tanto de cadena lineal como ramificada con el número de átomos de carbono especificado y que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Por ejemplo, "C₂₋₆alquinilo" incluye, pero no se limita a, grupos tales como C₂₋₆alquinilo, C₂₋₄alquinilo, etinilo, 2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo y 5-hexinilo.

Halo – Como se utiliza en la presente, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, "halo" puede ser fluoro, cloro y bromo. En otro aspecto, "halo" puede ser fluoro y cloro.

Carbociclilo – Como se utiliza en la presente, el término "carbociclilo" se refiere a un anillo carbonado mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo, de los cuales uno o más grupos -CH₂- pueden estar opcionalmente reemplazados por un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los ejemplos ilustrativos de "carbociclilo" incluyen, pero no se limitan a, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, indanilo, naftilo, oxociclopentilo, 1-oxoindanilo, fenilo y tetralinilo. En un aspecto, "carbociclilo" puede ser ciclopropilo.

Carbociclilo de 3 a 5 miembros – En un aspecto, "carbociclilo" puede ser "carbociclilo de 3 a 5 miembros". El término "carbociclilo de 3 a 5 miembros" se refiere a un anillo carbonado monocíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 5 átomos en el anillo, de los

cuales uno o más grupos $-CH_2-$ pueden estar opcionalmente reemplazados por un número correspondiente de grupos $-C(O)-$. Los ejemplos ilustrativos de “carbociclilo de 3 a 5 miembros” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxociclopentilo y ciclopentenilo. En un aspecto, “carbociclilo de 3 a 5 miembros” puede ser ciclopropilo.

Heterociclilo – Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo” se refiere a un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 4 a 12 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que puede, a menos que se especifique lo contrario, enlazarse a través de un nitrógeno o carbono, y de los cuales un grupo $-CH_2-$ se puede reemplazar opcionalmente con un $-C(O)-$. Los átomos de azufre del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar óxidos de S. Los átomos de nitrógeno del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar óxidos de N. Los ejemplos ilustrativos del término “heterociclilo” incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxolilo, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, oxazolilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, 2H-piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 4-piridonilo, quinolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, tiofenilo, piridinil-*N*-oxidilo y quinolinil-*N*-oxidilo.

Heterociclilo de 5 ó 6 miembros – En otro aspecto, “heterociclilo” puede ser “heterociclilo de 5 ó 6 miembros”, que se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado opcionalmente por un grupo $-C(O)-$. A menos que se especifique lo contrario, los grupos “heterociclilo de 5 ó 6 miembros” se pueden enlazar a través de un nitrógeno o carbono. Los átomos de nitrógeno del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar óxidos de N. Los átomos de azufre del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar óxidos de S. Los ejemplos ilustrativos de “heterociclilo de 5 ó 6 miembros” incluyen, pero no se limitan a, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolino, oxazolilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, 2H-piranilo, pirazolilo,

piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 4-piridonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, tiofenilo, piridin-*N*-oxidilo.

Heterociclilo de 6 miembros – En otro aspecto más, “heterociclilo” y “heterociclilo de 5 ó 6 miembros” pueden ser “heterociclilo de 6 miembros”, que se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar reemplazado opcionalmente por un grupo -C(O)-. A menos que se especifique lo contrario, los grupos “heterociclilo de 6 miembros” se pueden enlazar a través de un nitrógeno o carbono. Los átomos de nitrógeno del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar óxidos de N. Los átomos de azufre del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar óxidos de S. Los ejemplos ilustrativos de “heterociclilo de 6 miembros” incluyen, pero no se limitan a, 3,5-dioxopiperidinilo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, 2*H*-piranilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo y pirimidinilo.

Heterociclilo de 5 miembros – En otro aspecto, “heterociclilo” y “heterociclilo de 5 ó 6 miembros” pueden ser “heterociclilo de 5 miembros” que se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar reemplazado opcionalmente por un grupo -C(O)-. A menos que se especifique lo contrario, los grupos “heterociclilo de 5 miembros” se puede enlazar a través de un nitrógeno o carbono. Los átomos de nitrógeno del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar óxidos de N. Los átomos de azufre del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar óxidos de S. Los ejemplos ilustrativos de “heterociclilo de 5 miembros” incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo y tiofenilo.

Cuando un grupo R particular (p. ej., R^{1a}, R¹⁰, etc.) está presente en un compuesto de Fórmula (I) más de una vez, se pretende que cada selección para dicho grupo R sea independiente cada vez que aparece de cualquier selección en cualquiera de sus otras apariciones. Por ejemplo, se

pretende que el grupo $-N(R)_2$ englobe: 1) aquellos grupos $-N(R)_2$ en los que ambos sustituyentes R son los mismos, tales como aquellos en los que ambos sustituyentes R son, por ejemplo, C_{1-6} alquilo; y 2) aquellos grupos $-N(R)_2$ en los que cada sustituyente R es diferente, tales como aquellos en los que un sustituyente R es, por ejemplo, H y el otro sustituyente R es, por ejemplo, carbociclilo.

A menos que se especifique lo contrario, el átomo enlazante de un grupo puede ser cualquier átomo de dicho grupo; por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.

Cantidad eficaz – Como se utiliza en la presente, la frase "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o una composición que es suficiente para modificar de forma significativa y positiva los síntomas y/o las afecciones a tratar (p. ej., proporciona una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un principio activo para emplear en una composición farmacéutica variará según la afección que se está tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia combinada, el o los principios activos particulares que se están empleado, el o los excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables particulares utilizados y factores similares con los que estará familiarizado el médico responsable.

En particular, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para utilizar en el tratamiento del cáncer es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente los síntomas del cáncer y de enfermedades mieloproliferativas, en un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, para retrasar la evolución del cáncer y de enfermedades mieloproliferativas, o para reducir el riesgo de empeoramiento que corren los pacientes con síntomas de cáncer y de enfermedades mieloproliferativas.

Grupo saliente – Como se utiliza en la presente, se pretende que la frase "grupo saliente" se refiera a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como una amina nucleófila y un alcohol nucleófilo o un tiol nucleófilo. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halo, tal como cloro y bromo; y grupos sulfonilo, tales como metanosulfonilo y toluen-4-sulfonilo.

Opcionalmente sustituido – Como se utiliza en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" indica que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el grupo designado esté sustituido o sin sustituir. En el caso que se desee una sustitución, se puede reemplazar un número cualquiera de hidrógenos del grupo designado por una selección entre los sustituyentes indicados, siempre que no se exceda la valencia normal de los átomos de un sustituyente particular y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

Uno o más – En un aspecto, cuando se designa un grupo particular como opcionalmente sustituido con "uno o más" sustituyentes, dicho grupo particular puede que no esté sustituido. En otro aspecto, el grupo particular puede poseer un sustituyente. En otro aspecto, el sustituyente particular puede poseer dos sustituyentes. En otro aspecto más, el grupo particular puede poseer tres sustituyentes. En otro aspecto más, el grupo particular puede poseer cuatro sustituyentes. En otro aspecto, el grupo particular puede poseer uno o dos sustituyentes. En otro aspecto más, el grupo particular puede que no esté sustituido o puede poseer uno o dos sustituyentes.

Farmacéuticamente aceptable – Como se utiliza en la presente, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, conforme con un juicio médico razonable, adecuados para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin presentar una toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones excesivos, y que presentan una relación riesgo/beneficio razonable.

Grupo protector – Como se utiliza en la presente, se pretende que el término "grupo protector" se refiera a aquellos grupos empleados para evitar que los grupos reactivos seleccionados (tales como grupos carboxi, amino, hidroxí y mercapto) se vean sometidos a reacciones no deseadas.

Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo hidroxí incluyen, pero no se limitan a, un grupo acilo; grupos alcanoílo tales como acetilo; grupos aroílo, tales como benzoílo; grupos sililo, tales como trimetilsililo; y grupos arilmetilo, tales como bencilo. Las condiciones para la desprotección de los grupos protectores anteriores variarán necesariamente según el grupo protector que se haya seleccionado. De esta manera, por ejemplo, un grupo acilo,

tal como un grupo alcanóilo o un aroílo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo sililo, tal como trimetilsililo, se puede eliminar, por ejemplo, por fluoruro o por un ácido acuoso; o un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón.

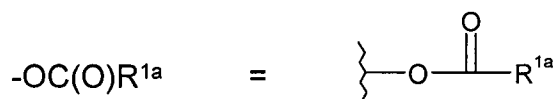
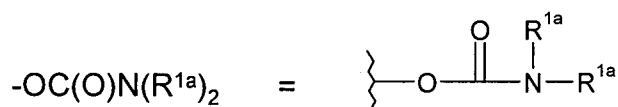
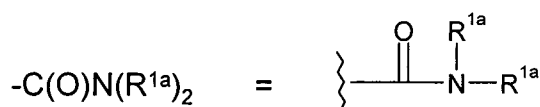
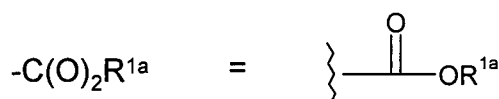
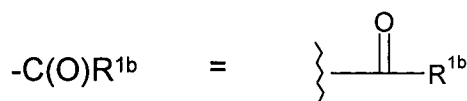
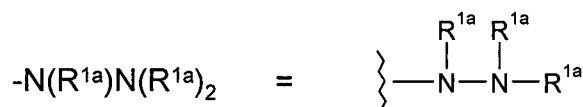
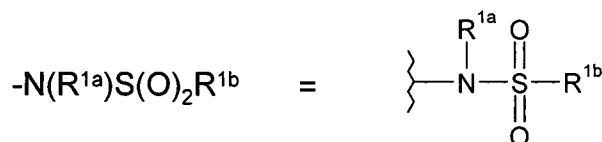
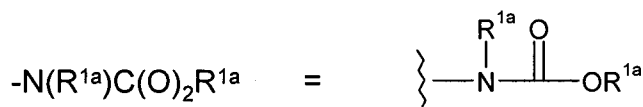
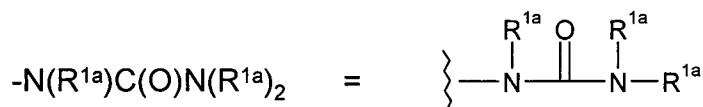
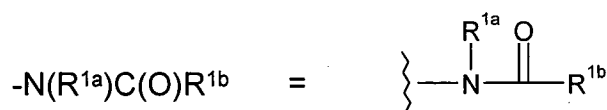
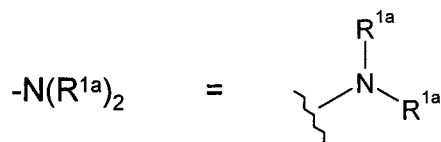
Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo amino incluyen, pero no se limitan a, grupos acilo; grupos alcanóilo tales como acetilo; grupos alcoxycarbonilo, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y *t*-butoxycarbonilo; grupos arilmetoxycarbonilo tales como benciloxycarbonilo; y grupos aroílo, tales como benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores amino anteriores varían necesariamente según el grupo protector que se haya elegido. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o alcoxycarbonilo, o un grupo aroílo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxycarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o trifluoroacético, y un grupo arilmetoxycarbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tricloruro de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo, que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxietilamina, o con hidrazina. Otro grupo protector adecuado para una amina es, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahydrofurano, que se puede eliminar por tratamiento con un ácido adecuado tal como el ácido trifluoroacético.

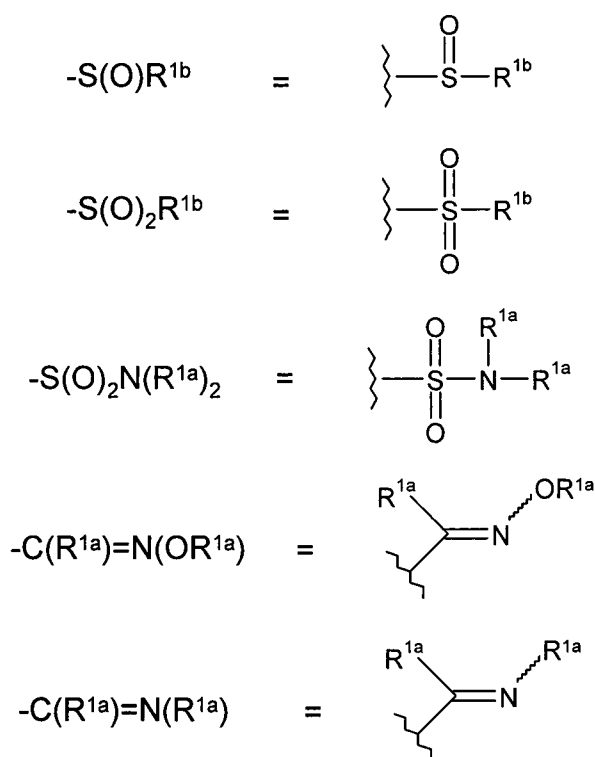
Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis empleando técnicas convencionales de uso común en el campo de la química o se pueden eliminar durante una etapa de reacción o tratamiento posterior.

Con referencia al sustituyente R^1 , a efectos ilustrativos, las siguientes definiciones de los

136

sustituyentes tienen los significados que se indican:





Los compuestos que se examinan en la presente en muchos casos se nombraron y/o revisaron con ACD/Nomenclatura de ACD/Labs®.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables estables, y en tales casos puede ser recomendable la administración de un compuesto como una sal. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colina, citrato, ciclohexil sulfamato, dietilenodiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxietilsulfonato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Los ejemplos de sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales

con bases orgánicas, tales como sales de diciclohexilamina y *N*-metil-*D*-glucamina; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, ornitina, etc. Además, se pueden cuaternizar grupos que contienen nitrógeno básico con agentes tales como: haluros de alquilo inferiores, tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como dimetilo, dietilo, dibutilo; sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga, tales como haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo, tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales atóxicas fisiológicamente aceptables, aunque otras sales también pueden ser útiles como, por ejemplo, en el aislamiento o la purificación del producto.

Las sales se pueden formar mediante medios convencionales como, por ejemplo, por reacción de la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble o en un solvente tal como el agua, que se elimina al vacío o mediante liofilización o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Algunos compuestos de Fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros de isomería geométrica (isómeros E y Z), y se debe sobreentender que la invención abarca todos estos diastereoisómeros ópticos e isómeros geométricos. La invención también se refiere a cualquiera y a todas las formas tautómeras de los compuestos de Fórmula (I).

También se debe sobreentender que ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como en formas no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe sobreentender que la invención abarca todas estas formas solvatadas.

A continuación se presentan realizaciones adicionales de la invención. Estas realizaciones adicionales se refieren a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Se pueden emplear sustituyentes específicos de este tipo, según proceda, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o en lo sucesivo.

Q

En un aspecto, **Q** se puede seleccionar entre N y C(R³); y

R^3 se puede seleccionar entre H y halo.

En otro aspecto, **Q** puede ser N.

En otro aspecto más, **Q** puede ser $C(R^3)$; y

R^3 se puede seleccionar entre H y halo.

En otro aspecto más, **Q** puede ser $C(R^3)$; y

R^3 puede ser halo.

En otro aspecto más, **Q** puede ser $C(R^3)$; y

R^3 se puede seleccionar entre H, fluoro y cloro.

En otro aspecto más, **Q** puede ser $C(R^3)$; y

R^3 puede ser H.

En otro aspecto más, **Q** puede ser $C(R^3)$; y

R^3 puede ser fluoro.

En otro aspecto más, **Q** puede ser $C(R^3)$; y

R^3 puede ser cloro.

D

En un aspecto, **D** se puede seleccionar de N.

En otro aspecto, **D** se puede seleccionar de CH.

R¹

R^1 se puede seleccionar entre H, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros, heterociclilo de 5 miembros, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})C(O)R^{1b}$, $-N(R^{1a})N(R^{1a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)_2R^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})_2$, $-OC(O)N(R^{1a})_2$,

$-N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$, $-N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$, $-OC(O)R^{1b}$, $-S(O)R^{1b}$, $-S(O)_2R^{1b}$, $-S(O)_2N(R^{1a})_2$,
 $-N(R^{1a})S(O)_2R^{1b}$, $-C(R^{1a})=N(R^{1a})$ y $-C(R^{1a})=N(OR^{1a})$;

Cada vez que aparece R^{1a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros;

Cada vez que aparece R^{1b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 3 a 5 miembros;

En un aspecto, R^1 se puede seleccionar entre C_{1-6} alquilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y $-OR^{1a}$, y

R^{1a} puede ser C_{1-6} alquilo.

En otro aspecto, R^1 puede ser C_{1-6} alquilo.

En otro aspecto más, R^1 puede ser carbociclilo de 3 a 5 miembros.

En otro aspecto más, R^1 puede ser $-OR^{1a}$; y

R^{1a} puede ser C_{1-6} alquilo.

En otro aspecto más, R^1 se puede seleccionar entre metilo, ciclopropilo, isopropoxi y etoxi.

En otro aspecto más, R^1 puede ser metilo.

En otro aspecto más, R^1 puede ser ciclopropilo.

En un aspecto, R^1 puede ser isopropoxi.

En otro aspecto, R^1 puede ser etoxi.

R^2

En un aspecto, R^2 se puede seleccionar entre H, halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ y $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$;

Cada vez que aparece R^{2a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo; y

Cada vez que aparece R^{2b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo.

En un aspecto, R^2 se puede seleccionar entre H, heterociclilo, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(O)R^{2b}$;

Cada vez que aparece R^{2a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo y heterociclilo; y

R^{2b} puede ser heterociclilo.

En un aspecto, R^2 puede ser H.

En otro aspecto, R^2 puede ser heterociclilo.

En otro aspecto más, R^2 puede ser $-OR^{2a}$; y

R^{2a} se puede seleccionar de C_{1-6} alquilo.

En otro aspecto más, R^2 puede ser $-N(R^{2a})_2$; y

Cada vez que aparece R^{2a} se puede seleccionar independientemente entre H y heterociclilo.

En otro aspecto más, R^2 puede ser $-C(O)R^{2b}$; y

R^{2b} puede ser heterociclilo.

En otro aspecto más, R^2 se puede seleccionar entre H, metoxi, morfolin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-2-

142

oxoetilo y tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino.

En otro aspecto, R^2 puede ser metoxi.

En otro aspecto más, R^2 puede ser morfolin-4-ilo.

En otro aspecto más, R^2 puede ser 2-morfolin-4-il-2-oxoetilo.

En un aspecto, R^2 puede ser tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino.

R⁴

En un aspecto, R^4 se puede seleccionar entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^{40} ;

Cada vez que aparece R^{40} se puede seleccionar independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ y $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

Cada vez que aparece R^{40a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo; y

Cada vez que aparece R^{40b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

En un aspecto, R^4 se puede seleccionar entre C_{1-6} alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{40} ;

R^{40} puede ser $-OR^{40a}$; y

R^{40a} puede ser H.

En otro aspecto, R^4 se puede seleccionar entre metilo, etilo e hidroximetilo.

En otro aspecto más, R^4 puede ser metilo.

En otro aspecto más, R^4 puede ser etilo.

En un aspecto, R^4 puede ser hidroximetilo.

R5

En un aspecto, R^5 puede ser halo.

En otro aspecto, R^5 puede ser fluoro.

Q, D, R^1 , R^2 , R^4 y R^5

En un aspecto, **Q** se puede seleccionar entre N y $C(R^3)$;

D se puede seleccionar entre N y CH;

R^2 se puede seleccionar entre H, halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ y $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$;

Cada vez que aparece R^{2a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{2b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

R^3 se puede seleccionar entre H y halo;

R^4 se puede seleccionar entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^{40} ;

Cada vez que aparece R^{40} se puede seleccionar independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ y $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

Cada vez que aparece R^{40a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo,

carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{40b} se puede seleccionar independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo; y

R^5 puede ser halo.

En otro aspecto, Q se puede seleccionar entre N y $C(R^3)$;

D se puede seleccionar entre N y CH;

R^1 se puede seleccionar entre C_{1-6} alquilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y $-OR^{1a}$;

R^{1a} puede ser C_{1-6} alquilo;

R^2 se puede seleccionar entre H, heterociclilo, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(O)R^{2b}$;

Cada vez que aparece R^{2a} se puede seleccionar independientemente entre H, C_{1-6} alquilo y heterociclilo;

R^{2b} puede ser heterociclilo;

R^3 se puede seleccionar entre H y halo;

R^4 puede ser C_{1-6} alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{40} ;

R^5 puede ser halo;

R^{40} puede ser $-OR^{40a}$; y

R^{40a} puede ser H.

En otro aspecto más, Q se puede seleccionar entre N y $C(R^3)$;

D se puede seleccionar entre N y CH;

R^1 se puede seleccionar entre metilo, ciclopropilo, isopropoxi y etoxi;

R^2 se puede seleccionar entre H, metoxi, morfolin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-2-oxoetilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilamino;

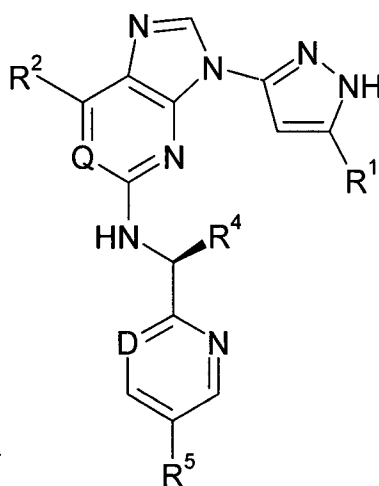
R^3 se puede seleccionar entre H, fluoro y cloro;

R^4 se puede seleccionar entre metilo, etilo e hidroximetilo; y

R^5 puede ser fluoro.

En otro aspecto más, el compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ia):

145



Fórmula (Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde **Q**, **D**, **R¹**, **R²**, **R⁴** y **R⁵** son como los definidos anteriormente.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se muestra en los Ejemplos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente de la invención.

Utilidad

JAK2

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y el cáncer mediante la inhibición de las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente la JAK2. Los métodos de tratamiento están dirigidos a la actividad de la tirosina cinasa, en particular la actividad de la familia JAK y más particularmente la actividad de JAK2, que está involucrada en varios trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y procesos relacionados con el cáncer. De esta forma, los inhibidores de la tirosina cinasa, en particular la familia de la JAK y más particularmente de la JAK2, se espera que sean activos contra los trastornos mieloproliferativos tales como la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y el síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y enfermedades neoplásicas tales como

el carcinoma de mama, ovario, pulmón, colon, próstata o de otros tejidos, así como leucemias, mielomas y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumores como el melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. También se espera que los inhibidores de tirosina cinasas, particularmente los inhibidores de la familia JAK y más particularmente los inhibidores de JAK2, sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, incluidas, pero sin limitarse a, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

Se ha demostrado que los compuestos de Fórmula (I) inhiben las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente la JAK2, como se determinó mediante el ensayo de la JAK2 que se describe en la presente.

Los compuestos de Fórmula (I) deben ser también útiles como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial de inhibir las tirosina cinasas, particularmente la familia JAK y más particularmente la JAK2. Estos se proveerían en kits comerciales que comprenderían un compuesto de esta invención.

La actividad de la cinasa JAK2 se determinó por medida de la capacidad de la cinasa de fosforilar residuos de tirosinas sintéticas dentro de un sustrato polipeptídico genérico utilizando una técnica de ensayo de proximidad de luminiscencia amplificada (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

Para medir la actividad de la JAK2 cinasa, se puede emplear una enzima purificada que se puede adquirir de proveedores comerciales. La enzima puede ser una JAK2 recombinante humana marcada en el C terminal con His6, aminoácidos 808-extremo, (número de acceso a Genbank NM 004972) expresada por el baculovirus en células Sf21 (Upstate Biotechnology MA). Después de la incubación de la cinasa con un sustrato biotinilado y trifosfato de adenosina (ATP) durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción de la cinasa se puede detener por adición de ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) 30 mM. La reacción se puede realizar en placas de microtitulación de 384 pocillos y los productos de reacción se pueden detectar mediante la adición de microesferas dadoras recubiertas con estreptavidina y microesferasceptoras

recubiertas con anticuerpos específicos para la fosfotirosina utilizando el lector de placas Multilabel EnVision después de incubar toda la noche a temperatura ambiente.

Sustrato peptídico	Tecnología de señalización celular de TYK2 (péptido biotinilado Tyr 1054/1055) #2200B. Patrón 402µM.
ATP Km	15 µM
Condiciones de ensayo	Enzima JAK2 150 pM, ATP 15 µM, Tyk2 80 nM, MgCl ₂ 10 mM, tampón Hepes 50 mM pH 7.5, DTT 1 mM, 0.025% de DTT.
Incubación	60 minutos, temperatura ambiente.
Condiciones de la finalización/detección	HEPES 6.3 mM, EDTA 30 mM, BSA 525 µg/ml, NaCl 40 mM, Triton® X-100 al 0.007%, 12 ng/ml de microesferas dadoras, 12 ng/ml de microesferas aceptoras.
Incubación de la detección	Toda la noche, temperatura ambiente.
Ajustes del fluómetro	Excitación = 680 nm, emisión = 570 nm, tiempo de excitación = 180 ms, tiempo de medición total =550 ms.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula (I) varían con cambios estructurales, se cree que, en general, se puede demostrar la actividad que poseen los compuestos de Fórmula (I) en concentraciones CI₅₀ (concentraciones para conseguir un 50% de inhibición) o dosis a un nivel menor de 10 µM.

Cuando se probó en el ensayo *in vitro* anterior, la actividad inhibidora de JAK del siguiente ejemplo se midió en la siguiente CI₅₀.

Ej.	CI ₅₀ (µM)
17	0.003

TRK

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento del cáncer mediante la inhibición de las tirosina cinasas, particularmente las Trk y más particularmente la Trk A y B. Los métodos de tratamiento están dirigidos a la actividad de la tirosina cinasa, en particular la actividad de Trk y más particularmente la actividad de la Trk A y B, la cual está involucrada en varios procesos relacionados con el cáncer. Así pues, se espera que los inhibidores de la tirosina cinasa, en particular las Trk y más particularmente la Trk A y B, sean activos contra las enfermedades neoplásicas como el carcinoma de mama, ovarios, pulmón, colon, próstata o de otros tejidos, así como también leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumores tales como el melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. También se espera que los inhibidores de la tirosina cinasa, en particular los inhibidores de Trk y más particularmente los inhibidores de la Trk A y B, sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, incluidas, pero sin limitarse a, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

Además, se espera que los compuestos de la invención sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis de los cánceres seleccionados con un aumento de las cinasas Trk constitutivamente activadas, incluidas, pero sin limitarse a, reordenamientos oncogénicos que conduzcan a fusiones ETV6-TrkC, fusiones de proteínas TRP-TrkA, AML-ETO (t8; 21), señalización con autocrina o paracrina lo que da lugar a niveles séricos elevados de NGF, BDNF, neurotrofinas o tumores con Trk constitutivamente activa asociada con la agresividad de la enfermedad, el crecimiento del tumor y la señalización de proliferación o supervivencia.

Se ha comprobado que los compuestos de la presente invención inhiben las tirosina cinasas, particularmente las Trk y más particularmente la Trk A y B, como se determinó por el ensayo de Trk A que se describe en la presente.

Los compuestos proporcionados por esta invención deben ser también útiles como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial de inhibir las tirosina cinasas, particularmente las Trk y más particularmente la Trk A y B. Estos se proveerían en kits comerciales que comprenderían un compuesto de esta invención.

mg

La actividad de la cinasa TrK A se determinó por medida de la capacidad de la cinasa de fosforilar residuos de tirosinas sintéticas dentro de un sustrato polipeptídico genérico utilizando una técnica de ensayo de proximidad de luminiscencia amplificada (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

Para medir la actividad de la cinasa Trk A, el dominio intracelular de una cinasa Trk A humana marcada con HIS (aminoácidos 442-796 de Trk A, número de acceso primario de Swiss-Prot P04629) se puede expresar en células SF9 y se puede purificar usando cromatografía en columna de níquel estándar. Después de la incubación de la cinasa con un sustrato biotinilado y trifosfato de adenosina (ATP) durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción de la cinasa se puede detener por adición de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) 30 mM. La reacción se puede realizar en placas de microtitulación de 384 pocillos y los productos de reacción se pueden detectar mediante la adición de microesferas dadoras recubiertas con estreptavidina y microesferas aceptoras recubiertas con anticuerpos específicos para la fosfotirosina utilizando el lector de placas Multilabel EnVision después de incubar toda la noche a temperatura ambiente.

Sustrato peptídico	PoliEY-biotina (PGT-bio.)
ATP Km	70 µM
Condiciones de ensayo	0.838 ng/ml de Trk A, HEPES 9 mM, 45 µg/ml de BSA, MnCl ₂ 10 mM, PGT-bio 5 nM, 0.01% de Triton® X-100, ATP 70 µM.
Incubación	20 minutos, temperatura ambiente.
Condiciones de la finalización/detección	HEPES 6.3 mM, EDTA 30 mM, BSA 525 µg/ml, NaCl 40 mM, Triton® X-100 al 0.007%, 12 ng/ml de microesferas dadoras, 12 ng/ml de microesferas aceptoras.
Incubación de la detección	Toda la noche, temperatura ambiente.
Ajustes del fluómetro	Excitación = 680 nm, emisión = 570 nm, tiempo de excitación = 180 ms, tiempo de medición total = 550 ms.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula (I) varían con cambios estructurales, se cree que, en general, se puede comprobar la actividad que poseen los

compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en concentraciones CI_{50} (concentraciones para conseguir un 50% de inhibición) o dosis a un nivel menor de 10 μM .

Cuando se probaron en un ensayo basado en el ensayo *in vivo* descrito anteriormente, la actividad inhibidora de Trk de los siguientes ejemplos se midió para las siguientes CI_{50} .

Ej.	$CI_{50}(\mu M)$
1	0.003
2	0.003
3	0.003
4	0.012
5	0.005
6	0.003
7	0.003
8	0.003
9	0.003
10	0.003
11	0.003
12	0.003
13	0.006
14	0.004
15	3.809
16	0.061
17	0.014
18	0.311
19	7.250
20	0.475
21	0.096
22	0.773

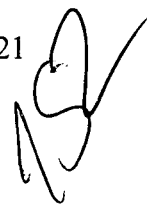
23	0.003
----	-------

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar como un medicamento.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y el cáncer en un animal de sangre caliente como el ser humano.

En otro aspecto más, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y cánceres (tumores sólidos y hematológicos), trastornos fibroproliferativos y de diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de los vasos retinianos en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto más, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados de cáncer esofágico, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) y carcinoma de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer de riñón, linfoma y leucemia en un animal de sangre caliente como un ser humano.



En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos inflamatorios, incluidas afecciones como: alergias, incluidas la rinitis alérgica/sinusitis, alergias cutáneas (urticaria/sarpullido, angioedema, dermatitis atópica), alergias alimentarias, alergias a fármacos, alergias a insecticidas y trastornos alérgicos poco comunes tales como mastocitosis; asma; artritis, incluidas la osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartropatías; afecciones autoinmunitarias, incluidos el lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, neuropatías inflamatorias (Guillain Barré, polineuropatías inflamatorias), enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, vasculitis (granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa), y trastornos poco frecuentes tales como polimialgia reumática, arteritis temporal, síndrome de Sjogren, enfermedad de Bechet, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de Takayasu; inflamación cardiovascular; inflamación gastrointestinal; infección e inmunidad; biología e inmunología leucocítica; trastornos neuroinflamatorios; y trasplante.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar dolores persistentes, incluido el dolor neuropático y el dolor asociado con la inflamación.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto más, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto inhibitorio de JAK.

En otro aspecto más, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto inhibitorio de Trk.

153

En un aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y el cáncer en un animal de sangre caliente, como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto más, se proporciona un método de tratamiento de los trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y cánceres (tumores sólidos y hematológicos), trastornos fibroproliferativos y de diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, acromegalia, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de los vasos retinianos en un animal de sangre caliente, como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto más, se proporciona un método de tratamiento de la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados de cáncer esofágico, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) y carcinoma de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer de riñón, linfoma y leucemia en un animal de sangre caliente, como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de trastornos inflamatorios, incluidas

afecciones tales como: alergias, incluidas la rinitis alérgica/sinusitis, alergias cutáneas (urticaria/sarpullido, angioedema, dermatitis atópica), alergias alimentarias, alergias a fármacos, alergias a insecticidas y trastornos alérgicos poco comunes tales como mastocitosis; asma; artritis, incluidas la osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartropatías; afecciones autoinmunitarias, incluidos el lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, neuropatías inflamatorias (Guillain Barré, polineuropatías inflamatorias), enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, vasculitis (granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa), y trastornos poco frecuentes tales como polimialgia reumática, arteritis temporal, síndrome de Sjogren, enfermedad de Bechet, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de Takayasu; inflamación cardiovascular; inflamación gastrointestinal; infección e inmunidad; biología e inmunología leucocítica; trastornos neuroinflamatorios; y trasplante, en un animal de sangre caliente como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto más, se proporciona un método de tratamiento de dolores persistentes, incluidos el dolor neuropático y el dolor asociado con la inflamación, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto más, se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, se proporciona un método para producir un efecto inhibitorio de JAK en un animal de sangre caliente como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, se proporciona un método para producir un efecto inhibitorio de Trk en un animal de sangre caliente como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho



animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto más, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y el cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, el síndrome mielodisplásico y cánceres (tumores sólidos y hematológicos), trastornos fibroproliferativos y de diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, acromegalia, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de los vasos retinianos en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica y síndrome hipereosinofílico, síndromes mielodisplásicos y cánceres seleccionados de cáncer esofágico, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) y carcinoma de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer de riñón, linfoma y leucemia en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

Ncb

aceptable de este, para usar en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la producción de un efecto inhibitorio de JAK en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la producción de un efecto inhibitorio de Trk en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto más, en el que se hace referencia al efecto inhibitorio de Trk esto puede referirse particularmente a un efecto inhibitorio de Trk A.

En otro aspecto, en el que se hace referencia al efecto inhibitorio de Trk esto puede referirse particularmente a un efecto inhibitorio de Trk B.

En otro aspecto más, cuando se hace referencia al tratamiento (o la profilaxis) del cáncer se refiere particularmente al tratamiento (o la profilaxis) del nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, cáncer esofágico, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama incluido el cáncer secretor de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluido el cáncer de próstata refractario a hormonas, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) y carcinoma de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, linfoma, cáncer tiroideo incluido el cáncer papilar tiroideo, mesotelioma, leucemia, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, fibrosarcoma incluidos el

157

fibrosarcoma congénito y osteosarcoma. Más particularmente se refiere al cáncer de próstata. Además, más particularmente se refiere al SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios y/o cáncer de mama. En otro aspecto, se puede referir al cáncer de próstata refractario a hormonas.

En otro aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en un formato adecuado para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la materia. De este modo, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y agentes antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden ser con recubrimiento o sin recubrimiento para modificar su desintegración y la subsiguiente

absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos de uso común en la materia.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las cuales el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las cuales el principio activo está mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino o en forma de partículas nano- o micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno) o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol) o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietilenado o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol) o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietilenado o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un

agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Dichas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

Los gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se incluyen en los ejemplos anteriormente mencionados. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden presentarse en forma de emulsiones oleoacuosas. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de arachis, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

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

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa estéril inyectable, la cual se puede formular de acuerdo con procedimientos de uso común usando uno o más agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados, los cuales han sido mencionados anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un solvente o diluyente atóxico

No

parenteralmente aceptable (por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol).

Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol a presión convencional diseñado para administrar el principio activo ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales, tales como hidrocarburos fluorados volátiles, o se pueden emplear hidrocarburos, y el dispositivo del aerosol está convenientemente diseñado para administrar una cantidad regulada del principio activo.

Para obtener más información sobre la formulación el lector debe referirse al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Jefe del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica individual variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 4 g de principio activo con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para obtener más información sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación el lector debe referirse al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Jefe del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990.

Como se indicó anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. Por consiguiente la dosificación óptima puede ser determinada por el especialista que está tratando a cualquier paciente particular.

161

El tratamiento contra el cáncer definido en la presente se puede aplicar como una monoterapia o puede incluir, además del compuesto de la invención, una cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de estos, como los que se utilizan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina); e inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib [Velcade[®]]); y el agente anegrilide [Agrilin[®]]; y el agente de interferón alfa;
- (ii) (ii) agentes citostáticos como los antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores negativos de los receptores de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa como finasteride;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de las células cancerosas (por ejemplo, los inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de la uroquinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores

162

incluyen los anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-*erbB2* trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-*erbB1* cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina cinasa de la familia de EGFR, tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, los inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y, por ejemplo, los inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, por ejemplo, los inhibidores o fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y, por ejemplo, los inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK1/2) y, por ejemplo, inhibidores de la proteína cinasa B (PKB/Akt), por ejemplo, los inhibidores de la familia de la tirosina cinasa Src y/o de la familia de la tirosina cinasa Abelson (Abl) como AZD0530 y dasatinib (BMS-354825) y mesilato de imatinib (GleevecTM); y cualquier agente que modifique la señalización STAT;

- (v) antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [AvastinTM], los compuestos como los que se divulgan en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y los compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- (vi) agentes vasculares perjudiciales como Combretastatin A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) las terapias antisentido, por ejemplo, las que están dirigidas a los blancos indicados anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) enfoques de terapia génica, incluidos, por ejemplo, los enfoques para reemplazar los genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia mediante la activación enzimática de profármacos dirigida por genes)

NB

tales como los que emplean citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia tales como la terapia génica resistente a múltiples fármacos;

- (ix) enfoques de inmunoterapia, incluidos, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de linfocitos T, enfoques que emplean células inmunitarias transfectadas como las células dendríticas transfectadas con genes de citocinas, enfoques que emplean líneas celulares tumorales transfectadas con genes de citocinas y enfoques que emplean anticuerpos antiidiotípicos y enfoques que emplean los fármacos inmunomoduladores talidomida y lenalidomida [Revlimid®]; y
- (x) otros regímenes de tratamiento que incluyen: la dexametasona, los inhibidores de la proteasoma (incluido el bortezomib), isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), talidomida, revemid, Rituxamab, ALIMTA, inhibidores de cinasas de Cephalon CEP-701 y CEP-2563, anticuerpos monoclonales anti-Trk o anti-NGF, radioterapia focalizada con 131I-metayodobencilguanidina (131I-MIBG), terapia con anticuerpos monoclonales anti-G (D2) con o sin factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) después de la quimioterapia.

Dicho tratamiento combinado se puede realizar mediante dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en la presente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis autorizado.

Aparte de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de JAK2 en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

N6d

En cualquiera de las composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, usos, medicamentos y peculiaridades de fabricación de la presente invención anteriormente mencionados, también se aplica cualquiera de las realizaciones alternativas de los compuestos de la invención descritas en la presente.

En un aspecto, la inhibición de la actividad de JAK se refiere particularmente a la inhibición de la actividad de la JAK2.

Proceso

Si no se pueden adquirir de proveedores comerciales, los materiales de partida necesarios para los procedimientos como los descritos en la presente, se pueden obtener mediante procedimientos que se seleccionan entre las técnicas de química orgánica estándares, técnicas las cuales son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas las cuales son análogas a los ejemplos, procedimientos y esquemas descritos en la presente.

Cabe indicar que muchos de los materiales de partida para los métodos sintéticos como los que se describen en la presente se pueden adquirir de proveedores comerciales y/o están ampliamente descritos en la bibliografía científica, o se podrían obtener a partir de compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales empleando adaptaciones de los procedimientos descritos en la bibliografía científica. Se remite al lector adicionalmente a *Advanced Organic Chemistry*, 5.^a edición, de Jerry March y Michael Smith, publicado por John Wiley & Sons **2001**, como guía general sobre condiciones de reacción y los reactivos.

También se apreciará que, en algunas de las reacciones mencionadas en la presente, puede ser necesario/deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la materia estarán familiarizados con los casos en los que la protección es necesaria o deseable, así como también con los métodos adecuados para dicha protección. Se pueden emplear grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (a modo ilustrativo, remítase a T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por John Wiley and Sons, **1991**).

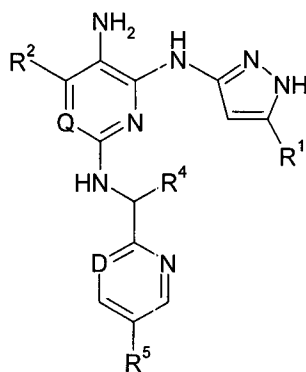
163

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de varias formas. Los esquemas y procesos que se muestran a continuación representan algunos métodos para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) y de intermedios que se pueden emplear para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) (donde Q, D, R¹, R², R⁴ y R⁵, a menos que se definan de otra forma, son como los definidos anteriormente en la presente). Cuando se muestre un solvente o reactivo particular en un esquema o proceso, o se haga referencia a este en el texto que lo acompaña, se sobreentenderá que el químico o el experto en la materia podrá modificar el solvente o reactivo según proceda. No se pretende que los esquemas y procesos representen una lista exhaustiva de los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula (I); más bien, también se pueden emplear técnicas adicionales para la síntesis de los compuestos con las cuales estará familiarizado un químico experto. No se pretende que las reivindicaciones se limiten a las estructuras que se muestran en los procesos y esquemas.

El químico experto será capaz de emplear y adaptar la información contenida y mencionada en las referencias anteriores, y los ejemplos que las acompañan y también los ejemplos, procedimientos y esquemas de la presente, para obtener los materiales de partida y productos necesarios.

En un aspecto, se pueden preparar los compuestos de Fórmula (I) al:

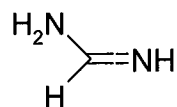
1) Proceso A - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A):



Fórmula (A);

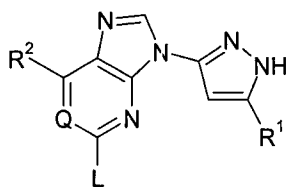
166

con un compuesto de Fórmula (B):



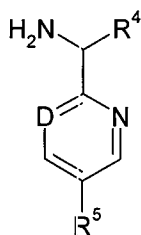
Fórmula (B);

2) Proceso B - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (C):



Fórmula (C)

con un compuesto de Fórmula (D):



Fórmula (D)

y posteriormente si fuese necesario:

- i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- ii) eliminar cualquier grupo protector; y/o
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable,

en la que

cada vez que aparece **L** puede ser el mismo o diferente y es un grupo saliente, como se indicó anteriormente en la presente; y

cada vez que aparece **PG** puede ser el mismo o diferente y es un grupo protector, como se indicó

anteriormente en la presente.

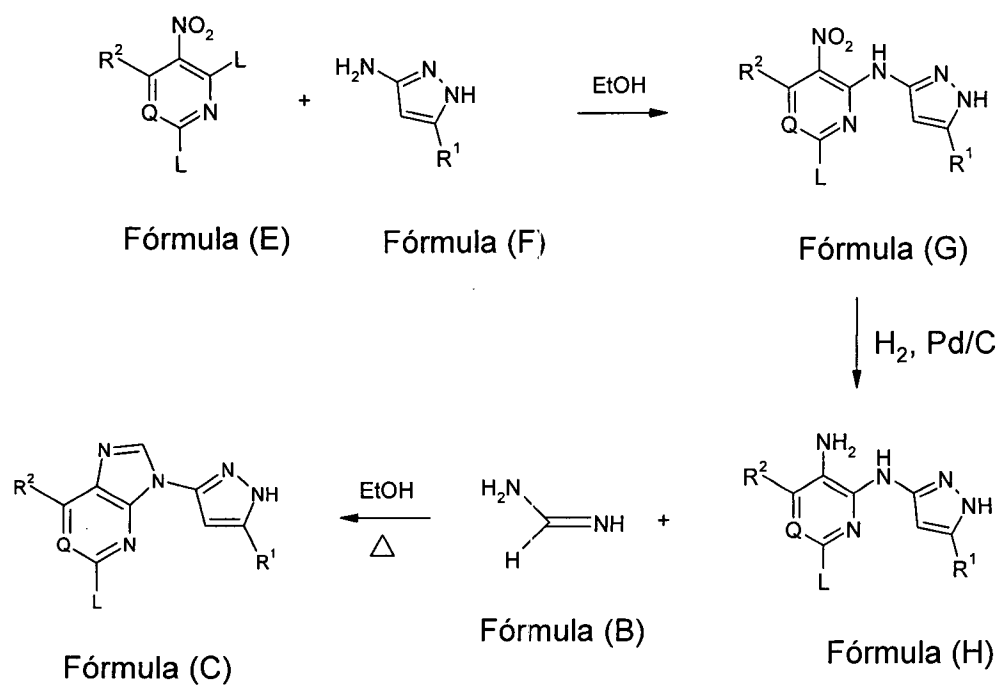
Proceso A – Los ejemplos de compuestos de Fórmula (B) incluyen acetato de formamidina. Otros compuestos que se pueden emplear de forma ventajosa en vez de los compuestos de Fórmula (B) incluyen ortoésteres tales como ortoformiato de trietilo y ortoacetato de trietilo.

Proceso B - Se pueden hacer reaccionar los compuestos de Fórmula (C) y Fórmula (D) juntos en condiciones de reacción de adición nucleofílica estándar. Por ejemplo, una reacción de este tipo se puede realizar en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, y un solvente adecuado, tal como DMF, y en un intervalo de temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C.

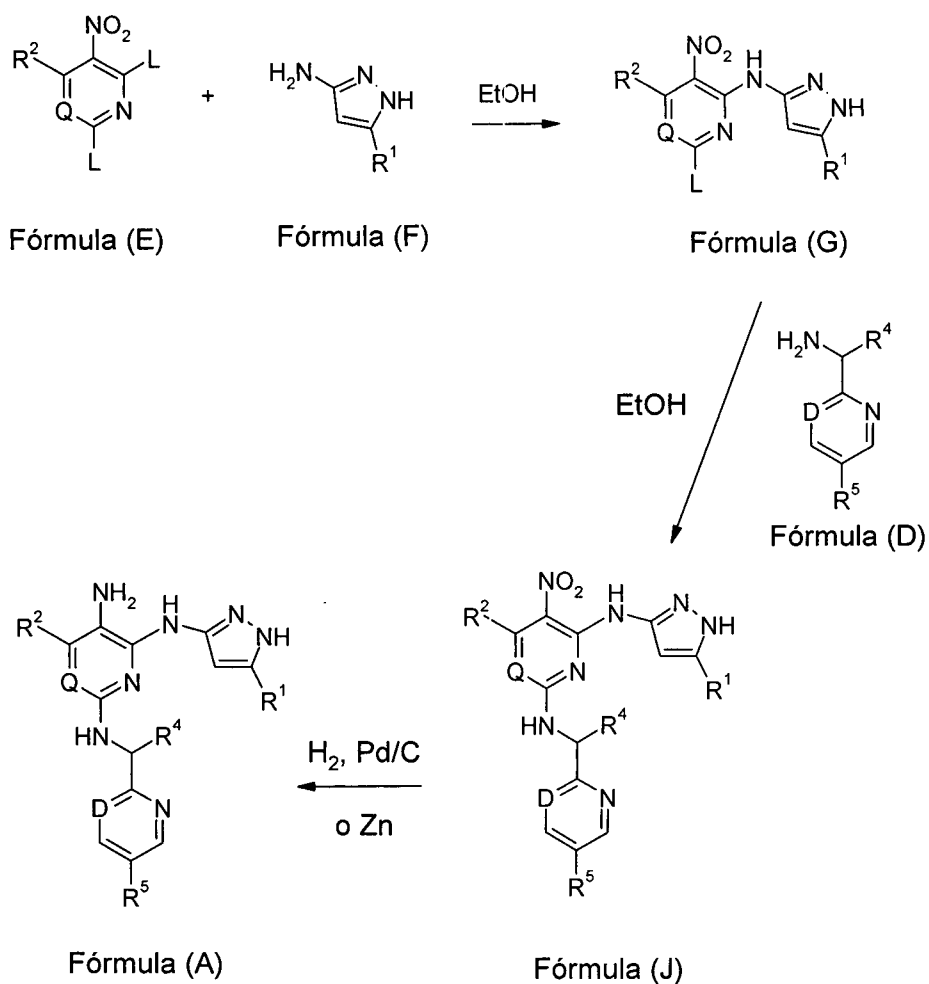
En otro aspecto, se pueden hacer reaccionar los compuestos de Fórmula (A) y los compuestos de Fórmula (B) juntos en condiciones de Buchwald estándar (por ejemplo, véase *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8451; *J. Org. Chem.*, 62, 1568 y 6066) con una base adecuada. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato de cesio, y base orgánicas tales como *t*-butóxido de potasio. Una reacción de este tipo puede tener lugar de forma ventajosa en presencia de acetato de paladio. Los solventes adecuados para una reacción de este tipo incluyen solventes aromáticos como tolueno, benceno y xileno.

Los compuestos de Fórmula (C) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1:

169



Los compuestos de Fórmula (A) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2:



La invención se describirá además con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevan a cabo a la temperatura del recinto o temperatura ambiente, es decir, en un rango de 18–25 °C;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, a menos que se indique lo contrario; la evaporación de solvente orgánico se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4.5 – 30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;
- (iii) cromatografía significa cromatografía flash en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice;

120

- (iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por TLC o cromatografía líquida/espectroscopía de masas (LC/MS) y los tiempos de reacción se dan sólo a modo de ilustración;
- (v) los productos finales tienen un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones y/o datos de los espectros de masas satisfactorios;
- (vi) los rendimientos se dan sólo a modo ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante el desarrollo de un proceso diligente; se repitieron las preparaciones si se requería más material;
- (vii) cuando se dan, los datos RMN están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz a menos que se indique lo contrario;
- (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales;
- (ix) la proporción de solventes se dio en términos de volumen: volumen (v/v).
- (x) "ISCO" se refiere a la cromatografía flash en columna en fase normal usando cartuchos de gel de sílice preempaquetados (de 12 g, 40 g, etc.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante obtenidos de ISCO, Inc, 4700 Superior Street Lincoln, NE, EE. UU.;
- (xi) "Biotage" se refiere a la cromatografía flash en columna en fase normal usando cartuchos de gel de sílice preempaquetados (12 g, 40 g, 80 g, etc.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante obtenidos de Biotage Inc, 1725 Discovery Drive Charlottesville, Virginia 22911, EE. UU.;
- (xii) "Gilson" se refiere a la columna de HPLC YMC-AQC18 en fase inversa con unas dimensiones de 20 mm/100 y 50 mm/250 en H₂O/MeCN con 0.1% de TFA como fase móvil, a menos que se indique lo contrario, y se emplea de acuerdo con las instrucciones del fabricante, obtenida de Gilson, Inc. 3000 Parmenter Street, Middleton, WI 53562-0027, EE. UU.
- (xiii) El hidrogenador Parr o los hidrogenadores tipo agitador Parr son sistemas para tratar productos químicos con hidrógeno en presencia de un catalizador a presiones de hasta 5 atmósferas (60 psi) y temperaturas de hasta 80 °C.
- (xiv) Se han empleado las siguientes abreviaturas:

DCM	diclorometano;
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento; y
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropiletilamina;
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
THF	tetrahidrofurano;
DMAP	4-dimetilaminopiridina;
DMSO	dimetilsulfóxido;
EtOAc	acetato de etilo;
Et ₂ O	dietiléter;
Boc ₂ O	anhídrido <i>t</i> -butiloxicarbonílico;
GC	cromatografía de gases;
MTBE	éter <i>tert</i> -butil metílico;
DMAC	acetamida de <i>N,N</i> -dimetilo;
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0);
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona;
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butilitio;
MeOH	metanol;
EtOH	etanol ;
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -butanol;
Oxone®	peroxomonosulfato de potasio;
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio

Intermedio 1

5-Fluoropiridin-2-carbonitrilo

Se calentaron 2-bromo-5-fluoropiridina (93.0 g, 528 mmol), polvo de Zn (8.29 g, 127 mmol), cianuro de cinc (40.3 g, 343 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (11.7 g, 21.1 mmol) y Pd₂dba₃ (9.68 g, 10.6 mmol) en DMAc anhidro (300 ml) a 95 °C durante 3 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y éter (500 ml). El sólido formado se eliminó por filtración y se lavó con éter (300 ml). La

capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. Tras eliminar el solvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-DCM = 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (49 g, 72%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J = 4.4 y 8.8 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J = 2.8 y 8.8 Hz, 1 H).

Intermedio 2

***N*-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)vinil)acetamida**

Se diluyó una solución de MeMgBr (170.3 ml, 510.98 mmol) en éter con 170 ml de THF anhidro y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (**Intermedio 1**, 53.6 g, 425.82 mmol) en THF (170 ml) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se diluyó con diclorometano (170 ml). Se añadió anhídrido acético (48.3 ml, 510.98 mmol) en diclorometano (100 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano : EtOAc = 2.5 : 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (26.6 g, 35%). ^1H RMN (400 MHz) δ 9.37 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 2.08 (s, 3 H). MS: Calculado: 180; Encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181.

Intermedio 3

***(S)*-N-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil)acetamida**

A una solución de *N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)acetamida (**Intermedio 2**, 11.0 g, 61.1 mmol) en MeOH (120 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2*S*, 5*S*)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio (I) (0.441 g, 0.611 mmol). La solución se transfirió a una bomba de alta presión y se introdujo H_2 a 150 psi. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se mantuvo una presión interior de entre 120-150 psi durante 7 horas. El solvente se eliminó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (9.8 g, 88%). ^1H RMN (400 MHz) δ 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (m, 1 H), 7.39 (dd, J = 4.4 y 8.8

Hz, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H). MS: Calculado: 182; Encontrado: $[M+H]^+$ 183. Se determinó el exceso enantiomérico por HPLC (Chiralpak IA; 70:30 CO₂/MeOH), 95.3% ee.

Intermedio 4

[(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo

Se agitó una solución de (S)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)acetamida (**Intermedio 3**, 11.0 g, 60.37 mmol), DMAP (1.48 g, 12.07 mmol) y Boc₂O (26.35 g, 120.7 mmol) en THF (100 ml) a 50 °C durante 20 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio monohidrato (5.19 g, 123.8 mmol) y agua (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluyó con éter (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) y se secó con sulfato de sodio. Tras eliminar el solvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 5 : 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (13.6 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz) δ 8.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.35-7.41 (m, 2 H), 4.67 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H). MS: Calculado: 240; Encontrado: $[M+H]^+$ 241.

Intermedio 5

Clorhidrato de [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina

A una solución de [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 4**, 12.8 g, 53.3 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió una solución de HCl/dioxano (107 ml, 4 N, 428 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó y se añadieron 50 ml de bicarbonato de sodio saturado. La solución acuosa resultante se extrajo con éter (6 x 400 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (7.30 g, 98%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz) δ 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.01 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.94 (b, 2H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS: Calculado: 140; Encontrado: $[M+H]^+$ 141.

Intermedio 6

5-Isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina

El compuesto del título se puede preparar mediante el siguiente procedimiento: A una solución de 3-amino-5-hidroxipirazol (0.50 mol) en CH_2Cl_2 se le añade trifenilfosfina (0.59 mol) y la mezcla resultante se enfría hasta 0°C . Se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0.59 mol) gota a gota durante el transcurso de un periodo de 35 minutos (la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 2°C) para dar una suspensión. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 1 hora. Se puede observar un precipitado pasados 30 minutos de la reacción. Posteriormente, se añade alcohol isopropílico (1.25 mol) gota a gota durante el transcurso de un periodo de 30 minutos a 0°C diluyendo la suspensión densa considerablemente para dar una suspensión. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y posteriormente se mantiene a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtra para eliminar los sólidos que no se hayan disuelto. El filtrado se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida para dar un aceite. La purificación por cromatografía en columna (5% $\rightarrow$ 10% MeOH en CH_2Cl_2) da el compuesto del título. (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.3 (s ancho, 1 H), 4.84 (s ancho, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 1.20 (m, 6 H).

Intermedio 7

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

Se agitó una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (0.5 g) y 5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina (**Intermedio 6**, 0.35 g) en acetonitrilo (10 ml) con trietilamina (2 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.45 g del producto deseado. MS (electronebulización): 298 ($M+1$) para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_3$.

Intermedio 8

N^6 -[$(1S)$ -1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]- N^2 -(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina

Se agitó una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 7**, 0.8 g) y clorhidrato de [$(1S)$ -1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**, 0.4 g) en *n*-BuOH (10 ml) con diisopropiletilamina (2 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro

sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.6 g del producto deseado. MS (electronebulización): 402 (M+1) para $C_{18}H_{20}FN_7O_3$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.3 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H) 8.80 (m, 1 H) 8.50 (m, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 7.80 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 6.20 (d, 1 H) 5.80 (m, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 1.50(d, 3 H) 1.20 (d, 6 H).

Intermedio 9

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

Se agitó una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (5 g) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (5 g) en acetonitrilo (40 ml) con diisopropiletilamina (6 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 5 g del producto deseado. MS (electronebulización): 280 (M+1) para $C_{11}H_{10}ClN_5O_2$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.5 (d, 1 H) 6.9 (d, 1 H) 6.5 (s, 1 H) 1.9 (m, 1 H) 1.0 (m, 2 H) 0.70 (m, 2 H).

Intermedio 10

N^2 -(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)- N^6 -[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina

Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 9**, 0.5 g) y clorhidrato de [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**, 0.35 g) en *n*-BuOH (10 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.45 g del producto deseado. MS (electronebulización): 384 (M+1) para $C_{18}H_{18}FN_7O_2$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 8.20 (m, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 6.30 (d, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2H).

Intermedio 11

5-Fluoropirimidin-2-carbonitrilo

Se introdujeron 2-cloro-5-fluoropirimidina (2.0 g, 15.09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.549 g, 0.6 mmol), dppf (0.67 g, 1.21 mmol), cianuro de zinc (1.15 g, 9.81 mmol) y polvo de zinc (0.237 mg, 3.62 mmol) en un vial para microondas de 10 ml. Se vació el matraz y se volvió a llenar con N₂ y DMAc anhidro. El vial se colocó en un reactor microondas Personal Chemistry y se calentó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y posteriormente se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico tres veces. La capa orgánica se separó y se evaporó hasta estar seca. El residuo seco se purificó por cromatografía en gel de sílice (por ISCO Combiflash con gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido crema (1.50 g, 80%). GC-MS: 123 (M); ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.80 (s, 2H).

Intermedio 12

N-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)vinil)acetamida

Se añadió 5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo (**Intermedio 11**, 1.0 g, 8.1 mmol) en THF (10 ml) a una solución de MeMgBr (3.3 ml, 9.75 mmol) en éter gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se diluyó con DCM (10 ml). Se añadió anhídrido acético (1.23 ml, 13.0 mmol) de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 40 °C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano : EtOAc = 2.5 : 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.38 g, 26%). ¹H RMN (400 MHz) 9.34 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.11 (s, 3H). MS: Calculado: 181; Encontrado: [M+H]⁺ 182.

Intermedio 13

(S)-N-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil)acetamida

A N-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)vinil)acetamida (**Intermedio 12**, 0.10 g, 0.55 mmol) en MeOH (5 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S, 5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno (ciclooctadieno)rodio(I) (0.04 g, 0.0055 mmol). La solución se transfirió a una bomba de alta presión y se introdujo H₂ a 150 psi. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se eliminó y el residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.096 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz) 8.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS: Calculado: 183; Encontrado: [M+H]⁺ 184. Se determinó el exceso enantiomérico por HPLC (Chiralpak IA; 95:5 CO₂/MeOH), >99% ee.

Intermedio 14

[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo

Se agitaron (*S*)-*N*-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil)acetamida (**Intermedio 13**, 0.20 g, 1.09 mmol), DMAP (0.027 g, 0.22 mmol) y di-*tert*-butil-dicarbonato (0.60 g, 2.73 mmol) en THF (10 ml) a 50 °C durante 40 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio monohidrato (0.094 g, 2.24 mmol) y agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Se añadió éter (30 ml), se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml) y se secó con sulfato de sodio. Tras eliminar el solvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hex-EtOAc=5:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.21 g, 80%). RMN (400 MHz) 8.84 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 1.35 (s, 12H). MS: Calculado: 241; Encontrado: [M+H]⁺ 242.

Intermedio 15

Clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina

A una solución de [(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 14**, 0.21 g, 0.87 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl (1.3 ml, 5.2 mmol) en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (cuantitativo). MS: Calculado: 141; Encontrado: [M+H]⁺ 142.

Intermedio 16

*N*²-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina

Se agitó una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 9**, 0.5 g) y clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina (**Intermedio 15**, 0.35 g) en *n*-BuOH (10 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla

resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.5 g del producto deseado. MS (electronebulización): 385 (M+1) para $C_{17}H_{18}FN_8O_2$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.20 (d, 1 H) 6.40 (m, 1 H) 6.20 (d, 1 H) 5.45 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H) 1.70 (d, 3 H) 1.05 (m, 2 H) 0.90 (m, 2H).

Intermedio 17

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

Se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (2 g) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2 g) en acetonitrilo (20 ml) con diisopropiletilamina (2 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 2.1 g del producto deseado. MS (electronebulización): 281 (M+1) para $C_{10}H_9ClN_6O_2$.

Intermedio 18

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

Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (**Intermedio 17**, 0.35 g) y clorhidrato de [(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina (**Intermedio 15**, 0.25 g) en *n*-BuOH (10 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.3 g del producto deseado. MS (electronebulización): 386 (M+1) para $C_{16}H_{16}FN_9O_2$. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.4 (s, 1 H) 11.30 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 8.80 (s, 2 H) 6.10 (d, 1 H) 5.25 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2H).

Intermedio 19

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

Se agitó una mezcla de 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (**Intermedio 17**, 0.35 g) y clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**, 0.25 g) en *n*-BuOH (10 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.3 g del producto deseado. MS (electronebulización): 385 (M+1) para C₁₇H₁₆FN₈O₂.

Intermedio 20

*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*²-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina

Se agitó una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 7**, 0.4 g) y clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina (**Intermedio 15**, 0.25 g) en *n*-BuOH (5 ml) con diisopropiletilamina (1.5 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.55 g del producto deseado. MS (electronebulización): 403 (M+1) para C₁₇H₁₉FN₈O₃. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (s, 2 H) 8.10 (d, 1 H) 6.15 (d, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 1.50(d, 3 H) 1.20 (d, 6 H).

Intermedio 21

(*R*)-*N*-(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida

A una solución de (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2.5 g, 20.6 mmol) y {[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído (4.32 ml, 22.7 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió CuSO₄ (7.23 g, 45.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (0-30% de EtOAc en hexanos) dio el producto deseado (*R*)-*N*-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Tetrahedron Lett. **2001**, 42,

2051-54). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 - 8.24 (m, 1 H) 4.53 (d, $J = 3.01$ Hz, 2 H) 1.15 - 1.23 (m, 9 H) 0.90 (s, 9 H) 0.08 (s, 6 H).

Intermedio 22

(*R*_S)-*N*-[(1*R*)-2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida*

A una solución fría de 2-bromo-5-fluoropiridina (1.3 g, 7.2 mmol) en Et_2O (8 ml) a -68°C se le añadió una solución de *t*-BuLi (1.7 M en pentano, 8.5 ml, 14.4 mmol) cuidadosamente. La temperatura de la mezcla se mantuvo por debajo de -65°C y la mezcla se dejó agitar durante 15 minutos a -70°C . Se enfrió una solución de (*R*)-*N*-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**Intermedio 21**, 1.0 g, 3.6 mmol) en Et_2O (24 ml) hasta -75°C . A esta se le añadió a través de una cánula una solución del compuesto de litio anterior durante 15 minutos. Se empleó más Et_2O (2 ml) para enjuagar la solución del compuesto de litio. La mezcla se dejó agitar a -78°C durante 3 horas. Se le añadió una solución saturada de NH_4Cl . Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró. La cromatografía en columna (20-40% de EtOAc en hexanos) dio el producto deseado (*R*_S)-*N*-[(1*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida* como un sólido (*R*_f más alto en la TLC, 1.19 g) junto con el diastereoisómero (*R*_f más bajo en la TLC, 166 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.41 (s, 1 H) 7.35 (d, $J = 6.78$ Hz, 2 H) 4.59 (t, $J = 5.65$ Hz, 1 H) 4.43 (d, $J = 5.28$ Hz, 1 H) 3.82 - 4.02 (m, 2 H) 1.23 (s, 9 H) 0.81 (s, 9 H) - 0.06 (d, $J = 12.06$ Hz, 6 H).

* se pretende que "*R*_S" denote que el azufre posee una configuración R.

Intermedio 23

Clorhidrato de (2*R*)-2-amino-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol

A una solución de (*R*_S)-*N*-[(1*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (**Intermedio 22**, 1.13 g, 3.02 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 3.02 ml, 12.08 mol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró. La mezcla se recrystalizó en hexanos para dar la sal del título (575 mg). El producto es sumamente higroscópico. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.55 (s, 2 H) 7.76 - 7.93 (m, 1 H) 7.65 (dd, $J = 8.29, 4.52$ Hz, 1 H) 4.43 (d, $J = 4.52$ Hz, 1 H) 3.77

181

(s, 2 H).

Intermedio 24

(2R)-2-(5-Fluoropiridin-2-il)-2-({6-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-nitropiridin-2-il}amino)etanol

Se agitó una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 7**, 0.5 g) y clorhidrato de (2R)-2-amino-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (**Intermedio 23**, 0.45 g) en *n*-BuOH (10 ml) con diisopropiletilamina (3 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.45 g del producto deseado. MS (electronebulización): 418 (M+1) para C₁₈H₂₀FN₇O₄. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 5.45 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 3.90 (m, 2 H) 1.30 (d, 6 H).

Intermedio 25

5-Etoxi-1H-pirazol-3-amina

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 6** utilizando 3-amino-5-hidroxipirazol como material de partida. (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.85 (s ancho, 3 H), 4.02 (m, 2 H), 1.30 (t, J = 8 Hz, 3 H)

Intermedio 26

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

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 7** utilizando el **Intermedio 25** como material de partida. MS (electronebulización): 284 (M+1) para C₁₀H₁₀ClN₅O.

Intermedio 27

(2R)-2-({6-[(5-Etoxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-nitropiridin-2-il}amino)-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol

Se agitó una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-etoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio**

26, 0.2 g) y clorhidrato de (2*R*)-2-amino-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (**Intermedio 23**, 0.15 g) en *n*-BuOH (5 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.2 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 404 (M+1) para C₁₇H₁₈FN₇O₄.

Intermedio 28

N²-(5-Etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-N⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina

Se agitó una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 26**, 0.35 g) y clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina (**Intermedio 15**, 0.20 g) en *n*-BuOH (5 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.37 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 389 (M+1) para C₁₆H₁₇FN₈O₃.

Intermedio 29

N²-(5-Etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-N⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina

Se agitó una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 26**, 0.35 g) y clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**, 0.20 g) en *n*-BuOH (5 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.37 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 388 (M+1) para C₁₇H₁₇FN₇O₃.

Intermedio 30

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

Se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (2 g) y 5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-amina (**Intermedio 6**, 1.5 g) en acetonitrilo (50 ml) con trietilamina (5 ml) a temperatura ambiente

durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 1 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 299 (M+1) para $C_{10}H_{12}ClN_6O_3$.

Intermedio 31

N^2 –[(1*S*)–1–(5–Fluoropiridin–2–il)etil]– N^4 –(5–isopropoxi–1*H*–pirazol–3–il)–5–nitropirimidin–2,4–diamina

Se agitó una mezcla de 2-cloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (**Intermedio 30**, 1.0 g) y clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**, 0.8 g) en *n*-BuOH (5 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 1.0 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 403 (M+1) para $C_{17}H_{19}FN_8O_3$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 5.20 (m, 1 H) 4.70 (m, 2 H) 1.60 (d, 3 H) 1.40 (d, 6 H).

Intermedio 32

N^2 –[(1*S*)–1–(5–Fluoropirimidin–2–il)etil]– N^4 –(5–isopropoxi–1*H*–pirazol–3–il)–5–nitropirimidin–2,4–diamina

Se agitó una mezcla de 2-cloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (**Intermedio 30**, 0.2 g) y clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina (**Intermedio 15**, 0.15 g) en *n*-BuOH (5 ml) con diisopropiletilamina (1 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.2 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 404 (M+1) para $C_{16}H_{18}FN_9O_3$.

Intermedio 33

(*S*)-*N*–[(5–Fluoropiridin–2–il)metilen]–2–metilpropan–2–sulfinamida

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la

síntesis del **Intermedio 21** utilizando 5-fluoropiridin-2-carbaldehído y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida como materiales de partida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.06 (dd, *J*=8.29, 4.52 Hz, 1 H) 7.51 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H) 1.20 - 1.33 (m, 9 H). El producto se utilizó sin purificación.

Intermedio 34

(Ss)-N-[(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)propil]-2-metilpropan-2-sulfinamida*

A una solución de (*S*)-*N*-[(5-fluoropiridin-2-il)metilen]-2-metilpropan-2-sulfinamida (**Intermedio 33**, 1.5 g, 6.58 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -45°C se le añadió bromuro de etilmagnesio (1.0 M en MTBE, 6.6 ml, 6.6 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 30 minutos y se le añadió agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (30-50% de EtOAc en CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (*R_f* más alto en la TLC) como un sólido (485 mg, 29%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.39 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 4.60 (d, *J*=7.54 Hz, 1 H) 4.31 (c, *J*=6.78 Hz, 2 H) 1.22 - 1.27 (s, 9 H) 0.86 (t, *J*=7.54 Hz, 3 H).

* se pretende que "Ss" denote que el azufre posee una configuración S.

Intermedio 35

[(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)propil]amina

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 21** utilizando (*Ss*)-*N*-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)propil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (**Intermedio 34**) como material de partida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (s, 1 H) 8.59 (s, 2 H) 7.77 - 7.92 (m, 1 H) 7.64 (dd, *J*=8.29, 4.52 Hz, 1 H) 4.33 (d, *J*=7.54 Hz, 1 H) 1.72 - 1.97 (m, 2 H) 0.75 (t, *J*=7.54 Hz, 3 H).

Intermedio 36

N⁶-[(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)propil]-N²-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina

Se agitó una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 7**, 0.5 g) y [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)propil]amina (**Intermedio 35**, 0.45 g) en *n*-BuOH (10 ml) con diisopropiletilamina (3 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se

diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 0.45 g del producto deseado. MS (electronebulización): 416 (M+1) para $C_{19}H_{22}FN_7O_3$.

Intermedio 37

2,4,6-Tricloro-5-nitropirimidina

Se calentó una solución de 5-nitropirimidin-2,4,6-triol (5 g) en $POCl_3$ (30 ml) y 2,6-lutidina (15 ml) hasta 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporaron los volátiles. La purificación por cromatografía en columna (ISCO, EtOAc/hexanes 1:10) dio el compuesto del título (1.03 g) junto con 2,4,5,6-tetracloropirimidina. LCMS 228 [M+1].

Intermedio 38

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

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 7** utilizando el **Intermedio 6** y el **Intermedio 7** como materiales de partida. MS (electronebulización): 333 (M+1) para $C_{11}H_{11}Cl_2N_5O_3$.

Intermedio 39

3-Cloro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-N⁶-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina

Se agitó una mezcla de 5,6-dicloro-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 38**, 0.75 g) y clorhidrato de [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**, 0.50 g) en *n*-BuOH (20 ml) con diisopropiletilamina (3 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 1.0 g del producto deseado. MS (electronebulización): 436 (M+1) para $C_{18}H_{19}ClFN_7O_3$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.0 (ancho 1 H) 10.8 (ancho 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.30 (s, 3 H) 7.80 (m, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 5.50 (m, 1 H) 4.50 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.30 (d, 6 H).

Intermedio 40**2,3,6-Trifluoro-5-nitropiridina**

A un matraz de 3 bocas de fondo redondo se le añadió 2,3,6-trifluoropiridina (25 g, 0.19 mol) seguida de la adición de ácido nítrico fumante rojo (210 ml, 4.7 mol). Se añadió ácido sulfúrico (150 ml, 2.8 mol) a esta mezcla lentamente a través de un embudo manteniendo la temperatura interna por debajo de 40°C. La solución resultante se calentó hasta 60°C durante 30 minutos y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente después de calentar. Posteriormente, esta solución de enfrió además en un baño de agua helada y se enfrió rápidamente de forma inversa en un matraz Erlenmeyer de 2 L que contenía una mezcla de hielo y agua (700 ml, proporción 1:1). La solución enfriada se transfirió posteriormente a un embudo de separación de 2 L y se particionó con hexanos (600 ml). La capa acuosa se lavó subsecuentemente con hexanos (600 ml) y cloruro de metileno (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron posteriormente con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (19.2 g, 57% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ 8.74 (s, 1 H).

Intermedio 41**5,6-Difluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina**

A una solución de 2,3,6-trifluoro-5-nitropiridina (**Intermedio 40**, 1.0 g) en EtOH (20ml) a 0°C, se le añadió 5-metil-1H-pirazol-3-amina (550mg) y DIPEA (2ml). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura hasta el día siguiente. El compuesto del título se recogió por filtración (780 mg). LCMS 377 [M+1].

Intermedio 42**3-Fluoro-N²-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N⁶-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina**

A una solución de 5,6-difluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 41**, 778 mg, 3.06 mmol) en *n*-BuOH (10 ml) se le añadió la sal clorhídrica del clorhidato de [(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina (554 mg, 3.06 mmol) y DIPEA (~1.1 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 110 °C hasta el día siguiente. La mezcla resultante se enfrió hasta

temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo de color. La purificación por cromatografía en columna (Biotage, 50%→70% de EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título. LCMS: 378 [M+1].

Intermedio 43

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

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 9** utilizando 2,6-dicloro-3-nitropiridina y 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina como materiales de partida. LCMS: 254 [M+1].

Intermedio 44

***N*⁶-[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*²-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina**

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 8** utilizando clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina (**Intermedio 15**) y 6-cloro-*N*-(5-metil-1*H*)pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 43**) como materiales de partida. LCMS: 359 [M+1].

Intermedio 45

***N*⁶-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-*N*²-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina**

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 8** utilizando clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**) y 6-cloro-*N*-(5-metil-1*H*)pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 43**) como materiales de partida. LCMS: 358 [M+1].

Intermedio 46

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

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 30** utilizando 2,6-dicloro-3-nitropirimidina y 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina como materiales de partida. LCMS: 255 [M+1].

186

Intermedio 47**6-Cloro-*N*-(5-metil-1*H*)pirazol-3-il)-3-nitropirimidin-2-amina**

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 18** utilizando clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**) y 6-cloro-*N*-(5-metil-1*H*)pirazol-3-il)-3-nitropirimidin-2-amina (**Intermedio 46**) como materiales de partida. LCMS: 359 [M+1].

Intermedio 48**2-Cloro-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 30** utilizando 2,6-dicloro-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo y 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina como materiales de partida. LCMS: 327 [M+1].

Intermedio 49**2-{[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 18** utilizando clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amina (**Intermedio 15**) y 2-cloro-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 48**) como materiales de partida. LCMS: 432 [M+1].

Intermedio 50**Ácido 2-{[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxílico**

A una solución de 2-{[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 49**, 2 mmol) en THF/MeOH (1:1 v/v, 10 ml) se le añadió LiOH (0.42 g) en H₂O (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el sólido remanente se diluyó con H₂O. La capa acuosa se acidificó con una solución 1N de HCl (ac) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y la evaporación

189

dio el compuesto del título (406 mg) utilizado en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS: 402 [M-1].

Intermedio 51

N^2 -[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-nitropirimidin-2,4-diamina

A una solución de ácido 2-{[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxílico (**Intermedio 50**, 406 mg, ~1mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron DIPEA (~0.3 ml), HATU (456 mg) y morfolina (0.130 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó hasta el día siguiente. La mezcla se diluyó con H₂O y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y solución saturada de NaHCO₃ (ac), se secaron y la evaporación de los volátiles a presión reducida dio un residuo de color. La purificación por cromatografía en columna (ISCO, 50%→70% de EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título. LCMS: 473 [M+1].

Intermedio 52

2-Cloro- N -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitro- N' -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4,6-diamina

A una solución de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (**Intermedio 37**, 1 g, 4.4 mmol) en EtOH a -50°C, se le añadieron 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina (255 mg) y DIPEA (1.6 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 5 minutos, periodo tras el cual se añadió 4-aminopirano (300 mg). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con H₂O y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y solución saturada de NaHCO₃ (ac), se secaron y la evaporación de los volátiles a presión reducida dio un residuo de color. La purificación por Gilson (MeCN/H₂O, 5%→95%, 15 minutos) dio el compuesto del título (120 mg). LCMS: 354 [M+1].

Intermedio 53

N^2 -[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitro- N^6 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2,4,6-triamina

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la

síntesis del **Intermedio 18** utilizando clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**) y 2-cloro-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitro-*N'*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4,6-diamina (**Intermedio 52**) como materiales de partida. LCMS: 458 [M+1].

Intermedio 54

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

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 18** utilizando 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (**Intermedio 37**), 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina y metóxido sódico como materiales de partida. LCMS: 285 [M+1].

Intermedio 55

***N*²-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-6-metoxi-*N'*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-2,4-diamina**

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 18** utilizando clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**) y 2-cloro-6-metoxi-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-4-amina (**Intermedio 54**) como materiales de partida. LCMS: 389 [M+1].

Intermedio 56

4,6-Dicloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina

A 50 ml de EtOH absoluto se le añadió Na metálico (1g) en pequeñas porciones y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos una vez finalizada la adición de Na. Se añadieron tiourea (1.6 g) y nitromalonato de dietilo (2.0 g), tras lo cual se observó una suspensión amarilla. Esta suspensión se calentó a reflujo durante 3 horas y posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con cuidado hasta pH~2 con HCl 5N (ac) tras lo cual se observó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH y H₂O, y se secó hasta el día siguiente en un horno al vacío. El sólido (2.15 g) se disolvió en una solución 2.5N de NaOH (16 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (1.6 g) gota a gota a través de una jeringa y se observó una suspensión de color una vez finalizada la adición. La mezcla se acidificó con AcOH glacial, y el precipitado derivado se recogió por filtración, se lavó con H₂O y se secó al vacío hasta el día

siguiente (1.2 g). El sólido (1.2 g) se añadió lentamente a una mezcla de POCl₃ (30 ml) y 2,6-lutidina (15 ml), y la mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporaron los volátiles. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos 1:10) dio el compuesto del título (1.0 g). LCMS: 240 [M+1].

Intermedio 57

N-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-2-(metiltio)-6-morfolin-4-il-5-nitropirimidin-4-amina

A una solución de 4,6-dicloro-2-metiltio-5-nitropirimidina (**Intermedio 56**, 820 mg) en THF a 0°C, se le añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-amina (350 mg) y DIPEA (1.6 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas, periodo tras el cual se añadió morfolina (1 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se diluyó con H₂O y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y solución saturada de NaHCO₃ (ac), se secaron y la evaporación de los volátiles a presión reducida dio un residuo de color. La purificación por cromatografía en columna (50% de EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título (820 mg). LCMS: 352 [M+1].

Intermedio 58

N²-[(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-il-5-nitropirimidin-2,4-diamina

A una solución de N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(metiltio)-6-morfolin-4-il-5-nitropirimidin-4-amina (**Intermedio 57**, 118 mg) en MeOH (2 ml) y DCM (2 ml) se le añadieron Oxone® (302 mg) y NaHCO₃ (56 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron [(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 8**, 250 mg) y DIPEA (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H₂O y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y solución saturada de NaHCO₃ (ac), se secaron y la evaporación de los volátiles a presión reducida dio un residuo de color. La purificación por cromatografía en columna (60% de EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título (220 mg). LCMS: 444 [M+1].

142

Intermedio 59

*N*²-(5-Etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)propil]-3-nitropiridin-2,6-diamina

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Intermedio 28** utilizando 6-cloro-*N*-(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2-amina (**Intermedio 26**) y [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)propil]amina (**Intermedio 35**) como materiales de partida. LCMS: 402 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.00 (s, 1H), 11.00(s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.80(s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.10 (c, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.10 (t, 3 H).

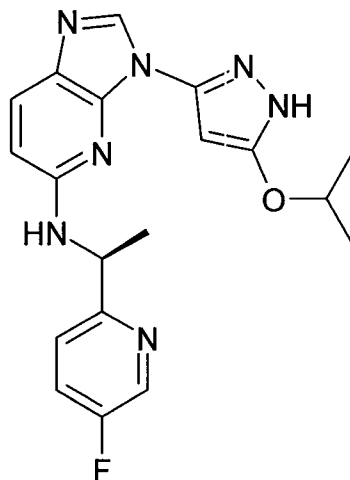
Intermedio 60

2-{[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para el **Intermedio 29** utilizando clorhidrato de [(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amina (**Intermedio 5**) y 2-cloro-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 48**) como materiales de partida. LCMS: 431 [M+1].

Ejemplo 1

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

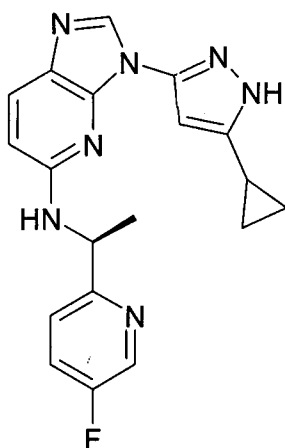


Se disolvió *N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-*N*²-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-

2,6-diamina (**Intermedio 8**, 0.5 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (60 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.29 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 382 (M+1) para C₁₉H₂₀FN₇O. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.45 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 4.50 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.35 (d, 6 H).

Ejemplo 2

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

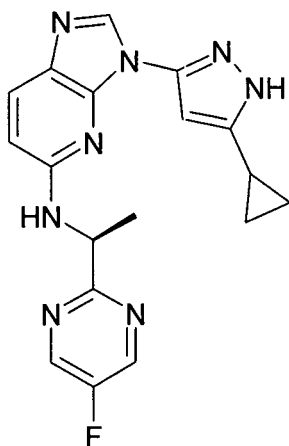


Se disolvió N²-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N⁶-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 10**, 0.4 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (60 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 95°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.16 g del compuesto del título.

MS (electronebulización): 364 (M+1) para $C_{19}H_{18}FN_7$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 5.10 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2 H).

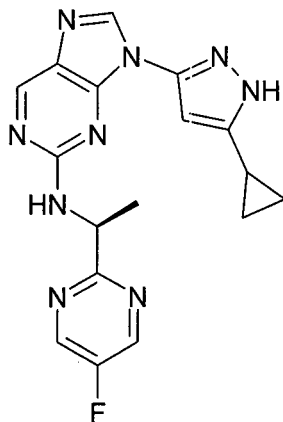
Ejemplo 3

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

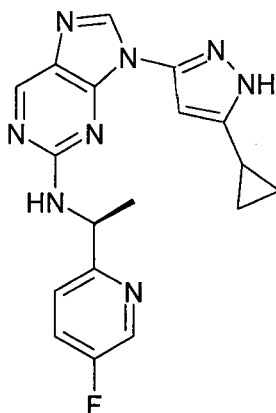


Se disolvió N^2 -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)- N^6 -[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 16**, 0.45 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (60 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formilamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 95°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.08 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 365 (M+1) para $C_{18}H_{17}FN_8$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 5.30 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H).

195

Ejemplo 4**9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-9H-purin-2-amina**

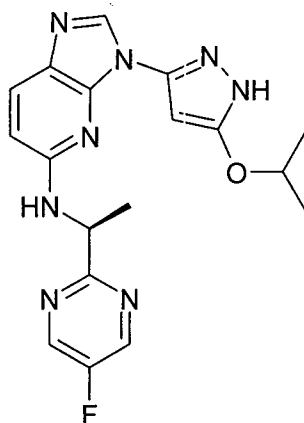
Se disolvió N^4 -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-5-nitropirimidin-2,4-diamina (**Intermedio 18**, 0.25 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (40 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 95°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.013 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 366 (M+1) para $C_{17}H_{17}FN_9$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.65 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 6.40 (d, 1 H) 5.30 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.65 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H).

Ejemplo 5**9-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-9H-purin-2-amina**

Se disolvió N^4 -(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)- N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-5-nitropirimidin-2,4-diamina (**Intermedio 19**, 0.25 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (40 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 95°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.03 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 365 (M+1) para C₁₈H₁₇FN₈. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.50 (d, 2 H) 6.30 (ancho, 1 H) 5.20 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.65 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H).

Ejemplo 6

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

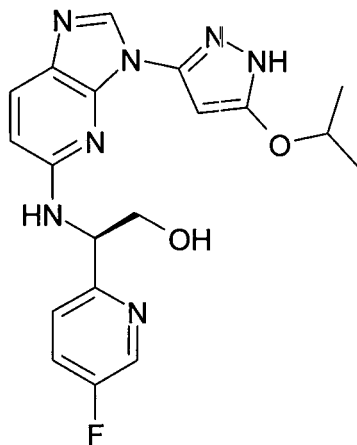


Se disolvió N^6 -[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]- N^2 -(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 20**, 0.5 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (60 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar

0.29 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 383 (M+1) para $C_{18}H_{19}FN_8O$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (s, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 4.70 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.35 (d, 6 H).

Ejemplo 7

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

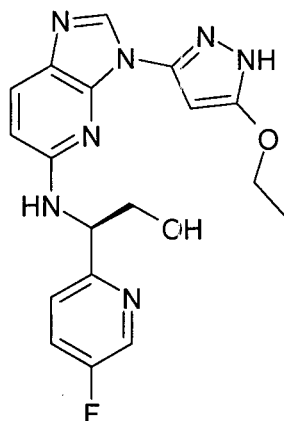


Se disolvió (2R)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-([3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-nitropiridin-2-il]amino)etanol (**Intermedio 24**, 0.45 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (90 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.075 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 398 (M+1) para $C_{19}H_{20}FN_7O_2$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (d, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.05 (s, 1 H) 5.20 (m, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 4.00 (m, 2 H), 1.55 - 1.35 (m, 6 H).

100

Ejemplo 8

(2R)-2-{[3-(5-Etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]amino}-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol

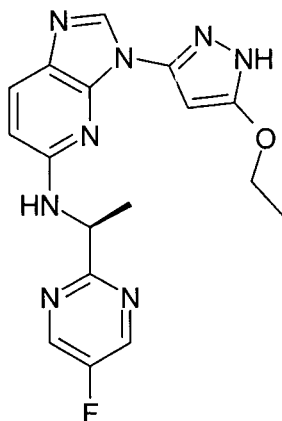


Se disolvió (2*R*)-2-({6-[(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropiridin-2-il}amino)-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (**Intermedio 27**, 0.2 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (50 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formilamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.06 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 384 (M+1) para C₁₈H₁₈FN₇O₂. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.20 (d, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.30 (dd, 1 H) 6.40 (d, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 5.00 (m, 1 H) 4.00 (d, 2 H) 3.80 (m, 2 H) 1.00 (t, 3 H).

pdd

Ejemplo 9

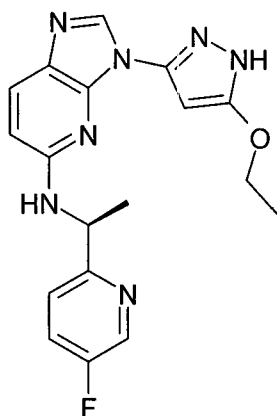
3-(5-Etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-
amina



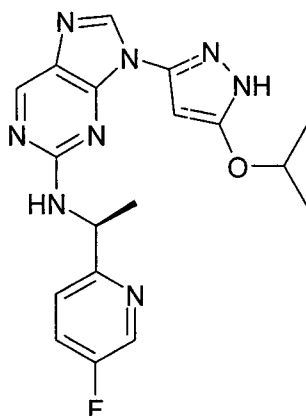
Se disolvió N^2 -(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)- N^6 -[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 28**, 0.3 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (90 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formilamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.034 g del compuesto del título. MS (electronebulización): 369 (M+1) para C₁₇H₁₇FN₈O. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.40 (m, 1 H) 4.30 (c, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 1.55 (t, 3 H).

Ejemplo 10

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

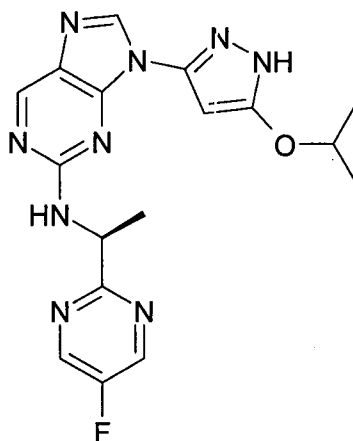


Se disolvió N^2 -(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)- N^6 -[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 29**, 0.3 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (90 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.034 g del producto deseado. MS (electronebulización): 368 (M+1) para $C_{18}H_{18}FN_7O$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 6.60 (d, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 4.10 (c, 2 H) 1.50 (d, 3 H) 1.40 (t, 3 H).

Ejemplo 11*N*-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-9-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-purin-2-amina

Se disolvió *N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-2,4-diamina (**Intermedio 31**, 1.0 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (150 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (1.0 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.7 g del producto deseado. MS (electronebulización): 383 (M+1) para C₁₈H₁₉FN₈O. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70 (s, 1 H) 8.40 (m, 2 H) 7.50 (dd, 2 H) 6.00 (s, 1 H) 5.20 (m, 1 H) 4.20 (m, 1 H) 1.50 (d, 3 H) 1.40 (d, 6 H).

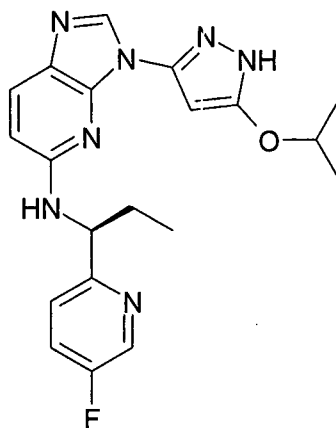
202

Ejemplo 12*N*-[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-9-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-purin-2-amina

Se disolvió N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]- N^4 -(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-2,4-diamina (**Intermedio 32**, 0.2 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (40 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.08 g del producto deseado. MS (electronebulización): 384 (M+1) para $C_{17}H_{18}FN_9O$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.60 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.50 (d, 6 H).

Ejemplo 13

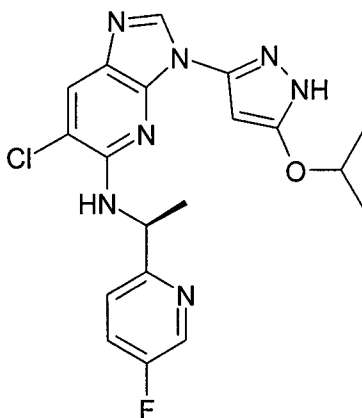
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)propil]-3-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-amina



Se disolvió *N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)propil]-*N*²-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 36**, 0.45 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (150 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.12 g del producto deseado. MS (electronebulización): 396 (M+1) para C₂₀H₂₂FN₇O. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.50 (m 2 H) 6.70 (d, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 5.00 (m, 1 H) 4.40 (m, 1 H) 2.00 (m, 2 H) 1.40 (d, 6 H).

Ejemplo 14

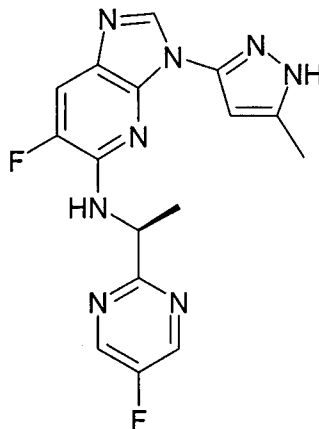
6-Cloro-N-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina



Se disolvió 3-cloro- N^2 -[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]- N^6 -(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 39**, 0.5 g) en etanol (20 ml) con Pd-C (150 mg) y una entrada hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida por TLC o LCMS. Se añadió acetato de formilamidina (0.5 g) al filtrado después de filtrar la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla resultante y se empleó una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml X3) para lavar la capa orgánica. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) para dar 0.12 g del producto deseado. MS (electronebulización): 416 (M+1) para $C_{19}H_{19}ClFN_7O$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 6.70 (d, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 5.40 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.40 (d, 6 H).

Ejemplo 15

6-Fluoro-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-amina

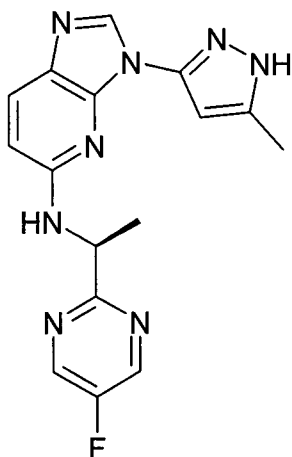


A una solución de 3-fluoro-*N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*⁶-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 42**, 3.05 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadieron SnCl₂·2H₂O (1.74g, 9.18 mmol) y ortoformiato de trietilo (0.652 ml). La solución resultante se calentó hasta 70 °C hasta el día siguiente. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc. De la evaporación de los volátiles a presión reducida se obtuvo un residuo de color que se purificó por Gilson (5%→95% de MeCN/H₂O) para dar el compuesto del título. LC-MS: 357 [M+1]. ¹H RMN δ 2.01 (d, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 6.46 - 6.55 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.87 (s, 2 H) 9.72 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H).

506

Ejemplo 16

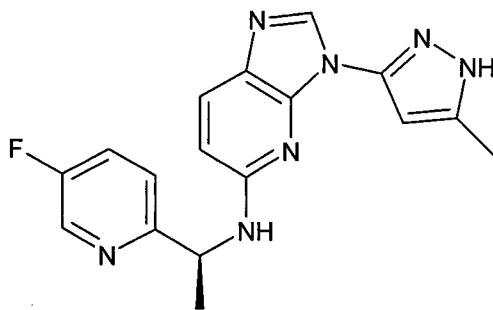
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-
amina



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 15** utilizando *N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*²-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 44**) como material de partida. LCMS: 339 [M+1]. ¹H RMN δ 1.46 (d, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 5.08 (s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.77 (s, 2 H).

Ejemplo 17

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

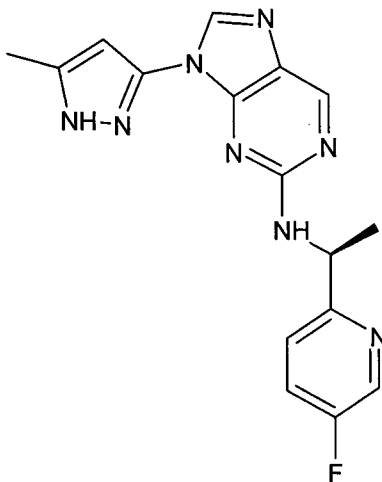


El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 15** utilizando *N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-*N*²-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 45**) como material de partida. LCMS: 338 [M+1]. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (d, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 5.05-5.17 (m, 1 H) 5.45 (s, 1 H) 6.43

(d, 1 H) 6.53 (1H, s) 7.35 (m, 2H), 7.81 (1H, d) 8.41 (s, 1H) 8.6 (s ancho, 1H).

Ejemplo 18

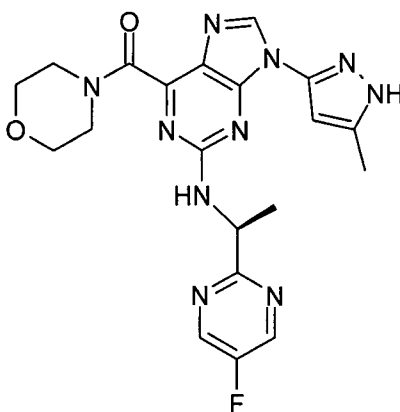
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-9-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-purin-2-amina



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 15** utilizando 6-cloro-*N*-(5-metil-1*H*)-pirazol-3-il)-3-nitropirimidin-2-amina (**Intermedio 47**) como material de partida. LCMS: 339 [M+1]. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (d, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 5.23-5.26 (m, 1 H) 6.094 (s, 1H) 6.52 (s, 1H) 7.41-7.32 (m, 2H) 8.26 (d, 1H) 8.34 (s, 1H) 8.45 (d, 1H) 8.73 (s, 1H).

Ejemplo 19

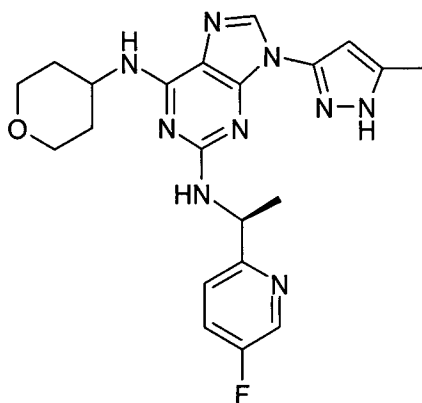
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etil]-9-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)-9*H*-purin-2-amina



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 4** utilizando N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-nitropirimidin-2,4-diamina (**Intermedio 51**) como material de partida. LCMS: 453 [M+1]. ^1H RMN δ 1.54 (d, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 3.18-3.70 (m, 8 H) 4.97 - 5.29 (m, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.84 (s, 2 H) 12.69 (s, 1 H).

Ejemplo 20

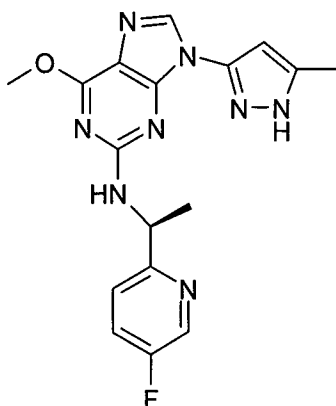
N^2 -[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-9-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)- N^6 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-9*H*-purin-2,6-diamina



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 4** utilizando N^2 -[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]- N^4 -(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitro- N^6 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2,4,6-triamina (**Intermedio 53**) como material de partida. LCMS: 438 [M+1]. ^1H RMN (MeOD) δ 1.74-2.02 (m, 7 H) 2.31 (s, 3 H) 3.60 (s, 5 H) 5.05 - 5.41 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.47 - 7.99 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H).

Ejemplo 21

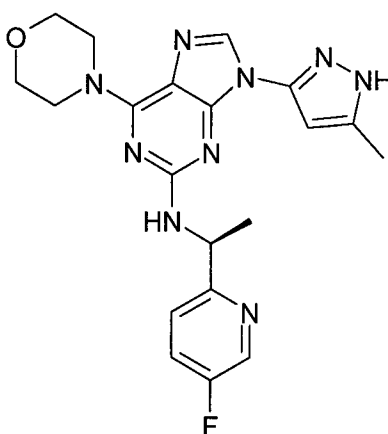
N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-6-metoxi-9-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-purin-2-amina



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 4** utilizando *N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-6-metoxi-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-nitropirimidin-2,4-diamina (**Intermedio 55**) como material de partida. LCMS: 369 [M+1]. ¹H RMN (MeOD) δ 1.67 (d, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 5.08 - 5.49 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.91 - 8.10 (m, 1 H) 8.13 - 8.36 (m, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H).

Ejemplo 22

N-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]-9-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-il-9*H*-purin-2-amina

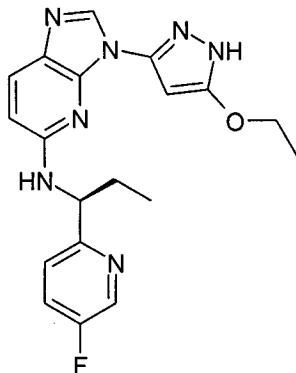


El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 15** utilizando *N*²-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-*N*⁴-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-il-5-nitropirimidin-2,4-diamina (**Intermedio 58**) como material de partida.

LCMS: 424 [M+1]. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (d, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.72-3.74 (m, 4H) 4.15-4.20 (m, 4H) 5.12-5.17 (m, 1 H) 6.44 (s, 1H) 7.24-7.36 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.38 (d, 1H).

Ejemplo 23

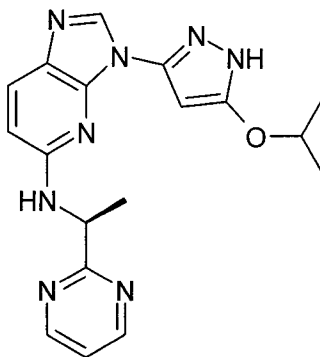
3-(5-Etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)propil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-amina



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 9** utilizando *N*²-(5-etoxi-1*H*-pirazol-3-il)-*N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)propil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 59**) como material de partida. LCMS: 382 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.10 (ancho, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.20 (c, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.10 (t, 3 H).

Ejemplo 24

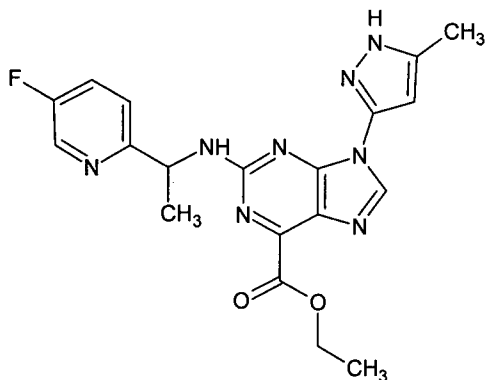
3-(5-Isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-[(1*S*)-1-pirimidin-2-iletil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-amina



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 6** utilizando *N*⁶-[(1*S*)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-*N*²-(5-isopropoxi-1*H*-pirazol-3-il)-3-nitropiridin-2,6-diamina (**Intermedio 20**) como material de partida. Se disolvió el material de partida (1.7 g) en etanol (10 ml). Se añadió Pd-C (0.3 g, 10%) a la solución. Se acopló una entrada de hidrógeno al matraz de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas. Se añadió acetato de formamidina (2 g) a la mezcla resultante. La mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se separó por columna de gel de sílice. El compuesto del título (0.14 g) se obtuvo como un subproducto. LCMS: 365 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.10 (ancho, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.30 (d, 6 H).

Ejemplo 25

2-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)etilamino)-9-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-purin-6-carboxilato de (*S*)-etilo

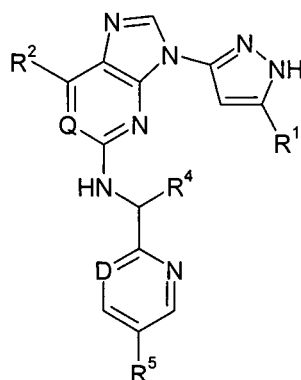


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 4** utilizando 2-{[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 60**) como material de partida. El compuesto del título se descompuso poco después de ser sintetizado. LCMS: 411 [M+1]⁺.

Reivindicaciones

Se reivindica:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

Q se selecciona entre N y C(R³);

D se selecciona entre N y CH;

R¹ se selecciona entre H, -CN, C₁-₆alquilo, C₂-₆alquenilo, C₂-₆alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros, heterociclilo de 5 miembros, -OR¹ᵃ, -SR¹ᵃ, -N(R¹ᵃ)₂, -N(R¹ᵃ)C(O)R¹ᵇ, -N(R¹ᵃ)N(R¹ᵃ)₂, -NO₂, -C(O)H, -C(O)R¹ᵇ, -C(O)₂R¹ᵃ, -C(O)N(R¹ᵃ)₂, -OC(O)N(R¹ᵃ)₂, -N(R¹ᵃ)C(O)₂R¹ᵃ, -N(R¹ᵃ)C(O)N(R¹ᵃ)₂, -OC(O)R¹ᵇ, -S(O)R¹ᵇ, -S(O)₂R¹ᵇ, -S(O)₂N(R¹ᵃ)₂, -N(R¹ᵃ)S(O)₂R¹ᵇ, -C(R¹ᵃ)=N(R¹ᵃ) y -C(R¹ᵃ)=N(OR¹ᵃ), donde dichos C₁-₆alquilo, C₂-₆alquenilo, C₂-₆alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁰;

Cada vez que aparece **R¹ᵃ** se selecciona independientemente entre H y C₁-₆alquilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros, donde cada vez que aparecen dichos C₁-₆alquilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R¹⁰;

Cada vez que aparece **R¹ᵇ** se selecciona independientemente entre C₁-₆alquilo, C₂-₆alquenilo, C₂-₆alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros, donde cada vez que aparecen dichos C₁-₆alquilo, C₂-₆alquenilo, C₂-₆alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros están opcional e

independientemente sustituidos con uno o más R^{10} ;

R^2 se selecciona entre H, halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ y $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{20} ;

Cada vez que aparece R^{2a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{20} ;

Cada vez que aparece R^{2b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{20} ;

R^3 se selecciona entre H, halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, OR^{3a} , $-SR^{3a}$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-N(R^{3a})N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{3b}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$ y $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{30} ;

Cada vez que aparece R^{3a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{30} ;

Cada vez que aparece R^{3b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{30} ;

R^4 se selecciona entre H, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-N(R^{4a})C(O)R^{4b}$, $-N(R^{4a})N(R^{4a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{4b}$, $-C(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-OC(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})C(O)_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$, $-OC(O)R^{4b}$, $-S(O)R^{4b}$, $-S(O)_2R^{4b}$, $-S(O)_2N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4b}$, $-C(R^{4a})=N(R^{4a})$ y

$-C(R^{4a})=N(OR^{4a})$, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{40} ;

Cada vez que aparece R^{4a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{40} ;

Cada vez que aparece R^{4b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo, donde cada vez que aparecen dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{40} ;

R^5 se selecciona independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{5a}$, $-SR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})C(O)R^{5b}$, $-N(R^{5a})N(R^{5a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{5b}$, $-C(O)_2R^{5a}$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-OC(O)N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})C(O)_2R^{5a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{5a})_2$, $-OC(O)R^{5b}$, $-S(O)R^{5b}$, $-S(O)_2R^{5b}$, $-S(O)_2N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})S(O)_2R^{5b}$, $-C(R^{5a})=N(R^{5a})$ y $-C(R^{5a})=N(OR^{5a})$;

Cada vez que aparece R^{5a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{5b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{10} se selecciona independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})N(R^{10a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-OC(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, $-OC(O)R^{10b}$, $-S(O)R^{10b}$, $-S(O)_2R^{10b}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10b}$, $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ y $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$;

Cada vez que aparece R^{10a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{10b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{20} se selecciona independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20b}$, $-N(R^{20a})N(R^{20a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{20b}$, $-C(O)_2R^{20a}$,

$-C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)R^{20b}$, $-S(O)R^{20b}$, $-S(O)_2R^{20b}$, $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20b}$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$ y $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$;

Cada vez que aparece R^{20a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{20b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{30} se selecciona independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{30a}$, $-SR^{30a}$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30b}$, $-N(R^{30a})N(R^{30a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{30b}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)R^{30b}$, $-S(O)R^{30b}$, $-S(O)_2R^{30b}$, $-S(O)_2N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30b}$, $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$ y $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$;

Cada vez que aparece R^{30a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{30b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo;

Cada vez que aparece R^{40} se selecciona independientemente entre halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ y $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

Cada vez que aparece R^{40a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo; y

Cada vez que aparece R^{40b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo.

2. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1, donde
Q se selecciona entre N y $C(R^3)$; y

2/b

R^3 se selecciona entre H y halo;

3. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde

R^1 se selecciona entre H, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros, heterociclilo de 5 miembros, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})C(O)R^{1b}$, $-N(R^{1a})N(R^{1a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)_2R^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})_2$, $-OC(O)N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$, $-N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$, $-OC(O)R^{1b}$, $-S(O)R^{1b}$, $-S(O)_2R^{1b}$, $-S(O)_2N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})S(O)_2R^{1b}$, $-C(R^{1a})=N(R^{1a})$ y $-C(R^{1a})=N(OR^{1a})$;

Cada vez que aparece R^{1a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros;

Cada vez que aparece R^{1b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 miembros.

4. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^2 se selecciona entre H, halo, -CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-OC(O)R^{2b}$, $-S(O)R^{2b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ y $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$;

Cada vez que aparece R^{2a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo; y

Cada vez que aparece R^{2b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo.

5. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde

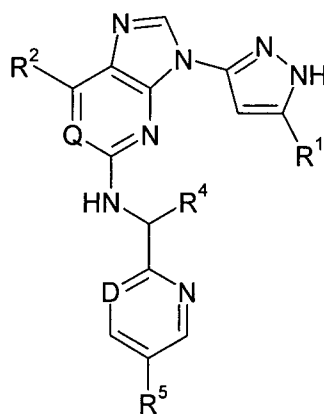
R^4 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^{40} ;

Cada vez que aparece R^{40} se selecciona independientemente entre halo, $-CN$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$, $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$, $-NO_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{40b}$, $-C(O)_2R^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-OC(O)R^{40b}$, $-S(O)R^{40b}$, $-S(O)_2R^{40b}$, $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$, $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ y $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$;

Cada vez que aparece R^{40a} se selecciona independientemente entre H, C_{1-6} alquilo, carbociclilo y heterociclilo; y

Cada vez que aparece R^{40b} se selecciona independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo y heterociclilo.

6. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^5 es halo.
7. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

Q se selecciona entre N y $C(R^3)$;

D se selecciona entre N y CH;

R^1 se selecciona entre metilo, ciclopropilo, isopropoxi y etoxi;

R^2 se selecciona entre H, metoxi, morfolin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-2-oxoetilo y tetrahidro-

2H-piran-4-ilamino;

R^3 se selecciona entre H, fluoro y cloro;

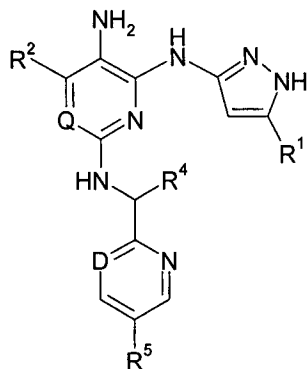
R^4 se selecciona entre metilo, etilo e hidroximetilo; y

R^5 es fluoro.

8. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar como un medicamento.
9. El uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
10. Un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
11. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.
12. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un animal de sangre caliente como un ser humano.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

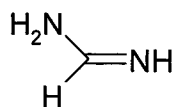
aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho proceso se selecciona entre:

1) Proceso A - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A):



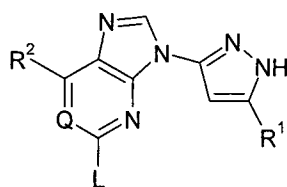
Fórmula (A);

con un compuesto de Fórmula (B):



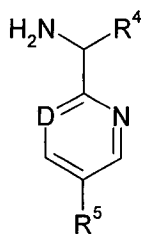
Fórmula (B); y

2) Proceso B - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (C):

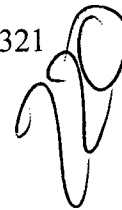


Fórmula (C)

con un compuesto de Fórmula (D):



Fórmula (D)



y posteriormente si fuese necesario:

- i. convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- ii. eliminar cualquier grupo protector; y/o
- iii. formar una sal farmacéuticamente aceptable,

en la que

Cada vez que aparece **L** es el mismo o diferente y es un grupo saliente.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2008/050321

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D471/04 C07D473/16 C07D473/18 C07D473/32 A61P35/00
A61K31/52

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)
C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EP0-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 2006/087530 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; LAMB MICHELLE [US]; MOHR) 24 de Agosto de 2006 (2006-08-24) mencionada en la solicitud página 1, línea 1 - página 2, línea 19 página 30 - página 47; ejemplos 1-54 reivindicación 1 -----	1-14

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional
16 de Julio de 2008

Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
29/07/2008

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2256 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bissmire, Stewart

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2008/050321

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
Aunque la reivindicación 10 se refiera a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha realizado y basado en los efectos aducidos del compuesto/de la composición.
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud nacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a)..

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de incención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud nacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dada que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo, En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

Solicitud internacional N^o
PCT/GB2008/050321

Formulario PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (Abril de 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/050321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D473/16 C07D473/18 C07D473/32 A61P35/00
A61K31/52

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/087530 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; LAMB MICHELLE [US]; MOHR) 24 August 2006 (2006-08-24) cited in the application page 1, line 1 - page 2, line 19 page 30 - page 47; examples 1-54 claim 1 -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2008

Date of mailing of the international search report

29/07/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/050321

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

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

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

Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050321

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006087530 A	24-08-2006	AU 2006215386 A1	24-08-2006
		CA 2597813 A1	24-08-2006
		EP 1853588 A1	14-11-2007
		KR 20070103773 A	24-10-2007
		NO 20073788 B	03-09-2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126884- -00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:19:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

io
A

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Jedra E Navarro

Firma Responsable

Fecha 09-11-2009

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



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

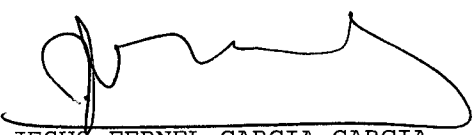
REFERENCIA	Radicación No.	9 126884
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050321
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	376

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

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

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

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


JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19.5 ENE. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia