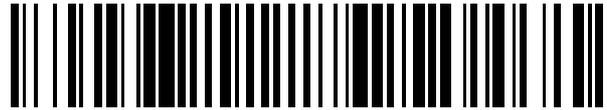


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 104**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008 E 08796922 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2176261**

54 Título: **Proceso para preparación de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y derivados de la misma**

30 Prioridad:

**31.07.2007 US 953019 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.04.2013**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(100.0%)  
130 WAVERLY STREET  
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**JIMENEZ, JUAN-MIGUEL;  
COLLIER, PHILIP;  
MILLER, ANDREW;  
GREEN, JEREMY;  
GAO, HUAI;  
HAMON, SYLVAIN, LOÏC, JEAN-LUC y  
DROS, ALBERT, CORNELIS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 400 104 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para preparación de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y derivados de la misma.

## 5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina con rendimiento y pureza elevados. La presente invención se refiere también a un proceso para la síntesis de derivados de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina. El proceso es útil para preparar compuestos biológicamente activos, particularmente ciertos inhibidores de GSK-3, o derivados de los mismos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

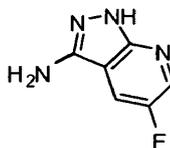
Se sabe que los derivados de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina son inhibidores de GSK-3 (WO 2004/013140).

Los intentos previos para producción en gran escala de 2-cloro-5-fluoronicotinamida, uno de los compuestos intermedios fundamentales de la síntesis 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, no han sido reproducibles debido a las grandes cantidades de catalizador e hidrógeno gaseoso requeridas. Además, la síntesis en gran escala del compuesto intermedio daba como resultado una mezcla de material de partida y producto, que requería separación.

De acuerdo con lo anterior, existe necesidad de un proceso para la síntesis fácil de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina a fin de obtener derivados de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina con rendimiento y pureza elevados.

## SUMARIO DE LA INVENCION

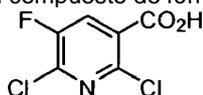
La presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto de fórmula 5:



5

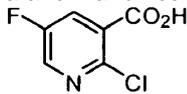
que comprende:

1) someter selectivamente a des-cloración un compuesto de fórmula 1



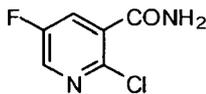
1

en condiciones de des-cloración adecuadas para formar un compuesto de fórmula 2:



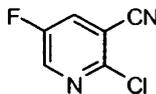
2

2) tratar el compuesto de fórmula 2 en condiciones adecuadas de formación de amida para formar un compuesto de fórmula 3:



3

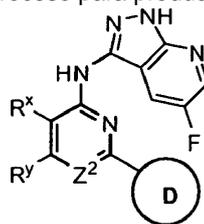
3) reducir el compuesto de fórmula 3 en condiciones de reducción adecuadas para formar un compuesto de fórmula 4:



4

4) someter a ciclación un compuesto de fórmula 4 con  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en condiciones de ciclación adecuadas para formar el compuesto de fórmula 5.

La presente invención proporciona también un proceso para producir un compuesto de fórmula I:



I

en donde  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $Z^2$  y el Anillo D son como se define en esta memoria. Los procesos de esta invención comprenden el paso de sintetizar un compuesto de fórmula 5 y combinarlo con un compuesto de fórmula 6:



5

5

6;

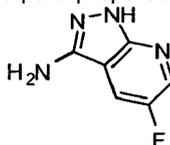
en donde  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $Z^2$  y el Anillo D son como se define en esta memoria y LG es un grupo lábil adecuado; en condiciones de reacción adecuadas para formar un compuesto de fórmula I.

10 Los procesos de esta invención tienen la ventaja de permitir la preparación de compuestos de fórmula I con rendimiento y pureza elevados, una preparación que se aumenta a escala fácilmente para preparación en gran escala.

15 Estos compuestos de fórmula I son particularmente útiles como inhibidores de GSK-3. Estos compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles también para tratamiento o prevención de una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, que incluyen, pero sin carácter limitante, una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, o hiperproliferativa, una enfermedad neurodegenerativa, o una enfermedad mediada por el sistema inmunológico.

## 20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

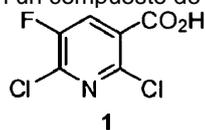
Un aspecto de la invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto de fórmula 5:



5

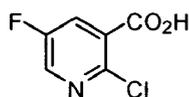
25 que comprende el paso de:

1) someter selectivamente a des-cloración un compuesto de fórmula 1



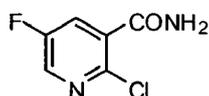
1

en condiciones de des-cloración adecuadas para formar un compuesto de fórmula 2.



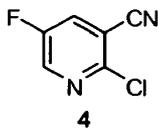
2

30 Otra realización comprende adicionalmente el paso de tratar el compuesto de fórmula 2 en condiciones adecuadas de formación de amida para formar un compuesto de fórmula 3:



3

Otra realización comprende adicionalmente el paso de reducir el compuesto de fórmula 3 en condiciones de reducción adecuadas para formar un compuesto de fórmula 4:



5 Otra realización adicional comprende además el paso de someter a ciclación un compuesto de fórmula 4 con  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en de ciclación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 5.

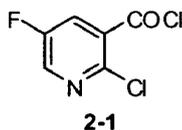
10 Condiciones de des-cloración

En una realización, las condiciones de des-cloración comprenden añadir un catalizador de paladio (tal como  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ),  $\text{PPh}_3$ , una base adecuada (tal como  $\text{Et}_3\text{N}$ ), y un ácido adecuado (tal como ácido fórmico  $\text{HCOOH}$ ). En algunas realizaciones, esta reacción se efectúa en DMF y en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La reacción puede monitorizarse por análisis de partes alícuotas tomadas de la mixtura de reacción, tal como por análisis  $^1\text{H}$  NMR. En algunas realizaciones, si la reacción es incompleta, pueden añadirse más catalizador y  $\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}$  y la reacción puede agitarse durante más tiempo. En algunas realizaciones, la reacción se efectúa a una temperatura inferior a  $60^\circ\text{C}$ . En algunas realizaciones, a  $50^\circ\text{C}$ .

20 En algunas realizaciones, la mixtura de reacción, una vez completada, se enfría a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ , a lo que se añade agua. En algunas realizaciones, la mixtura de reacción se filtra luego a través de celita. La mixtura de reacción se basifica a pH 9 (utilizando una base tal como  $\text{NaOH}$  acuoso al 30%) y se lava subsiguientemente con un disolvente orgánico (tal como  $\text{EtOAc}$ ). La mixtura se acidifica luego a pH 1 (utilizando un ácido tal como  $\text{HCl}$  12 N) y la mixtura se lava posteriormente con  $\text{NaCl}$  saturado. En algunas realizaciones, la fase orgánica se concentra a presión reducida para dar 88% de rendimiento de un sólido de color beige que puede utilizarse en el paso siguiente sin purificación ulterior.

25 Condiciones de formación de amida

30 Condiciones adecuadas de formación de amida a partir de un ácido carboxílico son conocidas por los expertos en la técnica. En una realización, la condición de formación de amida comprende un proceso de dos pasos. En el primer paso, se genera un cloruro de ácido (fórmula 2-1). En el segundo paso, se añade amoníaco ( $\text{NH}_3$ ).



35 Los cloruros de ácido pueden formarse a partir de ácidos carboxílicos por una diversidad de reactivos que son conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de tales reactivos incluyen, pero sin carácter limitante, cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo. En algunas realizaciones, tales reacciones de cloración se realizan en presencia de DMF y DCM. En algunas realizaciones, una solución del ácido carboxílico se enfría en una solución de DMF y DCM a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  antes de añadir el reactivo de cloración. En algunas realizaciones, la mixtura de reacción resultante se agita a la temperatura ambiente hasta que se ha completado la reacción. En algunas realizaciones, la mixtura de reacción resultante se concentra a vacío para formar el cloruro de ácido.

45 En el segundo paso, se borbotea típicamente amoníaco en una solución que contiene el cloruro de ácido y un disolvente adecuado. Disolventes adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, disolventes apróticos. Un disolvente aprótico es un disolvente que no puede donar dar un enlace de hidrógeno. Ejemplos de disolventes apróticos incluyen dioxano, tetrahidrofurano, éter,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y cloroformo.

Condiciones de Reducción

50 Condiciones de reducción adecuadas son conocidas por un experto en la técnica. En una realización, las condiciones de reducción comprenden añadir TFAA gota a gota a una suspensión enfriada (v.g.,  $0^\circ\text{C}$ ) de la 2-cloro-5-fluoronicotinamida,  $\text{Et}_3\text{N}$  y DCM. La mixtura de reacción se agita durante aproximadamente 90 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . Una vez completada la reacción, la mixtura de reacción se diluye con un disolvente adecuado (v.g., DCM), se lava con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera, y se seca con un agente desecante adecuado (v.g.,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ). La capa orgánica se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto deseado. En algunas realizaciones, el compuesto deseado se purifica por cromatografía en columna.

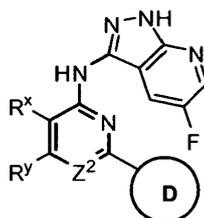
## Condiciones de Ciclación adecuadas

Condiciones de ciclación adecuadas son conocidas por un experto en la técnica. En una realización, se calienta a reflujo 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo con monohidrato de hidracina en butanol. En algunas realizaciones, dicha reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 4 horas. La mixtura se enfría después a la temperatura ambiente y se concentra.

El precipitado puede lavarse luego sucesivamente en el filtro con agua, Et<sub>2</sub>O, y se seca a vacío durante una noche para proporcionar el compuesto deseado.

El compuesto de fórmula 5 puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula I como se describe en esta memoria.

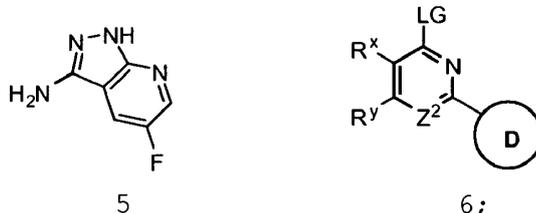
Otra realización proporciona un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I:



I

- en donde
- Z<sup>2</sup> es N o CR<sup>z</sup>;
- R<sup>x</sup> es T<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>;
- R<sup>y</sup> es T<sup>2</sup>-R<sup>10</sup>; o
- R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado, aromático o no aromático de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo condensado formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está sustituido con T-R<sup>3</sup>, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está sustituido con R<sup>4</sup>;
- R<sup>z</sup> es H, halo, o alifático C<sub>1-6</sub>, en donde el alifático está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos seleccionados de halo, -CN, y -OR;
- cada uno de T y T<sup>1</sup> es independientemente un enlace o una cadena alquilideno C<sub>1-4</sub> ;
- T<sup>2</sup> es independientemente un enlace o una cadena alquilideno C<sub>1-4</sub> en donde hasta tres unidades metileno de la cadena alquilideno están reemplazadas opcionalmente por -O-, -C(=O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S-, o -N(R<sup>4</sup>)-;
- el Anillo D es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo, o carbociclilo; teniendo dicho anillo heterociclilo o heteroarilo 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono de anillo sustituible del Anillo D está sustituido independientemente con oxo, R<sup>1</sup>, o R<sup>5</sup> y cualquier nitrógeno sustituible del anillo está sustituido independientemente con -R<sup>4</sup>;
- R<sup>1</sup> se selecciona de -halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C<sub>1-6</sub>, estando sustituidos opcionalmente cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo con hasta tres grupos seleccionados independientemente de halo, oxo, o -R<sup>8</sup>, y estando dicho grupo alifático C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con halo, ciano, nitro, u oxígeno, o R<sup>1</sup> y un sustituyente adyacente considerados junto con sus átomos intermedios forman dicho anillo condensado al Anillo D;
- V es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, o -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;
- cada R<sup>3</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;
- cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 4-10 átomos de anillo; cada R está sustituido opcionalmente con 0-5 R<sup>9</sup> o J;
- cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, o dos R<sup>4</sup> en el mismo nitrógeno se consideran juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 3-8 miembros; en donde dicho anillo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0-3 J<sup>4</sup>;

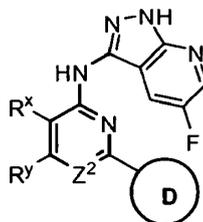
- 5 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;
- 5 cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o grupo alifático C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con 0-3 J<sup>6</sup>; o dos grupos R<sup>6</sup> en el mismo átomo de nitrógeno se consideran junto con el átomo nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho anillo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0-4 J<sup>6</sup>;
- 10 cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o R<sup>n</sup>; o dos R<sup>7</sup> en el mismo nitrógeno se consideran junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros, en donde dicho anillo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0-4 J<sup>7</sup>;
- 10 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de -OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, o un grupo alifático C<sub>1-4</sub>, en donde dicho grupo alifático C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 0-3 J<sup>8</sup>;
- 15 cada R<sup>9</sup> es -R', -halo, -OR', -C(=O)R', -CO<sub>2</sub>R', -COCOR', COCH<sub>2</sub>COR', -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -SR', -N(R')<sub>2</sub>, -CON(R')<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -OC(=O)R', -N(R')COR', -N(R')CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alifático), -N(R')N(R')<sub>2</sub>, -N(R')CON(R')<sub>2</sub>, -N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')SO<sub>2</sub>R', -OC(=O)N(R')<sub>2</sub>, =NN(R')<sub>2</sub>, =N-OR', o =O;
- 20 cada R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con 0-4 J'; o dos R', junto con el o los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo de 3-6 miembros en donde dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 0-4 J y en donde dicho heterociclilo contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S;
- 20 cada R<sup>n</sup> es independientemente alifático C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con 0-4 J<sup>n</sup>; y
- 20 cada J<sup>4</sup>, J', y J<sup>n</sup> es independientemente NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub> alifático), N(C<sub>1-4</sub> alifático)<sub>2</sub>, halógeno, C<sub>1-4</sub> alifático, OH, O(C<sub>1-4</sub> alifático), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> (C<sub>1-9</sub> alifático), O(haloC<sub>1-9</sub> alifático), o haloC<sub>1-4</sub> alifático;
- 25 cada J es halo, OH, o C<sub>1-6</sub> alifático;
- 25 cada J<sup>6</sup> y J<sup>8</sup> es independientemente -halo, -OR, oxo, C<sub>1-6</sub> alifático, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alifático), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, =NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, =N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>; o dos grupos J<sup>6</sup> y J<sup>8</sup>, en el mismo átomo o en átomos diferentes, junto con el o los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S;
- 30 que comprende el paso de sintetizar un compuesto de fórmula 5 y combinarlo con un compuesto de fórmula 6:



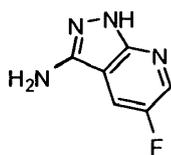
- 35 en donde LG es un grupo lábil adecuado; y R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, Z<sup>2</sup> y el Anillo D son como se define en esta memoria para los compuestos de fórmula I; en condiciones de reacción adecuadas para formar un compuesto de fórmula I.

- 40 En algunas realizaciones, dicho Anillo D tiene uno o dos sustituyentes orto seleccionados independientemente de -R<sup>1</sup>, y cualquier posición de carbono sustituible distinta de orto en el Anillo D está sustituida independientemente con -R<sup>5</sup>.

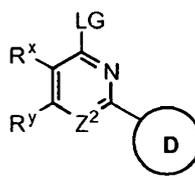
Otra realización proporciona un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I:



- 45 que comprende el paso de sintetizar un compuesto de fórmula 5 y combinarlo con un compuesto de fórmula 6:



5



6;

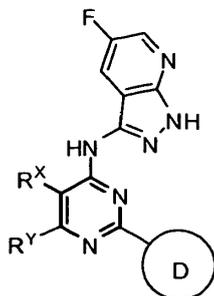
- en donde LG es un grupo lábil adecuado, y  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $Z^2$  y el Anillo D son como se define más adelante para los compuestos de fórmula I; en condiciones de reacción adecuadas para formar un compuesto de fórmula I; en donde
- 5  $Z^2$  es N o  $CR^z$ ;  
 $R^x$  es  $T^1-R^3$ ;  
 $R^y$  es  $T^2-R^{10}$ ; o  
 $R^x$  y  $R^y$  se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado, aromático o no aromático de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o
- 10 nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo condensado formado por  $R^x$  y  $R^y$  está sustituido con  $T-R^3$ , y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  está sustituido con  $R^4$ ;
- $R^z$  es H, halo, o alifático  $C_{1-6}$ , en donde el alifático está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos Seleccionados de halo, -CN, y -OR;
- 15 cada uno de T y  $T^1$  es independientemente un enlace o una cadena alquilideno  $C_{1-4}$  ;  
 $T^2$  es independientemente un enlace o una cadena alquilideno  $C_{1-4}$  en donde hasta tres unidades metileno de la cadena alquilideno están reemplazadas opcionalmente por -O-, -C(=O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S-, o -N( $R^4$ )-;
- 20 el Anillo D es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo, o carbociclilo; teniendo dicho anillo heterociclilo o heteroarilo 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono de anillo sustituible del Anillo D está sustituido independientemente con oxo o - $R^5$  y cualquier nitrógeno sustituible del anillo está sustituido independientemente con - $R^4$ ;
- 25 cada  $R^3$  y  $R^{10}$  se selecciona independientemente de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -CON( $R^7$ )<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N( $R^7$ )<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N( $R^7$ )COR, -N( $R^7$ )CO<sub>2</sub>R, -N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^7$ )CON( $R^7$ )<sub>2</sub>, -N( $R^7$ )SO<sub>2</sub>N( $R^7$ )<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N( $R^7$ )<sub>2</sub>;
- 30 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 4-10 átomos de anillo; cada R está sustituido opcionalmente con 0-5  $R^9$ ;
- 35 cada  $R^4$  se selecciona independientemente de - $R^7$ , -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CON( $R^7$ )<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, o dos  $R^4$  en el mismo nitrógeno se consideran juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 3-8 miembros;
- 40 cada  $R^5$  se selecciona independientemente de -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -CON( $R^4$ )<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N( $R^4$ )COR, -N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -C(=NH)N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -C(=NH)-OR, -N( $R^4$ )CON( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N( $R^4$ )<sub>2</sub>;
- 45 cada  $R^7$  se selecciona independientemente de hidrógeno o  $R''$ ; o dos  $R^7$  en el mismo nitrógeno se consideran junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros, en donde dicho anillo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0-4 J';
- 50 cada  $R^9$  es -R', -halo, -OR', -C(=O)R', -CO<sub>2</sub>R', -COCOR', -COCH<sub>2</sub>COR', -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -SR', -N( $R'$ )<sub>2</sub>, -CON( $R'$ )<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>, -OC(=O)R', -N( $R'$ )COR', -N( $R'$ )CO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$  alifático), -N( $R'$ )N( $R'$ )<sub>2</sub>, -N( $R'$ )CON( $R'$ )<sub>2</sub>, -N( $R'$ )SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>, -N( $R'$ )SO<sub>2</sub>R', -OC(=O)N( $R'$ )<sub>2</sub>, =NN( $R'$ )<sub>2</sub>, =N-OR', o =O;
- 55 cada  $R'$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con 0-4 J'; o dos  $R'$ , junto con el o los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo de 3-6 miembros en donde dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 0-4 J' y en donde dicho heterociclilo contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S;
- 60 cada  $R''$  es independientemente alifático  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con 0-4 J''; y  
 cada J' y J'' es independientemente NH<sub>2</sub>, NH( $C_{1-4}$  alifático), N( $C_{1-4}$  alifático)<sub>2</sub>, halógeno,  $C_{1-4}$  alifático, OH, O( $C_{1-4}$  alifático), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> ( $C_{1-4}$  alifático), O(halo $C_{1-4}$  alifático), o halo $C_{1-4}$  alifático.

50 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 5 se sintetiza de acuerdo con los métodos descritos en esta memoria.

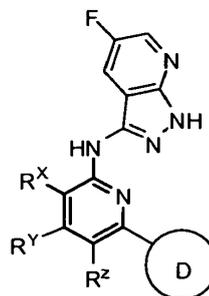
55 En algunas realizaciones, LG se selecciona de grupos halógeno (tales como F, Cl, Br, o I); grupos sulfonilo electronegativos (tales como arilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, trifluorometano-sulfoniloxi, alquilsulfonilo (tal como metilsulfonilo), y alquilsulfóxido (tal como metilsulfóxido). En otras realizaciones, LG es halógeno. En algunas realizaciones, LG es cloro.

En algunas realizaciones,  $Z^2$  es N. En algunas realizaciones,  $CR^z$ .

En algunas realizaciones, el proceso se utiliza para preparar un compuesto de una de las fórmulas siguientes:



A-1



B-1.

- 5 En algunas realizaciones, el Anillo D es un ciclo alifático de 5-10 miembros o un heterociclilo de 5-10 miembros donde dicho heterociclilo contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S; en donde el ciclo alifático o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1-5 -R<sup>5</sup>. En algunas realizaciones, 1-2 -R<sup>5</sup>. En algunas realizaciones, el Anillo D está unido a la pirimidina por un átomo de carbono. En algunas realizaciones, dicho ciclo alifático o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1-2 -R<sup>5</sup> en donde -R<sup>5</sup> es halo o alquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas realizaciones, -R<sup>5</sup> es fluoro o metilo.

En algunas realizaciones, el Anillo D es un anillo ciclo alifático o heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo ciclo alifático o heterociclilo bicíclico de 8-10 miembros.

- 15 En otras realizaciones, el Anillo D es un ciclo alifático de 5-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo D es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, o adamantilo. En otras realizaciones, el Anillo D es un heterociclilo de 5-7 miembros que contiene un heteroátomo. En otras realizaciones adicionales, el Anillo D es un heterociclilo de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el Anillo D contiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo D es un anillo opcionalmente sustituido seleccionados de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, o isoquinolinilo. En algunas realizaciones, el Anillo D es tetrahidronaftilo opcionalmente sustituido, benzodioxinilo, indanilo, indolinilo, o isoquinolinilo. En otra realización, el Anillo D es tetrahidro-2H-pirano.

- 25 En otra realización, el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo monocíclico de 5-7 miembros, teniendo dicho anillo heteroarilo 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo D es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, piridinilo, quinolinilo, o naftilo. En otras realizaciones, el Anillo D es un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo. En otras realizaciones adicionales, el Anillo D es fenilo o piridinilo. En algunas otras realizaciones, el Anillo D es fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isobenzofurano, indolilo, o indazolilo.

En algunas realizaciones, el Anillo D está sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, el Anillo D es fenilo, en donde el fenilo está sustituido opcionalmente con 1-5 -R<sup>5</sup>.

- 35 En otras realizaciones, el Anillo D tiene uno o dos sustituyentes orto seleccionados independientemente de -R<sup>1</sup>; y cualquier posición de carbono sustituible distinta de orto en el Anillo D está sustituida independientemente con -R<sup>5</sup>. En otras realizaciones adicionales, dos sustituyentes adyacentes en el Anillo D se consideran opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado, insaturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde dicho anillo condensado está sustituido opcionalmente con halo, oxo, o -R<sup>6</sup>.

- 45 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de -halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o un grupo alifático C<sub>1-6</sub>; en donde dicho anillo fenilo, heteroarilo, y heterociclilo está sustituido cada uno opcionalmente con hasta 3 grupos seleccionados independientemente de halo, oxo, o -R<sup>6</sup>; en donde dicho grupo alifático C<sub>1-6</sub> está sustituido opcionalmente con halo, ciano, nitro, OH, u oxo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> y un sustituyente adyacente considerados junto con sus átomos intermedios forman dicho anillo condensado al Anillo D.

- 50 De acuerdo con otra realización, R<sup>1</sup> es -halo, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo, -COR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -OC(O)NH<sub>2</sub> o -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es -halo, un grupo halo alifático C<sub>1-5</sub>, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo, o -CN. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es -halo, -CN, o un grupo alifático C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con halógeno. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es -halo; en algunas realizaciones, cloro. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es cloro o CF<sub>3</sub>. En algunas

realizaciones, R<sup>1</sup> es -halo, un grupo halo alifático C<sub>1-6</sub>, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo, o -CN y R<sup>y</sup> es azetidina. En algunas realizaciones, dicho grupo alifático C<sub>1-6</sub> está sustituido opcionalmente con halo.

5 En algunas realizaciones, el Anillo D es un cicloalquilo de 3-8 miembros sustituido opcionalmente con 1-2 halo. En algunas realizaciones, dicho halo es cloro o fluoro.

10 En algunas realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o grupo alifático C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con 0-3 J<sup>6</sup>; o dos grupos R<sup>6</sup> en el mismo átomo de nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho anillo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0-4 J<sup>6</sup>.

15 En otras realizaciones, cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, o un grupo alifático C<sub>1-4</sub>, en donde dicho grupo alifático C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 0-3 J<sup>8</sup>.

20 En otras realizaciones adicionales, cada J<sup>6</sup> y J<sup>8</sup> es independientemente -halo, -OR, oxo, C<sub>1-6</sub> alifático, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alifático), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, =NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, =N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>; o dos grupos J<sup>6</sup> o J<sup>8</sup>, en el mismo átomo o en átomos diferentes, junto con el o los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros saturado, parcialmente saturado, o insaturado que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S.

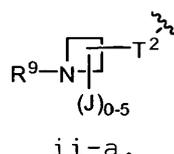
25 En algunas realizaciones, R<sup>x</sup> es H o alifático C<sub>1-6</sub>, en donde el alifático está sustituido opcionalmente con 1-5 halo. En otras realizaciones, R<sup>x</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas realizaciones, el alquilo es metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo. En algunas realizaciones, el halo es fluoro. En otras realizaciones adicionales, R<sup>x</sup> es hidrógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, o halo. En algunas realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno, fluoro, metilo, o etilo. En otras realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno.

30 En otra realización, R<sup>y</sup> es T<sup>2</sup>-R<sup>10</sup> en donde T<sup>2</sup> es un enlace. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o morfolinilo.

En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con 0-2 R<sup>9</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>9</sup> es OH o F. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es halo; en algunas realizaciones, cloro.

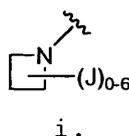
35 En otras realizaciones, R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son ambos alquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son metilo. En otras realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno y R<sup>y</sup> no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno y R<sup>y</sup> es T<sup>2</sup>-R<sup>10</sup> en donde T<sup>2</sup> es un enlace, y en donde R<sup>10</sup> no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno y R<sup>y</sup> es CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

40 En otras realizaciones, R<sup>y</sup> se representa por la fórmula ii-a:

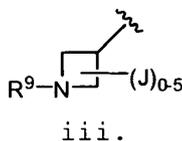


45 En algunas realizaciones, T<sup>2</sup> es un enlace. En algunas realizaciones, R<sup>9</sup> es -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>.

En otra realización, R<sup>z</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización, R<sup>z</sup> es H o metilo. En algunas realizaciones R<sup>10</sup> es una azetidina opcionalmente sustituida. En otra realización, R<sup>y</sup> se representa por la fórmula i:



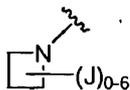
50 2. En otra realización adicional, R<sup>y</sup> se representa por la fórmula iii:



En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es azetidina y el Anillo D es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, imidazolilo, pirazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, isobenzofurano, indolilo, indazolilo, quinolinilo, o naftilo.

5

Otra realización proporciona un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno o alifático C<sub>1-4</sub>;



R<sup>y</sup> es  $(J)_{0-6}$ ; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con 0-2 J; o un heterociclilo de 6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S;

10

J es halo, OH, o alifático C<sub>1-4</sub>;

el Anillo D es fenilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, o heterociclilo de 5-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S;

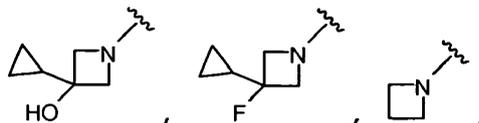
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o halo;

15

R<sup>5</sup> es H; en donde las variables restantes son como se define en esta memoria.

Otra realización proporciona un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno, metilo, o etilo;

R<sup>y</sup> es



20

metilo, CF<sub>3</sub>, Cl, morfolinilo, o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;

el Anillo D es fenilo, tetrahidro-2H-pirano, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo;

R<sup>1</sup> es metilo, CF<sub>3</sub> o halo;

R<sup>5</sup> es H;

25

en donde las variables restantes son como se define en esta memoria.

Otra realización proporciona un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>y</sup> es metilo;

30

el Anillo D es fenilo o ciclohexilo;

R<sup>1</sup> es metilo, CF<sub>3</sub> o Cl;

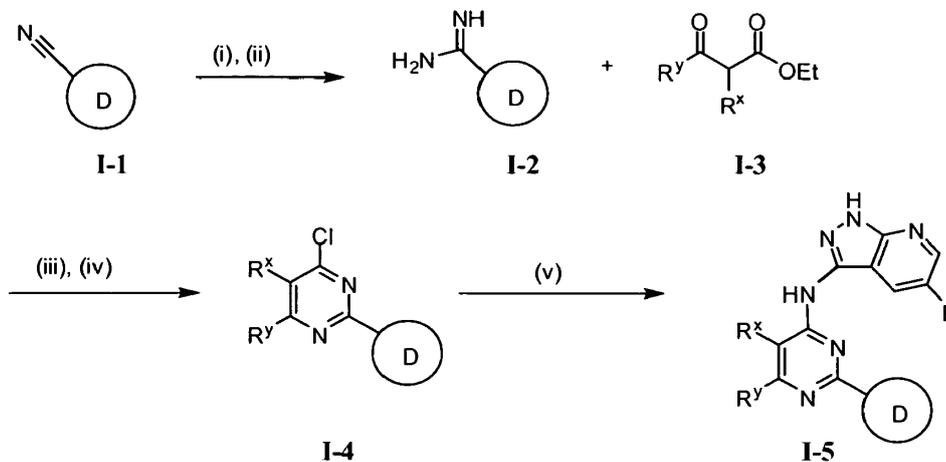
R<sup>5</sup> es H;

en donde las variables restantes son como se define en esta memoria.

### 35 ESQUEMAS

A continuación se presentan diversos esquemas que muestran el modo de producir los compuestos de esta invención utilizando el compuesto intermedio 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina.

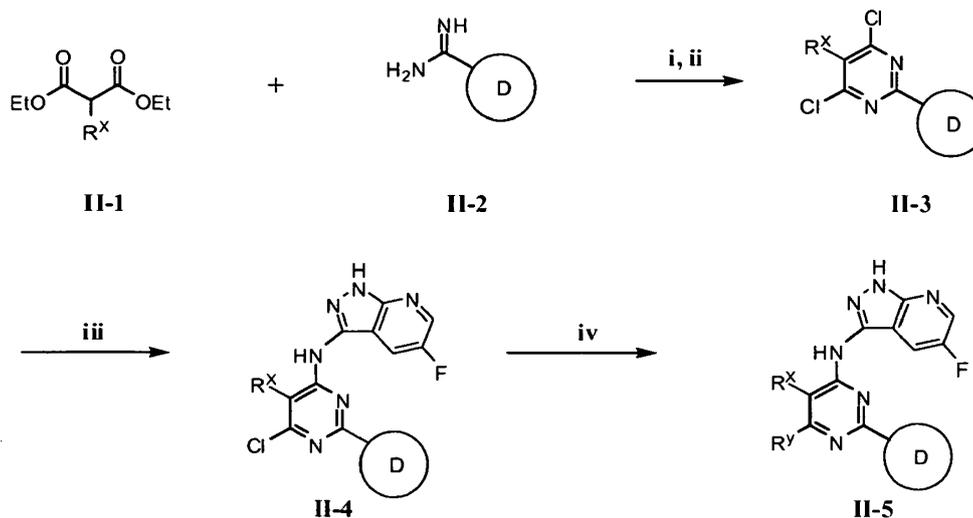
#### 40 Esquema I



Reactivos y condiciones: (i) HCl, Et<sub>2</sub>O/MeOH, (ii) NH<sub>3</sub>, EtOH; (iii) Et<sub>3</sub>N, EtOH, reflujo; (iv) POCl<sub>3</sub>, reflujo; (v) 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, DIPEA, NaI, DMF, 120°C.

El Esquema I anterior muestra una ruta general de síntesis que se utiliza para preparar los compuestos **I-5**. Los compuestos de fórmula **I-5** se pueden preparar a partir del compuesto intermedio **I-1**. La formación de la amidina **I-2** se logra por tratamiento del derivado nitrilo **I-1** con HCl en presencia de metanol seguido por tratamiento del imidato intermedio con NH<sub>3</sub> en etanol. El compuesto intermedio **I-2** se trata luego con el beta-cetoéster correspondiente por reflujo en EtOH. El compuesto intermedio de hidroxipirimidina correspondiente se trata con POCl<sub>3</sub> para dar el cloroderivado **I-4**. Esta reacción aplicable a una diversidad de amidinas (**I-3**). La cloropirimidina **I-4** se trata con 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en presencia de DIPEA y Nal para dar el compuesto final **I-5**.

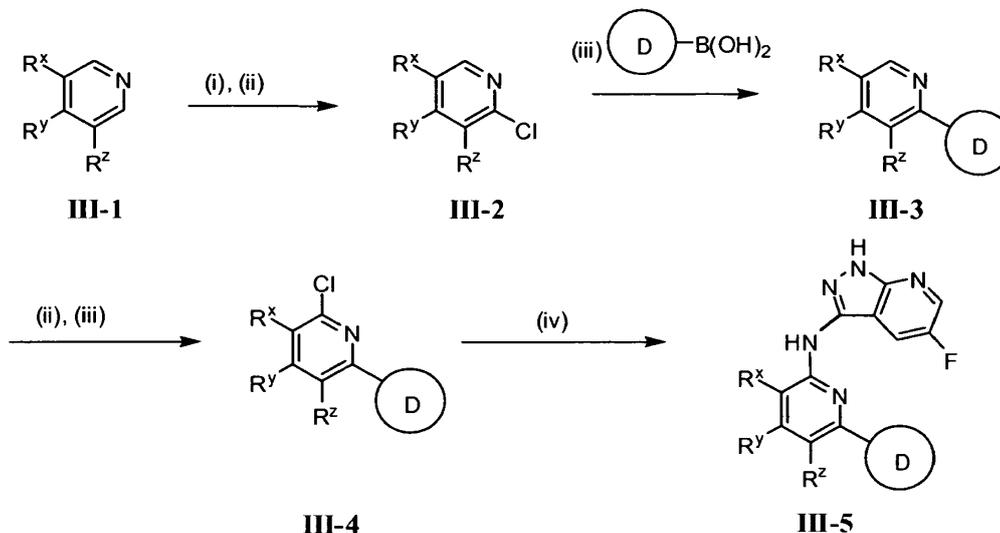
10 Esquema II



Reactivos y condiciones: (i) EtONa, EtOH, reflujo; (ii) POCl<sub>3</sub>, reflujo; (iii) 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, Nal, DMF, 110°C, (iv) R<sup>y</sup> [en donde R<sup>y</sup> está unido por un átomo N] n-butanol, 108°C.

15 El Esquema II anterior muestra una ruta general de síntesis que se utiliza para preparar los compuestos **II-5** en donde R<sup>y</sup> está unido a la pirimidina por un átomo de nitrógeno. Los compuestos de fórmula **II-5** se pueden preparar a partir del compuesto intermedio **II-3**. La formación del compuesto intermedio **II-3** se logra haciendo reaccionar malonato de dietilo (**II-1**) con la amidina correspondiente (**II-2**) en presencia de EtONa como base en etanol a reflujo. El producto bruto se trata luego con POCl<sub>3</sub> para dar el compuesto intermedio dicloropirimidina **II-3**. El compuesto intermedio dicloropirimidina se trata secuencialmente con 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y los derivados de amina R<sup>y</sup> para dar los compuestos finales **II-5**. Estas dos secuencias de reacción son aplicables a una diversidad de aminas (R<sup>y</sup>), tales como aminas heterocíclicas y alquilaminas.

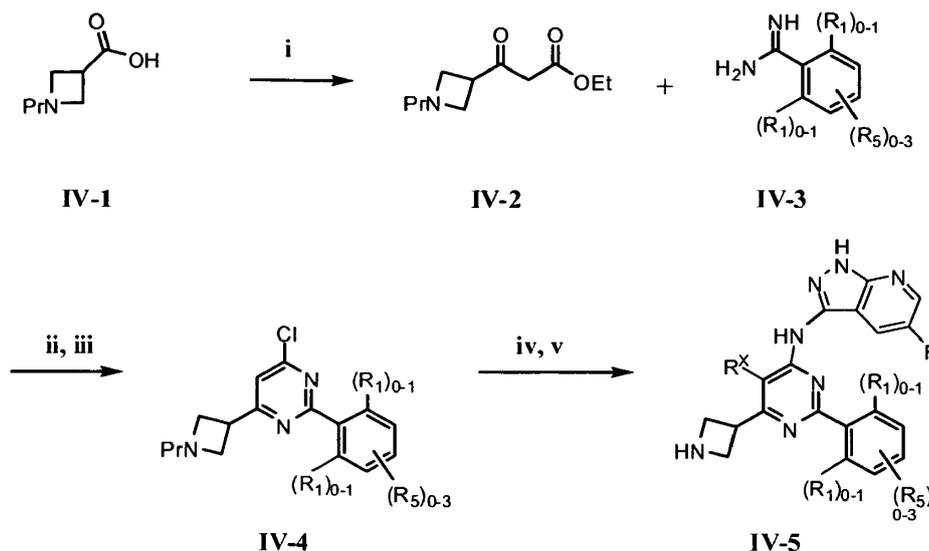
25 Esquema III



Reactivos y condiciones: (i) mCPBA, EtOAc; (ii) POCl<sub>3</sub>; (iii) PdPPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub>, DME-H<sub>2</sub>O, 110 °C; (iv) 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Xantphos, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, 120 °C.

El Esquema III anterior muestra una ruta general de síntesis que se utiliza para preparar los compuestos **III-5**. Los compuestos de fórmula **III-5** se pueden preparar a partir del compuesto intermedio **III-1**. La formación del derivado de cloropirimidina **III-2** se logra por tratamiento de la piridina **III-1** correspondiente con m-CPBA en EtOAc seguido por conversión del N-óxido correspondiente en la cloropirimidina por tratamiento del mismo con POCl<sub>3</sub>. El compuesto intermedio **III-2** se hace reaccionar luego con el derivado de ácido borónico correspondiente para dar el compuesto **III-3** utilizando las condiciones de acoplamiento de Suzuki bien conocidas por los expertos en la técnica. Esta reacción es aplicable a una diversidad de derivados de ácido borónico. La piridina **III-3** se convierte luego en un derivado de cloropirimidina **III-4** utilizando el mismo procedimiento de dos pasos empleado en el paso 1, oxidación con m-CPBA seguida por tratamiento con POCl<sub>3</sub>. El compuesto intermedio **III-4** se trata luego con 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en presencia de Pd como catalizador para dar el compuesto final **III-5**.

Esquema IV



15 Reactivos y condiciones: (i) Ácido de Meldrum, DMAP, CDI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0°C hasta la temperatura ambiente, y luego EtOH, reflujo; (ii) Et<sub>3</sub>N, EtOH, reflujo; (iii) POCl<sub>3</sub>, reflujo; (iv) 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, DIPEA, NaI, DMF, 120°C; (v) TFA, DCM.

20 El Esquema IV anterior muestra una ruta general de síntesis que se utiliza para preparar los compuestos de fórmula **IV-5**. Los compuestos de fórmula **5** se pueden preparar a partir del compuesto intermedio **IV-1**. La formación del derivado **IV-2** se logra por tratamiento del compuesto intermedio **IV-1** con ácido de Meldrum en presencia de CDI; después de acoplamiento y descarboxilación, el ácido resultante se esterifica por tratamiento de la mixtura bruta con etanol a reflujo. El compuesto intermedio **IV-2** se trata luego con amidina a reflujo en EtOH, y el compuesto intermedio de hidroxipirimidina correspondiente se trata con POCl<sub>3</sub> para dar el compuesto intermedio **IV-4**. Esta  
25 reacción es aplicable a una diversidad de amidinas **IV-3**. La cloropirimidina **IV-4** se trata con 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en presencia de DIPEA y NaI y finalmente se trata con TFA para eliminar el grupo protector a fin de obtener el compuesto final **IV-5**.

30 Otros compuestos intermedios de azetidina opcionalmente sustituidos pueden producirse de acuerdo con los métodos descritos en WO 2007/056221.

35 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos generalmente arriba, y se usan ulteriormente por las clases, subclases, y especies descritas en esta memoria. Como se utiliza en esta memoria, se aplicarán las definiciones siguientes a no ser que se indique otra cosa. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, Versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, edición 75<sup>a</sup>. Adicionalmente, principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>a</sup> edición, edit.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos totales se incorporan en esta memoria por referencia.

40 Como se describe en esta memoria, un intervalo numérico de átomos especificado incluye cualquier número entero comprendido en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3, ó 4 átomos.

45 Como se describe en esta memoria, los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados generalmente arriba, o como se ilustran por las clases, subclases, y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se utiliza intercambiamente con la frase "sustituido o insustituido". En general, el término "sustituido" vaya precedido o no

por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazamiento de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A no ser que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son preferiblemente aquéllas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

El término "estable", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se utiliza en esta memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal (es decir, no ramificada) o cíclica, ramificada o no ramificada, sustituida o insustituida, que es completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A no ser que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones adicionales los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, grupos lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos, alquilo, alquenilo, o alquinilo. Ejemplos específicos incluyen, pero sin carácter limitante, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo, y terc-butilo.

El término "ciclo alifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico, o hidrocarburo C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> bicíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula, en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Grupos ciclo alifáticos adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Ejemplos específicos incluyen, pero sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, y sistemas puenteados, tales como biciclodecano o bicicloheptano.

El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico", como se utiliza en esta memoria, significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos en los cuales uno o más miembros de anillo es/son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico" tiene 3 a 14 miembros de anillo en los cuales uno o más miembros de anillo es/son un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo.

Heterociclos adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano, y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Los grupos cíclicos (v.g. ciclo alifáticos y heterociclos), pueden ser condensados linealmente, puenteados, o espirocíclicos.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo (con inclusión de cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo sustituido en N)).

El término "insaturado", como se utiliza en esta memoria, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena principal de carbonos por un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "halo alifático", y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los términos "halógeno", "halo" o "hal" significan F, Cl, Br o I.

5 El término "arilo", utilizado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", hace referencia a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede utilizarse intercambiamente con el término "anillo arilo". El término "arilo" se refiere también a sistemas de anillos heteroarilo como se definen más adelante en esta memoria.

10 El término "heteroarilo", utilizado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros de anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" puede utilizarse intercambiamente con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático". Anillos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (v.g., 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (v.g., 5-tetrazolilo), triazolilo (v.g., 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (v.g., 2-indolilo), pirazolilo (v.g., 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (v.g., 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), e isoquinolinilo (v.g., 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 4-isoquinolinilo).

25 Los términos "grupo protector" y "grupo de protección" como se utilizan en esta memoria, son intercambiables y se refieren a un agente utilizado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos deseados en un compuesto multifuncional. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferiblemente la totalidad, de las características siguientes: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con rendimiento satisfactorio para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que tienen lugar en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) puede separarse selectivamente con rendimiento satisfactorio por reactivos que no atacan al grupo funcional regenerado desprotegido. Grupos protectores ilustrativos se detallan en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro), cuyos contenidos totales se incorporan en esta memoria por referencia. El término "grupo protector de nitrógeno", como se utiliza en esta memoria, se refiere a un agente utilizado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos poseen también las características ilustradas anteriormente, y ciertos grupos protectores de nitrógeno ilustrativos se detallan también en el capítulo 7 de Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, cuyos contenidos totales se incorporan en esta memoria por referencia.

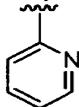
40 En algunas realizaciones, una o más unidades metileno de una cadena alquilo o alifática pueden estar reemplazadas opcionalmente con otro átomo o grupo de átomos. Ejemplos de tales átomos o grupos podrían incluir, pero sin carácter limitante, -NR-, -O-, -S-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO-, o -SO<sub>2</sub>-, en donde R se define en esta memoria. A no ser que se especifique otra cosa, los reemplazamientos opcionales forman un compuesto típicamente estable. Los reemplazamientos opcionales pueden ocurrir tanto dentro de la cadena como en cualquier extremo de la cadena; es decir tanto en el punto de unión como en el extremo terminal. Dos reemplazamientos opcionales pueden ser también adyacentes uno a otro dentro de una cadena, con tal que ello dé como resultado un compuesto químicamente estable. Los reemplazamientos opcionales pueden reemplazar también completamente la totalidad de los átomos de carbono de una cadena. Por ejemplo, un alifático C<sub>3</sub> puede estar reemplazado opcionalmente por -NR-, -C(O)-, y -NR-para formar -NRC(O)NR-(una urea).

55 A no ser que se especifique otra cosa, si el reemplazamiento ocurre en el extremo terminal, el átomo de reemplazamiento se une a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si una unidad metileno de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-se reemplazara opcionalmente con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

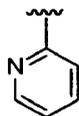
60 A no ser que se indique otra cosa, las estructuras representadas en esta memoria debe entenderse que incluyen también todas las formas isómeras (v.g. enantiómeras, diastereoisómeras, y geométricas (o de conformación)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros del enlace doble (Z) y (E) e isómeros de conformación (Z) y (E). Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos simples así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o de conformación) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

65 A no ser que se indique otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

A no ser que se indique otra cosa, un sustituyente puede girar libremente alrededor de cualesquiera enlaces susceptibles de rotación. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



5 representa también



10 Adicionalmente, a no ser que se indique otra cosa, debe entenderse también que las estructuras representadas en esta memoria incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto en lo que respecta al reemplazamiento de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazamiento de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como

15 herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos. Se apreciará también que los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para tratamiento, o en caso apropiado, como una o más sales, o mixturas farmacéuticamente aceptables de las mismas.

20 Como se utiliza en esta memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y análogas excesivas, y son compatibles con una ratio beneficio/riesgo razonable.

25 Sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge et al., describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorpora en esta memoria por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas bases se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos. Las sales de adición de ácido se pueden preparar por 1) reacción del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2)

30 aislamiento de la sal así formada. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o por empleo de otros métodos utilizados en la técnica tales como

35 intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril-

40 sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y análogas. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $\text{N}^+(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_4$ .

45 Esta invención contempla también la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en esta memoria. Por dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Las sales de adición de base se pueden preparar por 1) reacción del compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislamiento de la sal así formada. Las sales de adición de base

50 incluyen sales de metal alcalino o alcalinotérreo. Sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen las de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y análogas. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, en caso apropiado, los cationes no tóxicos amonio, amonio cuaternario, y amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior-sulfonato y aril-sulfonato. Otros ácidos y bases, si bien no son farmacéuticamente aceptables en sí mismos, pueden emplearse en la preparación de sales

55 útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Con objeto de que esta invención se comprenda más plenamente, se presentan los ejemplos preparativos siguientes. Estos ejemplos se citan únicamente para propósito de ilustración, y no deben interpretarse en modo alguno como limitantes del alcance de la invención.

## 5 EJEMPLOS

Como se utiliza en esta memoria, el término "HPLC Rt(min)" se refiere al tiempo de retención en la HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. A no ser que se indique otra cosa, el método HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención consignado es como sigue:

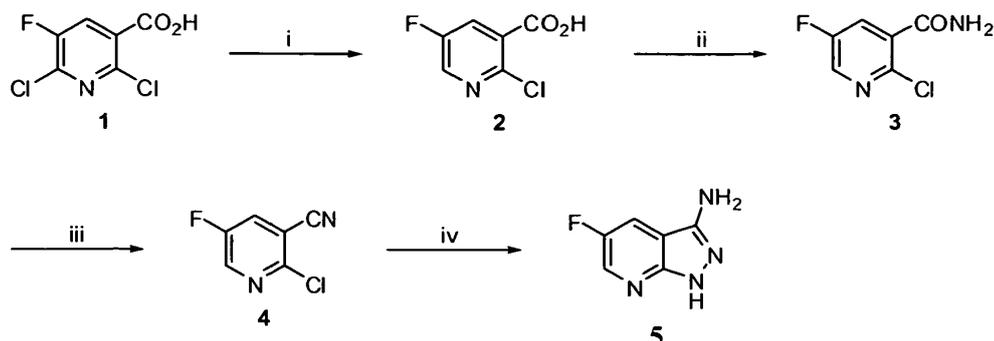
- 10 Columna: columna ACE C8, 4,6 x 150 mm  
 Gradiente: 0-100% acetonitrilo + metanol 60:40 (Tris-fosfato 20 mM)  
 Caudal: 1,5 ml/minuto  
 Detección: 225 nm.

- 15 Como se utiliza en esta memoria, el término "LCMS Rt(min)" se refiere al tiempo de retención en la LCMS, en minutos, asociado con el compuesto. Las muestras de espectrometría de masas se analizan en un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro operado en modo MS simple con ionización por electropulverización. Las muestras se introducen en el espectrómetro de masas utilizando cromatografía. La fase móvil para todos los análisis de espectrometría de masas está constituida por acetato de amonio 10 mM de pH 7 y una mezcla 1:1 acetonitrilo-metanol, las condiciones de gradiente en la columna son 5%-100% acetonitrilo-metanol durante un tiempo de gradiente de 3,5 minutos y 5 minutos de tiempo de ejecución en una columna ACE C8 de 3,0 x 75 mm. El caudal es 1,2 ml/minuto.

Ejemplo 1

- 25 El esquema de síntesis global para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (5) se representa a continuación.

Esquema V



- 30 Reactivos y condiciones: i. Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>; ii. 1) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cat. DMF; 2) NH<sub>3</sub> (g), dioxano, iii. TFAA, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; iv. H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, n-butanol, reflujo

### Ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (2)

- 35 A un matraz de fondo redondo en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadieron DMF desgasificada (270 ml), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 eq, 2,7 g, 11,9 mmoles), PPh<sub>3</sub> (0,1 eq, 6,2 g, 23,8 mmoles) y Et<sub>3</sub>N desgasificada (6 eq, 200 ml, 1428,6 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió luego HCOOH (3 eq, 28 ml, 714,3 mmoles) seguido después de 5 minutos por ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (50 g, 238,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C. La reacción se siguió por análisis (1H NMR) de una parte alícuota tratada. Cuando se consumió todo el material de partida (24 h), la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió agua (500 ml). Después de 20 minutos, se filtró la mezcla a través de un taco de Celita que se lavó con agua. La mezcla se basificó a pH 9 con NaOH acuoso al 30% y se lavó con EtOAc (2x). Se añadió lentamente HCl (12 N) hasta pH 1 y la solución se saturó con NaCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar 37 g (88%) de un sólido beige utilizado en el paso siguiente sin purificación ulterior. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,16 (dd, 1H); 8,58 (d, 1H).

### 2-Cloro-5-fluoronicotinamida (3)

- 50 A una solución de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico 6 (50 g, 285 mmoles) y DMF (2 ml, 28 mmoles) en DCM (400 ml) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (64 ml, 741 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se concentró a vacío. El líquido amarillo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (600 ml), se enfrió a 0°C y se borboteó NH<sub>3</sub> (g) a través de la solución durante 30 minutos. La mezcla se agitó a la temperatura

ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3 (44 g, 89%) como un sólido beige.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,84 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,49 (d, 1H).

#### 2-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo (4)

5 Una suspensión del compuesto 3 bruto (65 g, 372,4 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (114 ml, 819,2 mmoles) en DCM (700 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota TFAA (57 ml, 409,6 mmoles). La solución amarilla resultante se agitó durante 90 minutos a  $0^\circ\text{C}$ , se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La mezcla se filtró y se concentró. La destilación del residuo en tubo de bolas ( $\sim 70^\circ\text{C}/1$  mbar) dio 50 g (86%) del compuesto 4 como un sólido beige. El compuesto 4 puede purificarse también por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 8:1 heptano:EtOAc).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,78 (dd, 1H); 8,49 (d, 1H).

#### 5-Fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (5)

15 A una solución del compuesto 4 (50 g, 321,7 mmoles) en 1-butanol (1 l) se añadió monohidrato de hidracina (150 ml, 3,2 moles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente y se concentró. El precipitado se lavó sucesivamente en el filtro con agua (2x) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x) y se secó a vacío durante una noche para dar el compuesto 5 (44 g, 88%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  5,53 (s, 2H); 7,94 (dd, 1H); 8,35 (dd, 1H); 12,02 (s, 1H).

20 Los compuestos siguientes se produjeron de acuerdo con el Esquema II:

Comp. #		M+1 (obs)	HPLC Rt (min)	NMR
I-1		396,00	9,02	HNMR (400MHz, DMSO) 2,31-2,45 (2H, m), 4,00-4,11 (4H, m), 6,80 (1H, s), 7,38-7,60 (4H, m), 8,38-8,45 (1H, m), 8,50-8,58 (1H, m), 10,10 (1H, s), 13,11 (1H, s ancho).
I-2		454,00	9,80	HNMR (400MHz, DMSO) 0,39-0,69 (4H, m), 1,37-1,52 (1H, m), 3,89-4,16 (4H, m), 6,35 (1H, s ancho), 7,38-7,67 (4H, m), 8,34-8,45 (1H, m), 8,51-8,59 (1H, m), 10,24 (1H, s), 13,16 (1H, s).
I-4		452,00	8,85	HNMR(400MHz, DMSO) 0,25-0,52 (4H, m), 1,13-1,31 (9H, m), 3,72-3,94 (4H, m), 5,71 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,33-7,63 (4H, m), 8,28-8,40 (1H, m), 8,49-8,61 (1H, m), 10,16 (1H, s), 13,13 (1H, s).
II-1		368,00	3,92	(400MHz, DMSO) 1,08-1,92 (10H, m), 2,26-2,58 (3H, m), 3,89-4,06 (4H, m), 6,50 (1H, s ancho), 8,32-8,62 (2H, m), 9,79 (1H, s), 13,03 (1H, s).

ES 2 400 104 T3

Los compuestos siguientes se produjeron de acuerdo con el Esquema I:

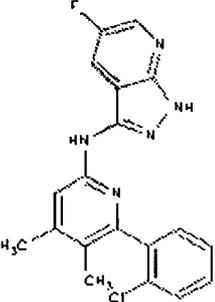
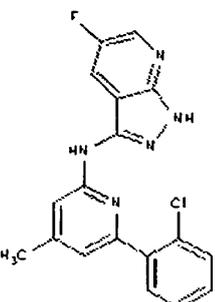
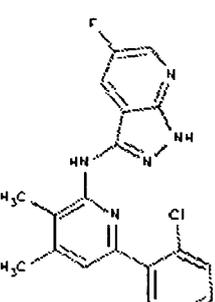
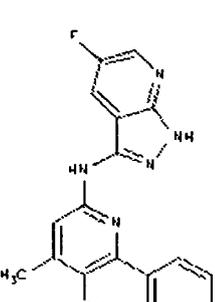
Comp. #		M+1 (obs)	LCMS Rt(min)	NMR
III-1		347	3,92	(400MHz, DMSO) 1,10-1,96 (10H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 7,65 (1H, s ancho), 8,27-8,39 (1H, m), 8,58 (1H, s), 10,72 (1H, s), 13,34 (1H, s).
III-3		341,57	3,63	(DMSO) 0,87-1,22 (5H, m), 1,40-1,62 (5H, m), 2,04 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,25 (1H, quin), 7,67 (1H, dd), 8,40 (1H, dd), 8,91 (1H, s), 13,13 (1H, s).
III-4		363	3,42	(400MHz, DMSO) 1,77-2,14 (8H, m), 2,35 (3H, s), 2,75-2,87 (1H, m), 7,41 (1H, s ancho), 8,26-8,38 (1H, m), 8,52-8,62 (1H, m), 10,22 (1H, s), 13,22 (1H, s).
III-5		343	2,98	(400MHz, DMSO) 1,44-1,67 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,59-2,70 (1H, m), 3,22-3,37 (2H, m), 3,71-3,82 (2H, m), 7,73-7,83 (1H, m), 8,52-8,59 (1H, m), 9,10 (1H, s), 13,33 (1H, s).
III-7		299	3,17	(400MHz, DMSO) 1,74-1,86 (1H, m), 1,91-2,05 (1H, m), 2,16-2,27 (2H, m), 2,30-2,43 (5H, m), 3,49-3,62 (1H, m), 7,38 (1H, s ancho), 8,30-8,41 (1H, m), 8,52-8,62 (1H, m), 10,24 (1H, s), 13,20 (1H, s).

Comp. #		M+1 (obs)	LCMS Rt(min)	NMR
III-8		341	3,73	(400MHz, DMSO) 1,38-1,81 (10H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,73-2,84 (1H, m), 7,25-7,41 (1H, m), 8,29-8,38 (1H, m), 8,49-8,60 (1H, m), 10,11 (1H, s), 13,15 (1H, s).
III-9		313	3,32	(400MHz, DMSO) 1,52-2,00 (8H, m), 2,33 (3H, s), 3,04-3,16 (1H, m), 7,36 (1H, s ancho), 8,25-8,41 (1H, m), 8,49-8,62 (1H, m), 10,17 (1H, s), 13,19 (1H, s).
III-10		327,4	1,72	H NMR (500 MHz, MeOD) 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 2,80(m, 1H), 1,9 - 1,1(m, 10H).
III-16		355	3,75	(400MHz, DMSO) 1,26-1,67 (10H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,55-2,66 (1H, m), 7,75-7,89 (1H, m), 8,50-8,59 (1H, m), 9,00-9,15 (1H, m), 13,26 (1H, s).
III-17		329	2,87	(400MHz,, DMSO) 1,75-1,85 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,79-2,91 (1H, m), 3,31-3,48 (2H, m), 3,87-3,97 (2H, m), 7,40 (1H, s ancho), 8,24-8,39 (1H, m), 8,54-8,63 (1H, m), 10,21 (1H, s), 13,22 (1H, s).

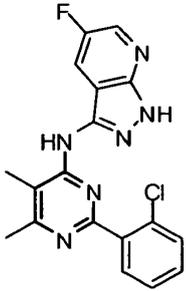
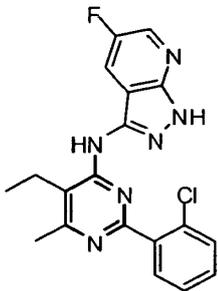
Comp. #		M+1 (obs)	LCMS Rt(min)	NMR
III-18		341,4	1,79	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13,73 (s, H), 8,64 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 1,89 -1,1(m12, H), 0,85 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H).
III-19		379	4,01	(400MHz, DMSO) 1,63-1,78 (6H, m), 1,84-2,06 (9H, m), 2,34 (3H, s), 7,30 (1H, s ancho), 8,27-8,39 (1H, m), 8,52-8,62 (1H, m), 10,03 (1H, s), 13,19 (1H, s).
III-20		285	3,03	(400MHz, DMSO) 0,88-0,98 (4H, m), 1,94-2,04 (1H, m), 2,30 (3H, s), 7,30 (1H, s), 8,25-8,35 (1H, m), 8,54-8,62 (1H, m), 10,07 (1H, s), 13,17 (1H, s).
III-21		371,58	3,76	(DMSO) 1,20-1,39 (3H, m), 1,40 (6H, s), 1,50-1,61 (2H, m), 1,63-1,92 (5H, m), 2,63 (1H, quin), 5,15 (1H, s, OH), 7,14 (1H, s ancho), 8,33 (1H, dd), 8,56 (1H, dd), 10,12 (1H, s), 13,18 (1H, s).

Los compuestos siguientes se produjeron de acuerdo con el Esquema III:

Comp. #		M+1 (obs)	LCMS Rt(min)	NMR
III-23		-	-	(DMSO) 7,36 (1H, s), 7,48-7,51 (2H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,56 (1H, s), 10,61 (1H, s), 13,17 (1H, s).

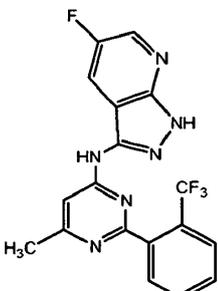
Comp. #		M+1 (obs)	LCMS Rt(min)	NMR
III-24		368,14	3,88	(DMSO) 1,92 (3H, s), 2,33 (3H, s), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55-7,57 (1H, m), 7,82 (1H, s), 8,35 (1H, dd), 8,49 (1H, s), 9,81 (1H, s), 12,86 (1H, s).
III-25		354,39	3,74	(DMSO) 2,38 (3H, s), 6,90 (1H, s), 7,42-7,44 (2H, m), 7,53-7,56 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,39-8,41 (1H, m), 8,51 (1H, dd), 9,87 (1H, s), 12,93 (1H, s).
III-26		368,25	3,93	(DMSO) 2,26 (3H, s), 2,32 (3H, s), 6,89 (1H, s), 7,27-7,35 (3H, m), 7,45 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 8,67 (1H, s), 13,07 (1H, s).
III-27		334,35	3,87	(DMSO) 2,11 (3H, s), 2,33 (3H, s), 7,40-7,45 (5H, m), 7,78 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,50 (1H, s), 9,71 (1H, s), 12,85 (1H, s).

Los compuestos siguientes se produjeron de acuerdo con el Esquema I:

Comp. #		M+1 (obs)	LCMS Rt(min)	NMR
IV-1		369,3	1,8	DMSO d6: 2,28 (3H, s), 2,43 (3H, s), 7,28-7,37 (2H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,93 (1H, dd), 8,49 (1H, s), 9,28 (1H, s ancho), 13,39 (1H, s ancho).
IV-2		383,1	1,83	DMSO d6: 1,23(t, 3H), 2,53(s, 3H), 2,85(q, 2H), 7,40(dd, 1H), 7,45(dd, 1H), 7,48(dd, 1H), 7,56(d, 1H), 7,96(dd, 1H), 8,51(s, 1H).

El compuesto siguiente se produjo de acuerdo con los métodos descritos en WO 2004/013140:

5

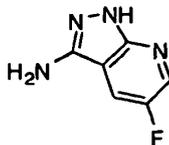
Comp. #		M+1 (obs)	LCMS Rt(min)	NMR
V-2		-	2,15	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13,25 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 1,5, 2,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,4, 8,9 Hz, 1H), 7,82-7,58 (m, 5H), 2,42 (s, 3H).

Los compuestos de esta invención se pueden testar de acuerdo con los métodos descritos en WO 2004/013140 y WO 2002/022607, que se incorporan en esta memoria por referencia.

- 10 Si bien se han descrito cierto número de realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos presentados pueden modificarse para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por tanto, se tendrá en cuenta que el alcance de esta invención debe considerarse definido por las reivindicaciones adjuntas más bien que por las realizaciones específicas que se han presentado a modo de ejemplo.

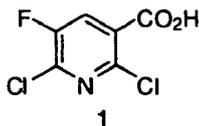
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula 5:



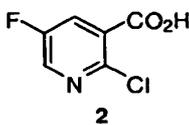
5

- 5 que comprende el paso de someter selectivamente a des-cloración un compuesto de fórmula 1:



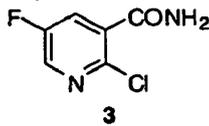
1

en condiciones de des-cloración adecuada para formar un compuesto de fórmula 2:



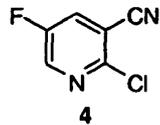
2

- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente el paso de tratar el compuesto de fórmula 2 en condiciones adecuadas de formación de amida para formar un compuesto de fórmula 3:



3

3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente el paso de reducir el compuesto de fórmula 3 en condiciones de reducción adecuadas para formar un compuesto de fórmula 4:



4

- 15 4. El proceso de la reivindicación 3, que comprende adicionalmente el paso de someter a ciclación un compuesto de fórmula 4 con  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en condiciones de ciclación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 5.

- 20 5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde las condiciones de des-cloración comprenden añadir un catalizador de paladio, una base adecuada, y un ácido adecuado; por ejemplo en donde dicho catalizador de paladio es  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dicha base es  $\text{Et}_3\text{N}$ , y dicho ácido es ácido fórmico.

- 25 6. El proceso de la reivindicación 5, en donde dicha reacción de des-cloración se realiza a una temperatura inferior a  $60^\circ\text{C}$ ; por ejemplo en donde dicha reacción de des-cloración se realiza a una temperatura de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ .

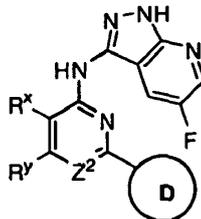
- 30 7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la reacción de des-cloración se realiza en DMF; por ejemplo en donde la reacción se enfría a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  una vez completada y se mezcla con agua; por ejemplo en donde dicha mixtura se filtra a través de celita.

- 35 8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la condición de formación de amida comprende los dos pasos siguientes:  
 (a) formación de un cloruro de ácido a partir del ácido carboxílico de fórmula 2; por ejemplo en donde el ácido carboxílico se combina con un agente de cloración seleccionado de cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en presencia de DMF o DCM;  
 (b) reacción del cloruro de ácido con amoníaco; por ejemplo en donde se borbotea amoníaco en una solución del cloruro de ácido en un disolvente aprótico.

- 40 9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde las condiciones de reducción comprenden añadir TFAA gota a gota a una suspensión enfriada de la amida en presencia de base y disolvente.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde las condiciones de ciclación se seleccionan de calentamiento del material de partida con monohidrato de hidracina en presencia de butanol hasta que se completa la reacción.

11. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I:



I

en donde

$Z^2$  es N o  $CR^z$ ;

$R^x$  es  $T^1-R^3$ ;

$R^y$  es  $T^2-R^{10}$ , o

$R^x$  y  $R^y$  se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado, aromático o no aromático de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo condensado formado por  $R^x$  y  $R^y$  está sustituido con  $T-R^3$ , y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por  $R^x$  y  $R^y$  está sustituido con  $R^4$ ;

$R^z$  es H, halo, o alifático  $C_{1-6}$ , en donde el alifático está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos seleccionados de halo, -CN, y -OR;

cada uno de T y  $T^1$  es independientemente un enlace o una cadena alquilideno  $C_{1-4}$ ;

$T^2$  es independientemente un enlace o una cadena alquilideno  $C_{1-4}$  en donde hasta tres unidades

metileno de la cadena alquilideno están reemplazadas opcionalmente por -O-,  $C(=O)$ -,  $S(O)$ -,  $S(O)_2$ -, -S-, o  $N(R^4)$ -;

el Anillo D es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo, o carbociclilo; teniendo dicho anillo heterociclilo o heteroarilo 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada carbono de anillo sustituible del Anillo D está sustituido independientemente con oxo,  $R^1$ , o  $R^5$  y cualquier nitrógeno sustituible del anillo está sustituido independientemente con  $R^4$ ;

$R^1$  se selecciona de -halo, -CN,  $NO_2$ , T-V- $R^6$ , fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático  $C_{1-6}$ , estando sustituidos opcionalmente cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo con hasta tres grupos seleccionados independientemente de halo, oxo, o  $R^8$ , y estando dicho grupo alifático  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con halo, ciano, nitro, u oxígeno, o  $R^1$  y un sustituyente adyacente considerados junto con sus átomos intermedios forman dicho anillo condensado al Anillo D;

V es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ , o  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

cada  $R^3$  y  $R^{10}$  se selecciona independientemente de -R, -halo, -OR,  $C(=O)R$ ,  $CO_2R$ ,  $COCOR$ ,  $COCH_2COR$ ,  $NO_2$ , -CN,  $S(O)R$ ,  $S(O)_2R$ , -SR,  $N(R^4)_2$ ,  $CON(R^4)_2$ ,  $SO_2N(R^4)_2$ ,  $OC(=O)R$ ,  $N(R^4)COR$ ,  $N(R^4)CO_2R$ ,  $N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $N(R^4)SO_2R$ , o  $OC(=O)N(R^4)_2$ ;

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos de anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 4-10 átomos de anillo; cada R está sustituido opcionalmente con 0-5  $R^9$  o J;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de  $R^7$ ,  $COR^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $CON(R^1)_2$ , o  $SO_2R^7$ , o dos  $R^4$  en el mismo nitrógeno se consideran juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 3-8 miembros; en donde dicho anillo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0-3  $J^4$ ;

cada  $R^5$  se selecciona independientemente de -R, halo, -OR,  $C(=O)R$ ,  $CO_2R$ ,  $COCOR$ ,  $NO_2$ , -CN,  $S(O)R$ ,  $SO_2R$ , -SR,  $N(R^4)_2$ ,  $CON(R^4)_2$ ,  $SO_2N(R^4)_2$ ,  $OC(=O)R$ ,  $N(R^4)COR$ ,  $N(R^4)CO_2R$ ,  $N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $C(=NH)N(R^4)_2$ ,  $C(=NH)-OR$ ,  $N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $N(R^4)SO_2R$ , o  $OC(=O)N(R^4)_2$ ;

cada  $R^6$  se selecciona independientemente de hidrógeno o grupo alifático  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente con 0-3  $J^6$ ; o dos grupos  $R^6$  en el mismo átomo de nitrógeno se consideran junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho anillo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0-4  $J^6$ ;

cada  $R^7$  se selecciona independientemente de hidrógeno o  $R^8$ ; o dos  $R^7$  en el mismo nitrógeno se consideran junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros, en donde dicho anillo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 0-4  $J^7$ ;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente de  $OR^8$ ,  $SR^8$ ,  $COR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $N(R^6)N(R^6)_2$ , -CN,  $NO_2$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $CO_2R^8$ , o un grupo alifático  $C_{1-4}$ , en donde dicho grupo alifático  $C_{1-4}$  está sustituido opcionalmente con 0-3  $J^8$ ;

cada  $R^9$  es  $-R^9$ , -halo, -OR,  $C(=O)R^9$ ,  $CO_2R^9$ ,  $COCOR^9$ ,  $COCH_2COR^9$ ,  $NO_2$ , -CN,  $S(O)R^9$ ,  $S(O)_2R^9$ , -SR,  $N(R^9)_2$ ,  $CON(R^9)_2$ ,  $SO_2N(R^9)_2$ ,  $OC(=O)R^9$ ,  $N(R^9)COR^9$ ,  $N(R^9)CO_2(C_{1-6}$  alifático),  $N(R^9)N(R^9)_2$ ,  $N(R^9)CON(R^9)_2$ ,  $N(R^9)SO_2N(R^9)_2$ ,  $N(R^9)SO_2R^9$ ,  $OC(=O)N(R^9)_2$ ,  $=NN(R^9)_2$ ,  $=N-OR^9$ , o  $=O$ ;

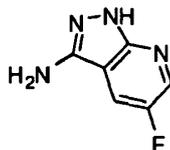
cada R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con 0-4 J'; o dos R', junto con el o los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo de 3-6 miembros en donde dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 0-4 J y en donde dicho heterociclilo contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S;

cada R" es independientemente alifático C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con 0-4 J"; y cada J<sup>4</sup>, J', y J" es independientemente NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> (alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), o haloalifático C<sub>1-4</sub>;

cada J es halo, OH, o alifático C<sub>1-6</sub>;

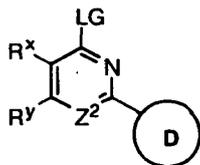
cada J<sup>6</sup> y J<sup>8</sup> es independientemente -halo, -OR, oxo, C<sub>1-6</sub> alifático, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-6</sub>), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, =NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, =NOR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, o -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>; o dos grupos J<sup>6</sup> y J<sup>8</sup>, en el mismo átomo o en átomos diferentes, junto con el o los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S;

que comprende el paso de sintetizar un compuesto de fórmula 5:



5

de acuerdo con el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10; y combinar dicho compuesto con un compuesto de fórmula 6:

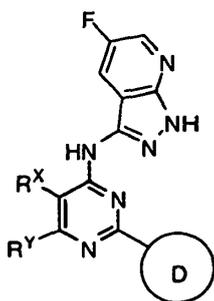


6;

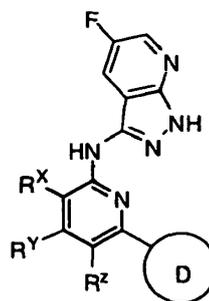
en donde LG es un grupo lábil adecuado; y R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, Z<sup>2</sup> y el Anillo D son como se define en esta memoria para los compuestos de fórmula I; en condiciones de reacción adecuadas para formar un compuesto de fórmula I.

12. El proceso de la reivindicación 11, en donde dicho Anillo D tiene uno o dos sustituyentes orto seleccionados independientemente de -R<sup>1</sup>, estando cualquier posición de carbono sustituible distinta de orto en el Anillo D sustituida independientemente con -R<sup>5</sup>.

13. El proceso de la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde dicho compuesto se selecciona de una de las fórmulas siguientes:



A-1



B-1.

14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde LG es F, Cl, Br, I, C<sub>6</sub> arilsulfonilo, C<sub>1-4</sub> alquilsulfonilo, trifluorometano-sulfonilo, C<sub>1-6</sub> alquilsulfonilo, o C<sub>1-6</sub> alquilsulfóxido; por ejemplo en donde LG es cloro.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde el Anillo D es un compuesto ciclo alifático de 5-10 miembros o un heterociclilo de 5-10 miembros en donde dicho heterociclilo contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S; en donde el compuesto ciclo alifático o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1-5 -R<sup>5</sup>; por ejemplo en donde el Anillo D es ciclohexilo.

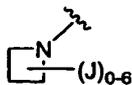
16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo monocíclico de 5-7 miembros, teniendo dicho anillo heteroarilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; por ejemplo en donde el Anillo D es fenilo o piridinilo.

5 17. El proceso de la reivindicación 16, en donde el Anillo D tiene uno o dos sustituyentes orto seleccionados independientemente de -R<sup>1</sup>; y cualquier posición de carbono sustituible distinta de orto en el Anillo D está sustituida independientemente con -R<sup>5</sup>; por ejemplo en donde el Anillo D tiene un sustituyente orto seleccionado de -R<sup>1</sup>; por ejemplo en donde R<sup>1</sup> es -halo, -CN, o un grupo alifático C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con halógeno; por ejemplo en donde R<sup>1</sup> es Cl y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

10 18. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-17, en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, o halo; por ejemplo en donde R<sup>x</sup> es metilo.

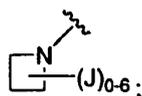
15 19. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-18, en donde R<sup>y</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo en donde R<sup>y</sup> es metilo.

20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 11-18, en donde R<sup>y</sup> es



i.

20 21. El proceso de la reivindicación 11, en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno o alifático C<sub>1-4</sub>; R<sup>y</sup> es



alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con 0-2 J; o un heterociclilo de 6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S;

J es halo, OH, o alifático C<sub>1-4</sub>;

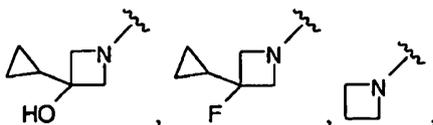
25 el Anillo D es fenilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, o heterociclilo de 5-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S; y

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, o halo; por ejemplo

en donde

R<sup>x</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

30 R<sup>y</sup> es



metilo, CF<sub>3</sub>, Cl, morfolinilo, o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;

35 el Anillo D es fenilo, tetrahidro-2H-pirano, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo;

R<sup>1</sup> es metilo, CF<sub>3</sub>, o halo; y

R<sup>5</sup> es H, por ejemplo

en donde

R<sup>x</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>y</sup> es metilo;

40 el Anillo D es fenilo o ciclohexilo;

R<sup>1</sup> es metilo, CF<sub>3</sub>, o Cl; y

R<sup>5</sup> es H.

22. El proceso de la reivindicación 11, en donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

