



OF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.**

030105541

54 **TÍTULO** Derivados de 4-animo-5 Fenil -
CicloButil-pirrola (2,3-D primidina

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07 D487104 A61K 31/519,
A61 P 35/00

71 **SOLICITANTE** Novartis AG

DOMICILIO Baobea, Guiza

74 **APODERADO** Jimena Escobar Uribe.

22 **BOGOTÁ, D. C.,** Noviembre, 2003

OF (55)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 105541 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 03105541 0000000
Fecha (IMP): 2003-12-01 16:29:36
Trámite: 1 001 PCT-PRIME 3/1 FASE NAC 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 215

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Documento de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Objeto de

☒ Objeto de

Nombre:

NOYARTIS AG

Nombre:

JOHN DE LA CRUZ

Dirección:

Lichtstrasse

C.C.

☐

NIT

☐

Nacionalidad o Domicilio:

Suiza

C.E.

☐

Otro

☐

Lugar de Constitución:

Suiza

Teléfono:

41613241111

Fax:

41613227592

Número:

E-mail:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452T.P 68228

Nombre:

VERANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No

PCT/EP02/06238

Fecha

Mayo 13, 2002

Reclamación Internacional No

WO 02/09279 A1

Fecha

Noviembre 29, 2002

TÍTULO (54) CORREYADOS DE ALMIRKOS PARA LA COCCIÓN DE ALIMENTOS

RESUMEN (57) EL INVENTO SE REFIERE A UN PROCESO PARA LA COCCIÓN DE ALIMENTOS

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 487/04

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

REINO UNIDO

(32) Fecha

Mayo 14, 2001

Febrero 28, 2002

(31) Número de Solicitud

0111764.7

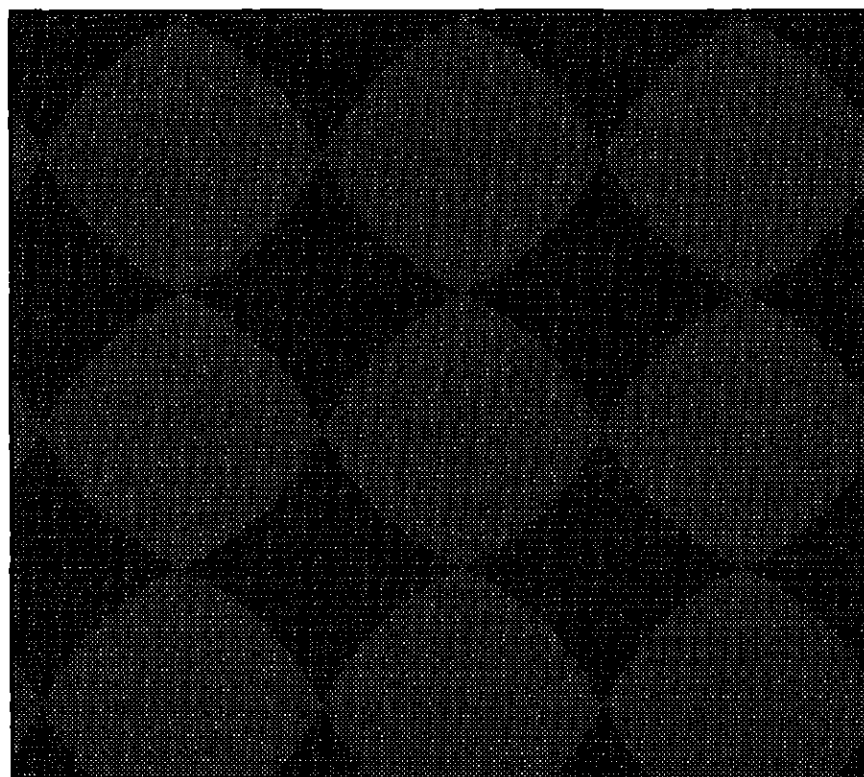
0204752.0

9 Comprobante de pago No. 03-76.200

Fecha: Octubre 20, 2003

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otros Copia y traducción de la Opinión Escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



Solicitud de inscripción de la patente

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA *[Firma manuscrita]*

C.C. 38.725.122 DE U.S.A. 68.228

2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO	
Radicacion : 05100041 00000000	Folios: 215
Fecha (GPD): 2003-10-01 16:29:36	
Tramite : 011 PCI-FRONT 3/9 PREZ NOL 411 PRESENTAL	
Dependencia: 2200 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS	

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 76,200
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9713409	17/10/2003	4,402,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01. SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SUM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CAPRARO, Hans-Georg**
(Habsburgerstr. 60, 4310 Rheinfelden, Suiza);
- 2.) **FURET, Pascal**
(Rue du Riegelsbourg 24, 68800 Thann, Francia);
- 3.) **GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos**
(Rennweg 98, 4052 Basilea, Suiza);
- 4.) **MANLEY, Paul William**
(Bruggweg 12, 4144 Arlesheim, Suiza).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el
otorgamiento de Patente para la invención titulada
" **DERIVADOS DE 4-AMINO-5-FENIL-7-
CICLOBUTIL-PIRROLO [2,3-D] PRIMIDINA**".

Clase: C07D 487/04


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

RESUMEN

La invención se refiere a nuevos derivados de 4-amino-5-fenil-7-ciclobutil-pirrolo[2,3-d]pirimidina, a procesos para su preparación, a su aplicación en un proceso para el tratamiento del cuerpo humano o animal, al uso de los mismos - solos o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes - para el tratamiento de una enfermedad, en especial una enfermedad proliferativa, tal como una enfermedad tumoral, a un método para el tratamiento de estas enfermedades en mamíferos, en especial en seres humanos, y al uso de este compuesto - solo o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes - para la preparación de una composición farmacéutica (medicamento) para el tratamiento en especial de una enfermedad proliferativa, tal como un tumor.

* * * * *

DERIVADOS DE 4-AMINO-5-FENIL-7-CICLOBUTIL-PIRROLO[2,3-**D]PIRIMIDINA**

La invención se refiere a nuevos derivados de 4-
5 amino-5-fenil-7-ciclobutil-pirrolo[2,3-d]pirimidina, a
procesos para su preparación, a su aplicación en un proceso
para el tratamiento del cuerpo humano o animal, al uso de los
mismos - solos o en combinación con uno o más compuestos
farmacéuticamente activos diferentes - para el tratamiento de
10 una enfermedad, en especial una enfermedad proliferativa, tal
como una enfermedad tumoral, a un método para el tratamiento
de estas enfermedades en mamíferos, en especial en seres
humanos, y al uso de este compuesto - solo o en combinación
con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes
15 - para la preparación de una composición farmacéutica
(medicamento) para el tratamiento en especial de una
enfermedad proliferativa, tal como un tumor.

La Publicación Internacional Número WO 98/41525,
publicada el 24 de septiembre de 1998, da a conocer 4-amino-
20 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas sustituidas que tienen actividad
terapéutica como inhibidores de cinasa de la proteína
tirosina.

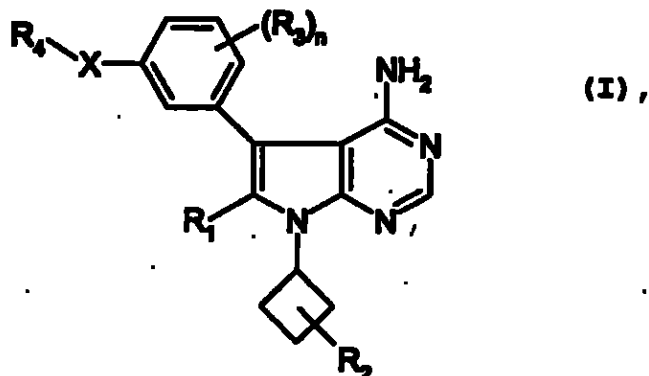
De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado
que los compuestos de la fórmula I, descritos más adelante,
25 son potentes inhibidores de la actividad de la cinasa de

7

tirosina del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), e inhiben la proliferación celular dependiente de IGF-IR. La presencia de los sustituyentes, de preferencia los sustituyentes de benciloxilo, en la posición 3 del grupo fenilo del andamiaje de la 4-amino-5-fenil-7-ciclobutil-pirrolodo[2,3-d]pirimidina, junto con la presencia del sustituyente R₂ como se define más adelante en la presente, es crucial para la eficacia y/o la especificidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la cinasa de tirosina de IGF-IR y su potencial y/o selectividad para inhibir la proliferación celular dependiente de IGF-IR.

Los compuestos de la fórmula I permiten, por ejemplo, tener un nuevo planteamiento terapéutico inesperado, en especial para enfermedades en el tratamiento de las cuales, y también para la prevención de las cuales, la inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR y/o de la proliferación celular dependiente de IGF-IR muestre efectos benéficos. Estas enfermedades incluyen enfermedades proliferativas, tales como tumores, como por ejemplo, tumores de pecho, renales, de próstata, colorrectales, de tiroides, de ovarios, de páncreas, neuronales, de pulmón, uterinos, y gastrointestinales, así como osteosarcomas y melanomas.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



en donde:

n es de 0 a 4,

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o sustituido, o halógeno,

R_2 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, amino insustituido, mono- ó di-sustituido, o por un radical heterocíclico; un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó di-sustituido, un radical heterocíclico, o hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, azufre o imino, y Z no está presente, o es alquilo inferior o aminoalquilo inferior; o un radical de R_6 -sulfonilamino-alquilo inferior, en donde R_6 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior o nitro, con la condición de que R_2 no es carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, o alquilo inferior sustituido por hidroxilo, si n es 0, R_1 es hidrógeno, R_4 es bencilo, y X es $-O-$,

9

R_3 es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, amino o halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo inferior, alcanóilo inferior, alcanoiloxilo inferior, amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, alcanoilamino inferior, 5 carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, o halógeno, en donde los sustituyentes R_3 se pueden seleccionar independientemente unos de otros si $n > 1$,

R_4 es un radical $R_7-CR_8(R_9)-$, en donde R_7 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, furilo, 10 pirrolilo, tienilo o piridilo, estando estos sustituyentes R_7 opcionalmente sustituidos por uno o más radicales seleccionados a partir de alquilo inferior y halógeno, y R_8 y R_9 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, y

15 X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal de los mismos.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia, 20 dentro del contexto de esta divulgación, tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

Cuando se mencionan los compuestos de la fórmula I, esto también incluye a los tautómeros y N-óxidos de los 25 compuestos de la fórmula I.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto también significa un solo compuesto, sal, o similar.

Los átomos de carbono asimétricos de un compuesto de la fórmula I que estén opcionalmente presentes, pueden existir en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó (S). Los sustituyentes en un doble enlace o en un anillo pueden estar presentes en la forma cis (= Z-) o trans (= E-). Por consiguiente, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, de preferencia como diastereómeros puros de enantiómeros.

El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyen un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, estando los radicales en cuestión no ramificados o ramificados con ramificación individual o múltiple.

Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, o heptilo normal.

Alquileno inferior es, por ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), o tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a

5 átomos de carbono son radicales de alquilo no ramificados o ramificados (con ramificación individual o múltiple) que tienen de 1 a 6 ó de 1 a 5 átomos de carbono, respectivamente, e incluyen metilo, etilo, propilo normal, 2-propilo, butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, y similares.

En R_2 como alquilo inferior sustituido por amino insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico, alquilo inferior es de preferencia metilo.

10 R_3 como alquilo inferior es de preferencia metilo, isopropilo, o butilo terciario.

Z como aminoalquilo inferior es de preferencia aminometilo.

15 En R_5 -sulfonilaminoalquilo inferior, alquilo inferior es de preferencia metilo.

R_6 como alquilo inferior es de preferencia metilo, etilo, o isopropilo.

20 Alquilo inferior sustituido es alquilo inferior como se define anteriormente, en donde puede haber uno o más, de preferencia un sustituyente presente, tal como amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoílo inferior-amino, N,N-di-alcanoílo inferior-amino, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, alcanoílo inferior, alcanoiloxilo inferior, ciano, 25 nitro, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo,

amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior, halógeno, o un radical heterocíclico.

R_5 como alquilo inferior sustituido es de preferencia alquilo inferior sustituido por alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcóxilo inferior, o más preferiblemente por un radical heterocíclico.

Halógeno es primordialmente flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

Amino mono- ó disustituido es amino sustituido por uno o dos radicales seleccionados independientemente uno del otro a partir de, por ejemplo, alquilo inferior insustituido o sustituido; fenilo o fenilalquilo inferior, en donde el radical de fenilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior insustituido o sustituido, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoílo inferior-amino, N,N-di-alcanoílo inferior-amino, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcóxilo inferior, alcanoílo inferior, alcanoíloxilo inferior, ciano, nitro, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior o halógeno; adamantanilo; y un radical heterocíclico.

En R_2 como alquilo inferior sustituido por amino mono- ó disustituido, el amino mono- ó di-sustituido de preferencia representa N-alquilo inferior-amino, ó N,N-di-alquilo inferior-amino, respectivamente.

R₅ como amino mono- ó disustituido de preferencia es N-alquilo inferior-amino ó N,N-di-alquilo inferior-amino, respectivamente, en donde la fracción de alquilo inferior está opcionalmente sustituida por fenilo, alquilo inferior-
5 fenilo, alcoxilo inferior-fenilo, morfolinilo, ó N,N-di-alquilo inferior-amino.

R₆ como amino mono- ó disustituido de preferencia es N,N-di-alquilo inferior-amino.

Un radical heterocíclico contiene en especial hasta
10 20 átomos de carbono, y es de preferencia un radical monocíclico saturado o insaturado que tiene de 4 a 8 miembros del anillo, y de 1 a 3 heteroátomos, que de preferencia se seleccionan a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un radical bi- ó tri-cíclico en donde, por ejemplo, uno o dos
15 radicales de benceno están templados (fusionados) al radical monocíclico mencionado. Sobre todo, se prefiere el radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico con el radical de la molécula de la fórmula I se presenta por
20 medio de un átomo de nitrógeno del anillo. El radical heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más, de preferencia por uno o dos radicales, tales como, por ejemplo, alquilo inferior insustituido o sustituido, amino-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoílo inferior-amino, N,N-di-alcanoílo inferior-amino, hidroxilo,
25

alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior,
 alcanóilo inferior, alcanóiloxilo inferior, ciano, nitro,
 carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, amidino,
 guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior, halógeno,
 5 fenilo, o piridilo. De una manera más preferible, un radical
 heterocíclico es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo,
 azepanilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo ó
 tiomorfolinilo, en donde estos radicales están opcionalmente
 sustituidos por uno o más, de preferencia uno o dos radicales
 10 seleccionados independientemente uno del otro a partir del
 grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxialquilo
 inferior, hidroxilo libre o eterificado, alcoxilo inferior-
 carbonilo, carbamoilo, fenilo y piridilo, y el enlace del
 radical heterocíclico con el radical de la molécula de la
 15 fórmula I se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del
 anillo.

En R_2 como alquilo inferior sustituido por un
 radical heterocíclico, el radical heterocíclico de
 preferencia representa azetidínilo, pirrolidinilo, di-alquilo
 20 inferior-pirrolidinilo, aminocarbonil-pirrolidinilo,
 piperidilo, hidroxipiperidilo, aminocarbonil-piperidilo,
 azepanilo, alquilo inferior-piperazinilo, alcoxilo inferior-
 carbonil-piperazinilo, fenil-piperazinilo, piridil-
 piperazinilo, morfolinilo, di-alquilo inferior-morfolinilo, o
 25 tiomorfolinilo.

En R_5 como alquilo inferior sustituido por un radical heterocíclico, el radical heterocíclico de preferencia representa piperidilo, alquilo inferior-piperazinilo, o morfolinilo.

5 Un radical heterocíclico R_5 es de preferencia pirrolidinilo, piperidilo, alquilo inferior-piperazinilo, o morfolinilo.

10 Hidroxilo eterificado es, por ejemplo, alcoxilo, en especial alcoxilo inferior. La fracción de alquilo inferior del alcoxilo inferior está opcionalmente sustituida por uno o más, de preferencia un radical tal como, por ejemplo, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoílo inferior-amino, N,N-di-alcanoílo inferior-amino, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcóxilo inferior, alcanoílo inferior, alcanoiloxilo inferior, ciano, 15 nitro, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior, halógeno, o un radical heterocíclico.

20 R_5 como hidroxilo eterificado es de preferencia alcoxilo inferior, en donde la fracción de alquilo inferior está opcionalmente sustituida por alcoxilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino, alquilo inferior-piperazinilo, ó morfolinilo.

n es de preferencia 0.

R_1 de preferencia representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, de una manera más preferible hidrógeno o alquilo inferior.

R_4 es de preferencia bencilo.

5 X es de preferencia -O-.

Y es de preferencia oxígeno.

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I (o un N-óxido de los mismos).

10 Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula I (ó N-óxido de los mismos) con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables.

15 En la presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxilo o sulfo, las sales también se pueden formar con bases, por ejemplo sales de metal o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias.

20 En la presencia de un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de la fórmula I (ó N-óxido del mismo) también puede formar sales internas.

25 Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente

inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Solamente las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (si se presenta la ocasión, en la forma de composiciones farmacéuticas) alcanzan uso terapéutico, y por consiguiente, éstas son las preferidas.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, anteriormente en la presente y más adelante en la presente, cualquier referencia a los compuestos libres se entenderá también como una referencia a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

Los compuestos de la fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se describe anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de la cinasa de tirosina de IGF-IR, se puede demostrar utilizando un "ELISA de Captura" celular. En este ensayo, se determina la actividad de los compuestos de la invención contra la autofosforilación inducida por el factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I) del IGF-IR. El ensayo se conduce como sigue:

Para el ensayo, se utilizan fibroblastos de ratón

NIH-3T3 transfectados con ADNc de IGF-IR humano (ADNc de IGF-IR humano completo: GenBank, Número de Acceso NM_000875), preparado como se describe en Kato y colaboradores, J. Biol. Chem. 268, 2655-61, 1993. Las células que sobreexpresen el

5 IGF-IR humano se cultivan en un medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM), conteniendo suero fetal de becerro al 10 por ciento (FCS). Para el ensayo, se aplican 5,000 células/pozo en el día 1, en placas de 96 pozos (Costar #3595) en un medio de cultivo normal, y se incuban durante 2 días a 37°C en una

10 incubadora de células con CO₂ estándar. La densidad de las células no excede del 70 al 80 por ciento en el día 3. En el día 3, se desecha el medio, y las células se incuban durante 24 horas en un medio mínimo (DMEM, conteniendo suero fetal de becerro al 0.5 por ciento). Se agregan los compuestos de la

15 fórmula I [empezando a partir de las soluciones de suministro en sulfóxido de dimetilo 10 mM (DMSO)] para producir concentraciones finales de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, y 10 µM, para determinar el valor IC₅₀. Las células se incuban durante 90 minutos en la presencia de un compuesto de la

20 fórmula I. Después, las células se estimulan con 50 microlitros de IGF-I (concentración final de IGF-I en el pozo = 10 nanogramos/mililitro); el IGF-I se obtiene en Sigma; código de producto: I 3769), y se incuban durante 10 minutos a 37°C.

25 El medio se desecha, y las células se lava dos

veces con suero regulado con fosfato/O (= Suero Regulado con Fosfato sin CaCl_2), y se lisan durante 15 minutos sobre hielo con 50 microlitros/pozo de regulador RIPA [Tris-HCl 50 mM, pH = 7.2, NaCl 120 mM, EDTA 1 mM, EGTA 6 mM, NP-40 al 1 por ciento, NaF 20 mM, benzamidina 1 mM, pirofosfato de sodio 15 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF), y Na_3VO_4 0.5 mM], y se agitan durante 10 minutos utilizando un agitador de placas de 96 pozos (= extractos celulares).

Las placas negras Packard HTRF-96 se recubren con 50 microlitros de anticuerpo monoclonal de IGF-IR (mAB) (Santa Cruz; Cat. No.: SC-462) en una concentración de 5 microgramos/mililitro a 4°C durante la noche. Las placas se lavan dos veces con Tween 20 al 0.05 por ciento (volumen/volumen) en suero regulado con fosfato (PBS), y una vez con H_2O nanopura. El bloqueo se hace durante 2 horas a temperatura ambiente (TA) con albúmina de suero bovino al 3 por ciento (BSA) en regulador TBS-T (Tris-HCl 20 mM, pH = 7.6, NaCl 137 mM, Tween-20 al 0.05 por ciento). Después del bloqueo, las placas se lavan una vez con H_2O nanopura.

Los extractos celulares (40 microlitros/pozo) se pasan por pipeta sobre las placas Packard previamente recubiertas, junto con 40 microlitros del mAB PY-20 de ratón anti-fosfotirosina conjugado con fosfatasa alcalina (AP) (diluido a 1:1000 en regulador RIPA; el anticuerpo se obtiene en Transduction Labs; Número de Catálogo: P11120).

Después de incubar los extractos y el anticuerpo secundario durante 2 horas a 4°C, los extractos se desechan, las placas se lavan dos veces con Tween 20 al 0.05 por ciento (volumen/volumen) en suero regulado con fosfato, y una vez
5 con agua nanopura.

Luego se agregan 90 microlitros/pozo de sustrato de fosfatasa alcalina (CDP-Star; obtenido en Tropix; No. de Catálogo MS100RY), y las placas se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, seguido por la
10 medición de la actividad de la fosfatasa alcalina en un Contador de Cintilación de Microplacas Packard Top Count. Los valores IC₅₀ para los compuestos de la fórmula I se calculan mediante el análisis de regresión lineal utilizando el programa GraphPad Instat (Software GraphPad, EUA). Se
15 encuentran valores IC₅₀ en el intervalo de 5 nM a 1 µM, en especial en el intervalo de 5 nM a 300 nM.

Actividad *in vivo* en el modelo de xenotrasplante de ratón sin pelo: los ratones sin pelo Balb/C hembras (de 8 a 12 semanas de edad, Novartis Animal Farm, Sisseln, Suiza) se
20 mantienen bajo condiciones estériles con agua y alimento al gusto. Se inducen tumores mediante inyección subcutánea de células tumorales (línea celular epitelial humana A-431; American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, EUA, Número de Catálogo ATCC CRL 1555; línea celular de una mujer
25 de 85 años de edad; línea celular de carcinoma epidermoide)

en los ratones portadores. Los tumores resultantes pasan a través de cuando menos tres trasplantes consecutivos antes de iniciarse el tratamiento. Se implantan fragmentos de tumor (de aproximadamente 25 miligramos) subcutáneamente en el flanco izquierdo de los animales, utilizando una aguja trocar calibre 13 bajo anestesia con Forene® (Abbott, Suiza). El tratamiento con el compuesto de prueba se inicia tan pronto como el tumor ha alcanzado un volumen promedio de 100 milímetros cúbicos. El crecimiento tumoral se mide dos a tres veces a la semana, y 24 horas después del último tratamiento, mediante la determinación de la longitud de dos ejes perpendiculares. Los volúmenes tumorales se calculan de acuerdo con los métodos publicados (ver Evans y colaboradores, Brit. J. Cancer 45, 466-8, 1982). La eficacia antitumoral se determina como el incremento promedio en el volumen del tumor de los animales tratados dividido entre el incremento promedio en el volumen del tumor de los animales no tratados (controles), y después de la multiplicación por 100, se expresa como T/C%. La regresión del tumor (dada en porcentaje) se reporta como el volumen de tumor promedio más pequeño en relación con el volumen de tumor promedio al principio del tratamiento. El compuesto de prueba se administra diariamente mediante alimentación con tubo.

Como una alternativa a la línea celular A-431, también se pueden utilizar otras líneas celulares de la misma

manera, por ejemplo:

- la línea celular de adenocarcinoma de pecho MCF-7 (ATCC No. HTB 22; ver también J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16, 1973); y

5 - la línea celular de carcinoma de próstata DU145 (ATCC No. HTB 81; ver también Cancer Res. 37, 4049-58, 1978).

10 Con base en estos estudios, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica, en especial contra las enfermedades proliferativas que respondan a la inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR.

15 En general, la invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula I para la inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR.

20 En adición a la inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR, los compuestos de la fórmula I también inhiben la actividad de la cinasa de tirosina del receptor Flt-3 de cinasa de tirosina. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I también son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, en especial enfermedades tumorales, que respondan a la inhibición del receptor de cinasa de tirosina Flt-3. Estas enfermedades tumorales
25 incluyen, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplástico.

Se ha documentado la expresión aberrante del gen Flt-3 tanto en leucemias de adultos como de niños, incluyendo leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide aguda con mielodisplasia de trilineaje (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y síndrome mielodisplástico (MDS). Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de estas enfermedades, en especial para el tratamiento de leucemia mieloide aguda, debido a que se han encontrado mutaciones activadoras del receptor Flt-3 en aproximadamente el 35 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide aguda, y están asociadas con un mal pronóstico.

Se puede demostrar la actividad inhibidora de Flt-3 de un compuesto de la fórmula I en un ensayo de inhibición de cinasa de tirosina utilizando el dominio de cinasa citoplásmico de Flt-3. El ensayo se lleva a cabo como sigue: se utiliza el vector del donador de baculovirus pFbacG01 (GIBCO) para generar un baculovirus recombinante que exprese la región de los aminoácidos 563-993 del dominio de cinasa intracitoplásmico del Flt-3 humano. La secuencia de codificación para el dominio citoplásmico de Flt-3 se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa a partir de bibliotecas de ADN-c humanas (Clontech). Los fragmentos de ADN amplificados y el vector pFbacG01 se hacen compatibles para el ligamiento mediante digestión con BamH1 y

HindIII. El ligamiento de estos fragmentos de ADN da como resultado el plásmido del donador de baculovirus Flt-3(1.1). La producción de los virus, la expresión de las proteínas en células Sf9, y la purificación de las proteínas fusionadas con GST, se llevan a cabo como sigue:

Producción del virus: El vector de transferencia (pFbacG01-Flt-3) que contiene al dominio de cinasa de Flt-3, se transfecta en la línea celular DH10Bac (GIBCO), y las células se aplican sobre placas de agar selectivo. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (llevado por la bacteria) son azules. Se recogen las colonias blancas individuales, y se aísla el ADN viral (bácmido) de la bacteria mediante procedimientos de purificación de plásmidos convencionales. Luego se transfectan Sf9 ó Sf21 (American Type Culture Collection) en matraces de 25 centímetros cuadrados con el ADN viral, utilizando el reactivo Cellfectin.

Determinación de la expresión de la proteína a pequeña escala en células Sf9: Se recolecta el medio que contiene virus del cultivo celular transfectado, y se utiliza para la infección, con el fin de aumentar su titulación. Se utiliza un medio que contiene virus obtenido después de dos rondas de infección para la expresión de proteína a gran escala. Para la expresión de proteína a gran escala, se siembran placas de cultivo de tejido redondas de 100

centímetros cuadrados con 5×10^7 células/placa, y se infectan con 1 mililitro del medio que contiene virus (multiplicidad de infección de aproximadamente 5). Después de 3 días, las células se raspan de la placa, y se centrifugan a 500 rpm durante 5 minutos. Los gránulos celulares de 10-20 placas de 100 centímetros cuadrados se vuelven a suspender en 50 mililitros de regulador de lisis helado (Tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, EDTA 2 mM, NP-40 al 1 por ciento, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). Las células se agitan sobre hielo durante 15 minutos, y luego se centrifugan a 5,000 rpm durante 20 minutos.

Purificación de las proteínas rotuladas con GST: El lisado celular centrifugado se carga sobre una columna de glutatona-sefarosa de 2 mililitros (Pharmacia), y se lava tres veces con 10 mililitros de Tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. Luego se eluye la proteína rotulada con GST mediante 10 aplicaciones (de 1 mililitro cada una) de Tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, glutatona reducida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10 por ciento, y se almacena a -70°C .

Medición de la actividad enzimática: Se llevan a cabo ensayos de cinasa de la proteína tirosina con GST-Flt-3 purificado en un volumen final de 30 microlitros conteniendo de 200 a 1,800 nanogramos de la proteína enzimática (dependiendo de la actividad específica), Tris-HCl 20 mM, pH de 7.6, MnCl_2 3 mM, MgCl_2 3 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 10 μM , 3

microgramos/mililitro de poli(Glu,Tyr) 4:1, sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, ATP 8.0 μ M, y 0.1 μ Ci[γ^{33} P]ATP. La actividad se ensaya en la presencia o en ausencia de inhibidores, midiendo la incorporación de ^{33} P a partir de
5 [γ^{33} P]ATP en el sustrato de poli(Glu,Tyr). El ensayo (30 microlitros) se lleva a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 20 minutos, bajo las condiciones descritas más adelante, y se termina mediante la adición de 20 microlitros de EDTA 125 mM. Subsecuentemente, se
10 transfieren 40 microlitros de la mezcla de reacción sobre una membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EUA) previamente remojada durante 5 minutos con metanol, enjuaga con agua, luego remojada durante 5 minutos con H_3PO_4 al 0.5 por ciento, y montada sobre un múltiple al vacío con la
15 fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, se conecta el vacío, y cada pozo se enjuaga con 200 microlitros de H_3PO_4 al 0.5 por ciento. Se remueven las membranas y se lavan cuatro veces sobre un agitador con H_3PO_4 al 1.0 por ciento, una vez con etanol. Las membranas se
20 cuentan después de secarse a temperatura ambiente, de montarse en un marco de 96 pozos Packard Top-Count, y de agregar 10 microlitros/pozo de Microscint TM (Packard). Los valores IC_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto por duplicado,
25 en cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1, y 10 μ M).

Una unidad de actividad de cinasa de proteína se define como 1 nanomol de ^{33}P ATP transferido a partir de $[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$ a la proteína de sustrato por minuto por miligramo de proteína a 37°C .

5 En adición a las enfermedades mencionadas anteriormente, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar además en el tratamiento de obesidad, y también son adecuados para el tratamiento de retinopatías isquémicas, tales como, por ejemplo, retinopatía diabética y retinopatía
10 de premaduración (ROP). La efectividad de los compuestos de la fórmula I en estas enfermedades se puede demostrar mediante la utilización de las pruebas *in vitro* o *in vivo* conocidas en la técnica.

Los compuestos de la fórmula I también son útiles
15 para prevenir o combatir enfermedades de vasos de injerto, por ejemplo vasculopatías de alo- ó xenotrasplantes, por ejemplo aterosclerosis de vasos de injerto o rechazo de injerto crónico, por ejemplo en un trasplante de órgano, tejido o células, por ejemplo trasplantes de corazón, pulmón,
20 corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, o páncreas (por ejemplo, células de islotes pancreáticos), o para prevenir o tratar estenosis de injerto de venas, restenosis y/u oclusión vascular en seguida de lesión vascular, por ejemplo causada por procedimientos de cateterización o por procedimientos de
25 raspado vascular tales como angioplastia transluminal

percutánea, tratamiento con láser, u otros procedimientos invasivos que alteren la integridad de la íntima vascular o del endotelio.

Con los grupos de compuestos preferidos de la fórmula I mencionados posteriormente en la presente, se pueden utilizar razonablemente las definiciones de los sustituyentes a partir de las definiciones generales mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, se pueden reemplazar definiciones más generales con definiciones más específicas, o en especial con definiciones caracterizadas como preferidas.

Se da preferencia a un compuesto de la fórmula I, en donde:

n es de 0 a 4,

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o sustituido, o halógeno,

R₂ es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, amino insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico; un radical R₃-(C=Y)-Z-, en donde R₅ es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, un radical heterocíclico, ó hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, azufre o imino, y Z no está presente, o es alquilo inferior ó aminoalquilo inferior; o un radical R₆-sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R₆ es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino

insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente
sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior o nitro,
con la condición de que R_2 no es carboxilo, alcoxilo
inferior-carbonilo, o alquilo inferior sustituido por
5 hidroxilo, si n es 0, R_1 es hidrógeno, R_4 es bencilo, y X es
-O-,

R_3 es alquilo inferior o alcoxilo inferior, en
donde los sustituyentes R_3 pueden seleccionarse
independientemente uno del otro si $n > 1$,

10 R_4 es un radical $R_7-CR_8(R_9)-$, en donde R_7 es
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, furilo,
pirrolilo, tienilo, piridilo, ó fenilo sustituido por uno o
más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior
y halógeno, y R_8 y R_9 son independientemente uno del otro
15 hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal del mismo.

20 Se da una preferencia especial a un compuesto de la
fórmula I, en donde:

n es 0,

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o
sustituido, o halógeno,

25 R_2 es alquilo inferior sustituido por amino
insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical

heterocíclico; un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, un radical heterocíclico, o si Z está presente también es hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, azufre, o imino, y Z no está presente, o es alquilo inferior ó aminoalquilo inferior; o un radical R_6 -sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R_6 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcóxido inferior o nitró,

R_4 es bencilo, y

X se selecciona a partir de $-O-$, $-NH-$, y $-S-$, o una sal del mismo.

Se da además una preferencia especial a un compuesto de la fórmula I, en donde:

n es 0,

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o sustituido, o halógeno,

R_2 es alquilo inferior sustituido por un radical heterocíclico sustituido; un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, un radical heterocíclico, o si Z está presente también es hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, azufre, o imino, y Z no está

presente, o es alquilo inferior ó aminoalquilo inferior, con la condición de que Z no está presente o es alquilo inferior si R_5 es alquilo inferior, y Z es alquilo inferior o aminoalquilo inferior si R_5 es amino mono- ó disustituido o un radical heterocíclico; o un radical R_6 -sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R_6 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, o nitro,

10 R_4 es bencilo, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-, o una sal del mismo.

Se da en especial preferencia a un compuesto de la fórmula I, en donde:

15

n es 0,

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o sustituido, o halógeno,

R_2 es alquilo inferior sustituido por amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, o por un radical heterocíclico insustituido; o un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es alquilo inferior, amino mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico, Y es oxígeno, azufre, o imino, y Z aminoalquilo inferior si R_3 es alquilo inferior insustituido, y no está presente si R_3 es un radical

20

25

heterocíclico o amino mono- ó disustituido,

R₄ es bencilo, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal del mismo.

5

Se prefiere en especial además un compuesto de la
fórmula I, en donde:

n es 0,

10 R₁ es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o
sustituido, o halógeno,

R₂ es alquilo inferior sustituido por amino
insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical
heterocíclico que tiene de 4 a 8 miembros del anillo, y de 1
a 3 heteroátomos, en donde cuando menos un heteroátomo es
15 nitrógeno, y el enlace del radical heterocíclico con el
alquilo inferior se presenta por medio de un átomo de
nitrógeno del anillo; un radical R₃-(C=Y)-Z-, en donde R₃ es
alquilo inferior, amino insustituido, mono- ó disustituido,
un radical heterocíclico que tiene de 4 a 8 miembros del
20 anillo, y de 1 a 3 heteroátomos, en donde cuando menos un
heteroátomo es nitrógeno, y el enlace del radical
heterocíclico se presenta por medio de un átomo de nitrógeno
del anillo, alquilo inferior sustituido por este radical
heterocíclico o por uno o más radicales seleccionados
25 independientemente unos de otros a partir del grupo que

consiste en amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoilo inferior-amino, N,N-di-alcanoilo inferior-amino, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcóxilo inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxilo inferior, ciano, nitro, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior, y halógeno, o si Z está presente también es hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, azufre, o imino, y Z no está presente, o es alquilo inferior ó aminoalquilo inferior; o un radical R₆-sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R₆ es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior o nitro,

15 R₄ es bencilo, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal del mismo.

Se prefiere muy especialmente un compuesto de la
20 fórmula I, en donde:

n es 0,

R₁ es hidrógeno,

R₂ es aminoalquilo inferior, N-alquilo inferior-aminoalquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior, morfolinilalquilo inferior, piperidilalquilo

inferior, pirrolidinilalquilo inferior, alquilo inferior-
piperazinilalquilo inferior, adamantanil-aminoalquilo
inferior, hidroxipiperidil-alquilo inferior, azepanil-
alquilo inferior, di-alquilo inferior-pirrolidinil-alquilo
5 inferior, azetidinil-alquilo inferior, aminocarbonil-
piperidil-alquilo inferior, piridil-piperazinil-alquilo
inferior, tiomorfolinil-alquilo inferior, di-alquilo
inferior-morfolinil-alquilo inferior, aminocarbonil-
pirrolidinil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-
10 piperazinil-alquilo inferior, o fenil-piperazinil-alquilo
inferior; un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo
inferior, amino, N-alquilo inferior-amino-, N,N-di-alquilo
inferior-amino, N-(fenil-alquilo inferior)-amino, N-(alquilo
inferior-fenil-alquilo inferior)-amino, N-(alcoxilo inferior-
15 fenil-alquilo inferior)-amino, N-(morfolinil-alquilo
inferior)-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo
inferior-amino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo,
alquilo inferior-piperazinil, piperidil-alquilo inferior,
morfolinil-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-
20 alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-
alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior,
alcoxilo inferior-alcoxilo inferior-alquilo inferior, N,N-di-
alquilo inferior-amino-alcoxilo inferior, morfolinil-alcoxilo
inferior, o alquilo inferior-piperazinil-alcoxilo inferior, Y
25 es oxígeno o imino, y Z no está presente o es aminoalquilo

inferior; o un radical R_6 -sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R_6 es alquilo inferior, alquilo inferior-fenilo, alcóxido inferior-fenilo, nitrofenilo, ó N,N-di-alquilo inferior-amino,

5 R_4 es bencilo, y
X se selecciona a partir de -O-,
o una sal del mismo.

10 Se prefiere en especial también además un compuesto de la fórmula I, en donde:

n es 0,

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno,

15 R_2 es un radical seleccionado a partir del grupo que consiste en hidroxil-alquilo inferior, carboxilo, alcóxido inferior-carbonilo, amino-alquilo inferior, N-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, (tetrahidropiranyl-amino)-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, N-alquilo inferior-aminocarbonilo, N,N-di-alquilo inferior-aminocarbonilo, guanidino-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilamino-alquilo inferior, alcóxido inferior-fenil-sulfonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-fenil-sulfonilamino-alquilo inferior, nitrofenil-sulfonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-sulfonilamino-alquilo inferior, alcóxido inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcóxido inferior-alcóxido inferior-carbonilamino-

20
25

alquilo inferior, ureido-alquilo inferior, N-alquilo
inferior-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo
inferior-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-(fenil-
alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-
5 (alquilo inferior-fenil-alquilo inferior)-amino-
carbonilamino-alquilo inferior, N-(alcoxilo inferior-fenil-
alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-
(morfolinil-alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo
inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior-
10 amino-carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, piperidil-alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-
alquilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-
15 alquilo inferior, piperidil-alquilo inferior, pirrolidinil-
alquilo inferior, [(hidroxi-alquilo inferior)-pirrolidinil]-
alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-alquilo
inferior, adamantanil-amino-alquilo inferior, hidroxi-
piperidil-alquilo inferior, azepanil-alquilo inferior, di-
20 alquilo inferior-pirrolidinil-alquilo inferior, azetidil-
alquilo inferior, aminocarbonil-piperidil-alquilo inferior,
piridil-piperazinil-alquilo inferior, tiomorfolinil-alquilo
inferior, di-alquilo inferior-morfolinil-alquilo inferior,
aminocarbonil-pirrolidinil-alquilo inferior, alcoxilo
25 inferior-carbonil-piperazinil-alquilo inferior, fenil-

piperazinil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior-alquilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, pirrolidinil-carbonilamino-alquilo inferior, 5 piperidil-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-carbonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, 10 y alquilo inferior-piperazinil-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, con la condición de que R₂ no es hidroxialquilo inferior, carboxilo, o alcoxilo inferior-carbonilo si R₁ es hidrógeno,

R₄ es bencilo, y

15 X es -O-,
o una sal del mismo.

Se prefiere más un compuesto de la fórmula I, en donde:

20 n es 0,

R₁ es hidrógeno,

R₂ es un radical seleccionado a partir del grupo que consiste en amino-alquilo inferior, N-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo 25 inferior, N-alquilo inferior-aminocarbonilo, N,N-di-alquilo

inferior-aminocarbonilo, guanidino-alquilo inferior, alquilo
inferior-sulfonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-
fenil-sulfonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-fenil-
sulfonilamino-alquilo inferior, nitro-fenil-sulfonilamino-
5 alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-sulfonilamino-
alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo
inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior-carbonilamino-
alquilo inferior, ureido-alquilo inferior, N-alquilo
inferior-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo
10 inferior-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-(fenil-
alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-
(alquilo inferior-fenil-alquilo inferior)-amino-
carbonilamino-alquilo inferior, N-(alcoxilo inferior-fenil-
alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-
15 (morfolinil-alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo
inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior-
amino-carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, piperidil-alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior-
20 carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-
alquilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-
alquilo inferior, piperidil-alquilo inferior, pirrolidinil-
alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-alquilo
inferior, adamantanil-amino-alquilo inferior, hidroxil-
25 piperidil-alquilo inferior, azepanil-alquilo inferior, di-

alquilo inferior-pirrolidinil-alquilo inferior, azetidil-
alquilo inferior, aminocarbonil-piperidil-alquilo inferior,
piridil-piperazinil-alquilo inferior, tiomorfolinil-alquilo
inferior, di-alquilo inferior-morfolinil-alquilo inferior,
5 aminocarbonil-pirrolidinil-alquilo inferior, alcoxilo
inferior-carbonil-piperazinil-alquilo inferior, fenil-
piperazinil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo
inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-
alcoxilo inferior-alquilo inferior-carbonilamino-alquilo
10 inferior, pirrolidinil-carbonilamino-alquilo inferior,
piperidil-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-
carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-
carbonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-
amino-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior,
15 morfolinil-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior,
y alquilo inferior-piperazinil-alcoxilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior,

R_4 es bencilo, y

X es -O-,

20 o una sal del mismo.

Se prefiere en especial además un compuesto de la
fórmula I, en donde R_2 está en la posición 3 del anillo de
ciclobutano.

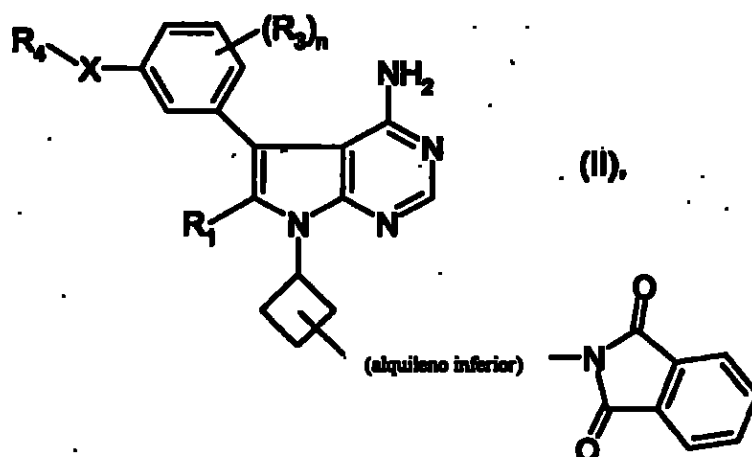
25 Se da una preferencia muy especial a un compuesto

de la fórmula I mencionado en los ejemplos que se encuentran más adelante, o a una sal, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se prefieren en especial todos los compuestos de la fórmula I que, en el ensayo "ELISA de Captura" anteriormente descrito, tengan un valor IC_{50} menor a 300 nM, más preferiblemente aquéllos que tengan un valor IC_{50} menor a 100 nM.

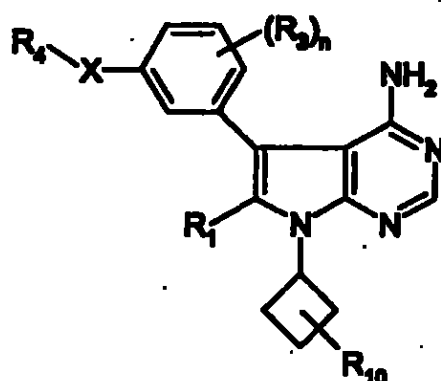
Los compuestos de la fórmula I o las sales de los mismos se preparan de acuerdo con procesos conocidos por sí mismos (ver también la Publicación Internacional Número WO 97/28161), aunque no hayan sido previamente descritos para la fabricación de los compuestos de la fórmula I, en especial en donde:

a) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es alquilo inferior sustituido por amino, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde n , R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, con hidrazina;

b) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es amino insustituido, mono- ó di-sustituido, Y es oxígeno, y Z no está presente o es alquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III:



(III),

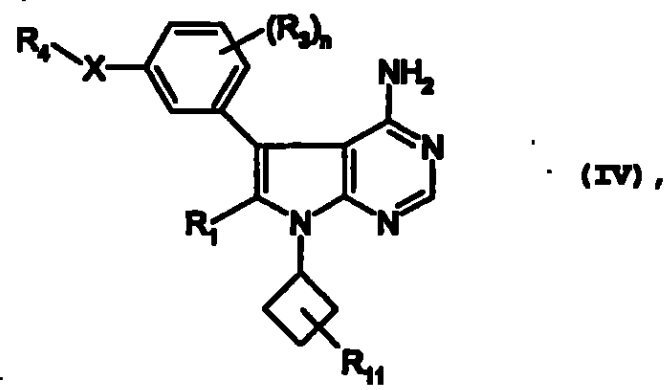
en donde R_{10} es un radical $HO-(C=O)-Z-$, en donde Z no está presente o es alquilo inferior, y n , R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula R_5-H , en donde R_5 es amino insustituido, mono- ó disustituido;

c) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es alquilo inferior sustituido por amino mono- ó disustituido, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es amino mono- ó disustituido, Y es oxígeno, y Z no

está presente o es alquilo inferior, con hidruro de litio y aluminio;

d) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es alquilo inferior sustituido por amino mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico que contenga cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico con el alquilo inferior se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV:

10



15

en donde R_{11} es alquilo inferior sustituido por 4-metilfenilsulfoniloxilo, y n , R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula R_{17} -H, en donde R_{17} es amino mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el radical heterocíclico está unido al átomo de hidrógeno de R_{17} -H por medio de un átomo de nitrógeno del anillo;

20

25

e) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical R_6 -sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R_6 tiene los significados definidos anteriormente. bajo la fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con haluro de R_6 -sulfonilo;

f) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con un compuesto de la fórmula $R_5-(C=O)-\text{Halógeno}$, en donde R_5 es hidroxilo libre o eterificado;

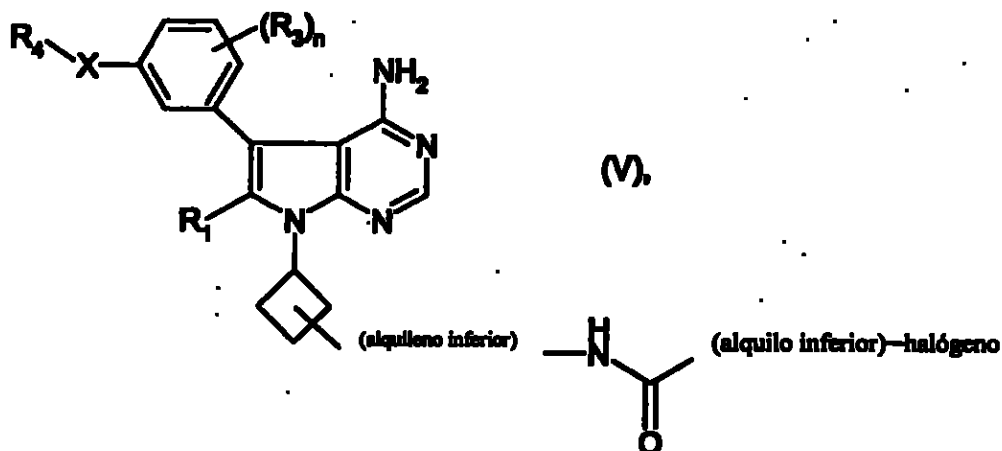
g) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical R_5 , en donde R_5 es amino insustituido o monosustituido, Y es oxígeno o azufre, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con un compuesto de la fórmula $R_{12}-N=C=Y$, en donde Y es oxígeno o azufre, correspondiendo el radical $R_{12}-NH-$ a amino insustituido o monosustituido R_5 ;

h) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es amino insustituido, mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno

del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es imidazol-1-ilo, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, con un compuesto de la fórmula R_3-H , en donde R_3 es amino insustituido, mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo;

10 i) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es alquilo inferior insustituido o sustituido, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con un
15 compuesto de la fórmula $R_3-(C=O)-\text{Halógeno}$, en donde R_3 es alquilo inferior insustituido o sustituido;

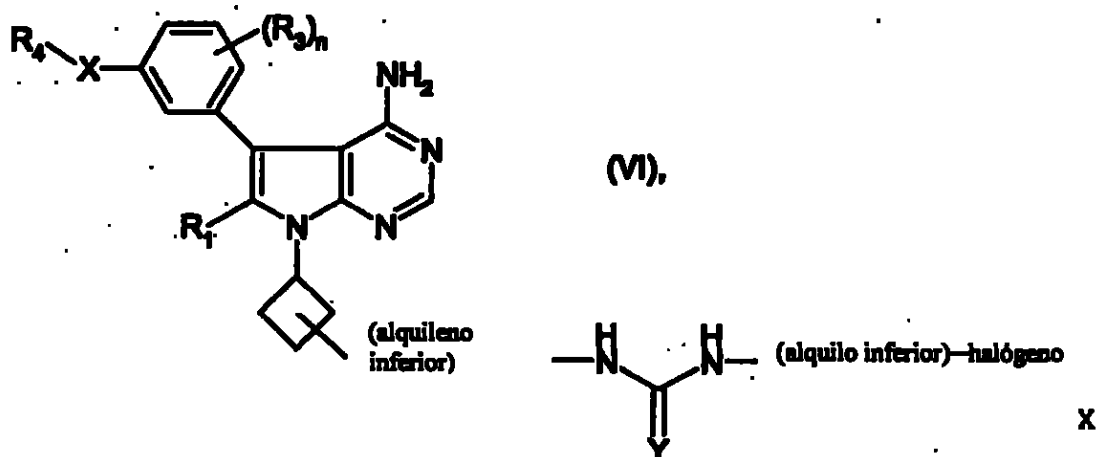
 j) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es alquilo inferior sustituido por un radical heterocíclico
20 que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico con el alquilo inferior se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V:



en donde n , R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula $R_{18}-H$, en donde R_{18} es un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el radical heterocíclico se une al átomo de hidrógeno de $R_{18}-H$ por medio de un átomo de nitrógeno del anillo;

k) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo inferior-amino, en donde la fracción de alquilo inferior está sustituida por amino insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico con la fracción de alquilo inferior se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, Y es oxígeno o azufre, y Z es aminoalquilo inferior,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI:



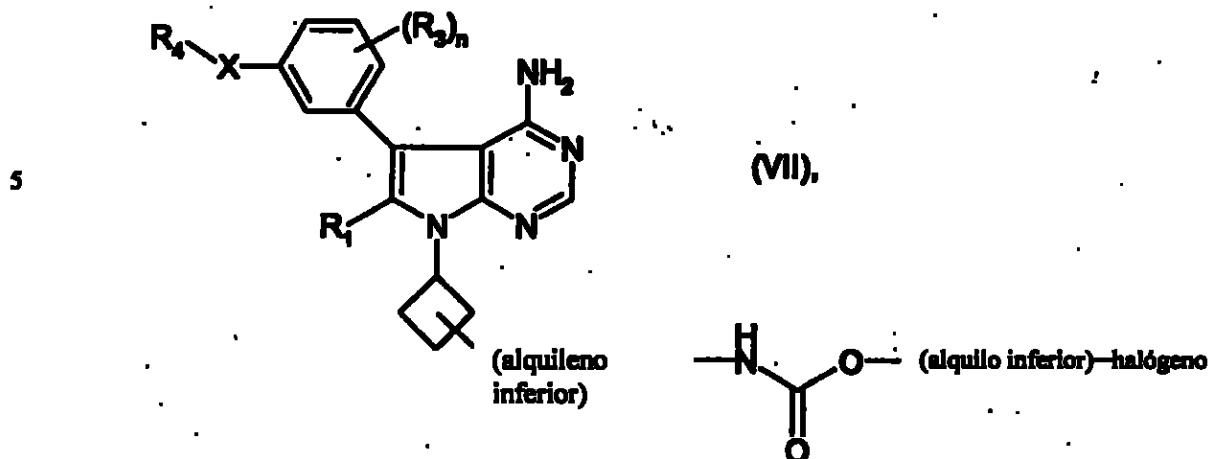
10 tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula $R_{13}-H$, en donde R_{13} es amino insustituido, mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el radical heterocíclico se une al átomo de hidrógeno de $R_{13}-H$ por medio de un átomo de nitrógeno del anillo;

1) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alcoxilo inferior sustituido por amino insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico con la fracción de alquilo inferior del alcoxilo inferior se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la

20

25

fórmula VII:



10

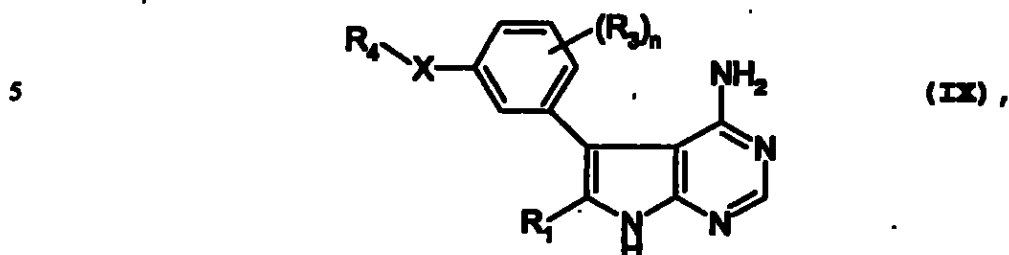
en donde n , R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula $R_{14}-H$, en donde R_{14} es un amino insustituido, mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el radical heterocíclico se une al átomo de hidrógeno de $R_{14}-H$ por medio de un átomo de nitrógeno del anillo;

m) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es halógeno, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es hidrógeno, con N-halosuccinimida;

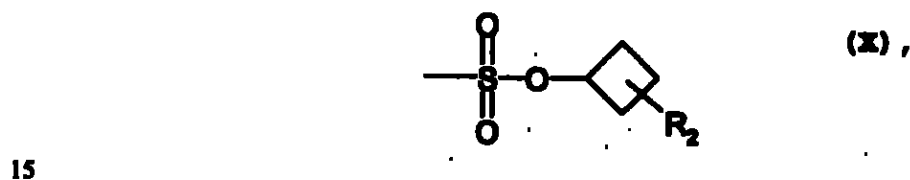
n) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es alquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es halógeno, con tetra(alquilo inferior)estaño;

25

o) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IX:



10 en donde n, R₁, R₃, R₄, y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula X:

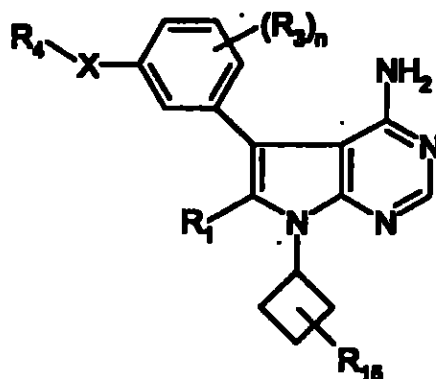


en donde R₂ tiene los significados definidos para un compuesto de la fórmula I;

20 p) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R₂ es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, en donde hidroxilo está unido a un átomo de carbono primario, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R₂ es un radical R₅-(C=Y)-Z-, en donde R₅ es hidroxilo eterificado, Y es oxígeno, y Z no está presente o es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, con hidruro de litio y aluminio;

25

q) con el objeto de preparar un compuesto de la formula I, en donde R_2 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, en donde hidroxilo está unido a un átomo de carbono secundario o terciario, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XI:



(XI),

en donde R_{15} es un radical $R_{16}-(C=O)-Q-$, en donde R_{16} es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y Q no está presente o es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, con un reactivo de Grignard de la fórmula haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-Mg;

en donde los grupos funcionales que estén presentes en los compuestos de partida de los procesos a) a q) y que no se pretenda que tomen parte en la reacción, están presentes en una forma protegida si es necesario, y los grupos protectores que estén presentes se disocian, mediante lo cual, los compuestos de partida también pueden existir en la forma de sales, en el entendido de que esté presente un grupo

formador de sal y de que sea posible una reacción en forma de sal;

y si se desea, un compuesto de la fórmula I así obtenido, se convierte en otro compuesto de la fórmula I, un compuesto libre de la fórmula I se convierte en una sal, una sal obtenida de un compuesto de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula I se separa en los isómeros individuales.

10

Descripción de las Variantes del Proceso:

Con respecto al proceso a):

La reacción entre un compuesto de la fórmula II e hidrazina, en la forma de, por ejemplo, monohidrato de hidrazina, de preferencia tiene lugar en un solvente inerte adecuado, en especial alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores, tales como etanol, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, de preferencia a temperatura ambiente (TA). La hidrazina se utiliza en exceso, de preferencia aproximadamente 15 equivalentes, comparándose con el compuesto de la fórmula II.

20

Con respecto al proceso b):

La reacción entre un compuesto de la fórmula III y un compuesto de la fórmula R_5-H , en donde R_5 es amino insustituído, mono- ó disustituído, de preferencia tiene

25

lugar en la presencia de tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio y diisopropiletilamina, en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, de preferencia a temperatura ambiente.

Con respecto al proceso c):

La reacción entre un compuesto de la fórmula R_1 , en donde R_2 es un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es amino mono- ó disustituido, Y es oxígeno, y Z no está presente o es alquilo inferior, e hidruro de litio y aluminio, de preferencia tiene lugar en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano anhidro (THF), de preferencia a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente, más preferiblemente mediante un calentamiento lento de la mezcla de reacción desde 0°C hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas.

Con respecto al proceso d):

La reacción entre un compuesto de la fórmula IV y un compuesto de la fórmula $R_{17}-H$, de preferencia tiene lugar a temperatura ambiente. Si a la temperatura de reacción el compuesto de la fórmula $R_{17}-H$ está en la forma de un líquido, y el compuesto de la fórmula IV es soluble en el mismo, no se necesita solvente adicional.

Con respecto al proceso e):

La reacción entre un compuesto de la fórmula I, en

donde R_2 es aminoalquilo inferior, y R_6 -haluro de sulfonilo, en donde R_6 es como se define anteriormente en la fórmula I, de preferencia tiene lugar en la presencia de trietilamina, en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, de preferencia a aproximadamente 0°C. En R_6 -haluro de sulfonilo, el haluro es de preferencia cloruro.

Con respecto al proceso f):

La reacción entre un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, y un compuesto de la fórmula $R_5-(C=O)-\text{Halógeno}$, en donde R_5 es hidroxilo libre o eterificado, y Halógeno es de preferencia cloro, de preferencia tiene lugar en la presencia de trietilamina, en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, de preferencia a temperatura ambiente.

Con respecto al proceso g):

La reacción entre un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, y un compuesto de la fórmula $R_{12}-N=C=Y$, de preferencia tiene lugar en un solvente inerte adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo, de preferencia a temperatura ambiente.

Con respecto al proceso h):

La reacción entre un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es imidazol-1-ilo, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, y un

compuesto de la fórmula R_3-H , en donde R_3 es amino insustituido, mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, de preferencia tiene lugar en la presencia de trietilamina, en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, de preferencia a temperatura ambiente.

Con respecto al proceso i):

La reacción entre un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, y un compuesto de la fórmula $R_3-(C=O)-\text{Halógeno}$, en donde R_3 es alquilo inferior insustituido o sustituido, y Halógeno es de preferencia cloro, preferiblemente tiene lugar en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, de preferencia a temperatura ambiente.

Con respecto al proceso j):

La reacción entre un compuesto de la fórmula V y un compuesto de la fórmula $R_{18}-H$, de preferencia tiene lugar en un solvente inerte adecuado, en especial alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores, tales como etanol, de preferencia a la temperatura de reflujo del solvente empleado. En un compuesto de la fórmula V, Halógeno es de preferencia cloro.

Con respecto al proceso k):

La reacción entre un compuesto de la fórmula VI y

un compuesto de la fórmula $R_{13}-H$, de preferencia tiene lugar en un solvente inerte adecuado, en especial alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores, tales como etanol, de preferencia a la temperatura de reflujo del solvente empleado. En un compuesto de la fórmula VI, Halógeno es de preferencia cloro o bromo.

Con respecto al proceso l):

La reacción entre un compuesto de la fórmula VII y un compuesto de la fórmula $R_{14}-H$ de preferencia tiene lugar en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, de preferencia a la temperatura de reflujo del solvente empleado. En un compuesto de la fórmula VII, Halógeno es de preferencia bromo.

Con respecto al proceso m):

La reacción entre un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es hidrógeno, y N-halosuccinimida, de preferencia tiene lugar en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, de preferencia a temperatura ambiente en la oscuridad. N-halosuccinimida es de preferencia N-bromosuccinimida.

Con respecto al proceso n):

La reacción entre un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es halógeno, y tetra(alquilo inferior)estaño, de

preferencia tiene lugar en la presencia de tetraquis-trifenilfosfina-paladio, en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, de preferencia a temperatura elevada, tal como alrededor de 100°C.

Con respecto al proceso o):

La reacción entre un compuesto de la fórmula IX y un compuesto de la fórmula X, de preferencia tiene lugar en la presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, y en la presencia de éter de 18-corona-6, en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, de preferencia a temperatura elevada, tal como alrededor de 80°C.

Con respecto al proceso p):

La reacción entre un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es hidroxilo eterificado, Y es oxígeno, y Z no está presente o es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, e hidruro de litio y aluminio, de preferencia tiene lugar en un solvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, tétrahidrofurano, de preferencia alrededor de 0°C.

Con respecto al proceso q):

La reacción entre un compuesto de la fórmula XI y un reactivo de Grignard de la fórmula: haluro de alquilo de 1

a 6 átomos de carbono-Mg, se lleva a cabo bajo condiciones conocidas en la materia, por ejemplo a temperatura ambiente, y utilizando dietiléter como el solvente.

5 **Pasos Adicionales del Proceso**

En los pasos adicionales del proceso, llevados a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deban tomar parte en la reacción pueden estar presentes en una forma no protegida, o pueden ser protegidos, por ejemplo, por uno o más grupos protectores. Los grupos protectores se remueven entonces total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos conocidos.

Los grupos protectores, y la manera en la que se introducen y se remueven, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, Nueva York, Nueva York, 1973, y en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, Cuarta Edición, Volumen 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974, y en Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York 1981. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente, es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas, por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o alternativamente bajo condiciones fisiológicas.

25 Sin embargo, los productos finales de la fórmula I

también pueden contener sustituyentes que también se pueden utilizar como grupos protectores en los materiales de partida para la preparación de otros productos finales de la fórmula I. Por consiguiente, dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de la fórmula I se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera.

Un compuesto de la fórmula I se puede convertir a un N-óxido correspondiente. La reacción se lleva a cabo con un agente oxidante adecuado, de preferencia un peróxido, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico, en un solvente adecuado, por ejemplo hidrocarburo halogenado, normalmente cloroformo o diclorometano, o en un ácido alcano inferior-carboxílico, típicamente ácido acético, de preferencia a una temperatura de entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, en especial aproximadamente a la temperatura ambiente.

Condiciones Generales del Proceso

Todos los pasos del proceso descritos en la presente se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, de preferencia bajo aquéllas específicamente mencionadas, en ausencia o usualmente en la presencia de solventes o diluyentes, de preferencia aquéllos que sean inertes para los reactivos utilizados y capaces de

disolverlos, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación, o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, típicamente intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H^+ ,
5 dependiendo del tipo de reacción y/o de los reactivos, a una temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en el intervalo desde $-100^{\circ}C$ hasta aproximadamente $190^{\circ}C$, de preferencia de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de
10 $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o en el punto de ebullición del solvente utilizado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, si es necesario bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón o nitrógeno.

La invención también se refiere a las modalidades
15 del proceso en donde se empieza a partir de un compuesto que se pueda obtener en cualquier etapa como un intermediario, y se llevan a cabo los pasos faltantes, o se rompe el proceso en cualquier etapa, o se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza este material de
20 partida en la forma de un derivado reactivo o sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener por medio del proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente este compuesto *in situ*. En la modalidad preferida, se empieza a partir de los
25 materiales de partida que conduzcan a los compuestos

descritos anteriormente en la presente como preferidos.

En la modalidad preferida, se prepara un compuesto de la fórmula I (o un N-óxido del mismo) de acuerdo con los procesos y pasos de proceso definidos en los Ejemplos.

5 Los compuestos de la fórmula I (o los N-óxidos de los mismos), incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, al solvente utilizado para la cristalización (presentes como solvatos).

10 **Materiales de Partida**

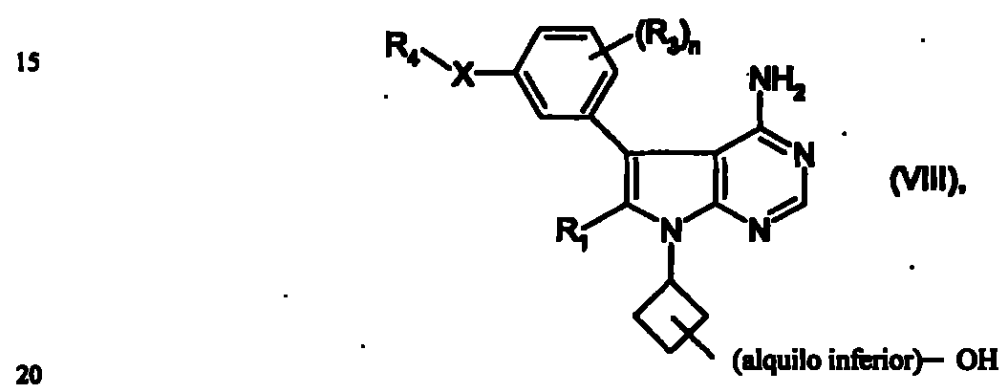
De la misma manera, los nuevos materiales de partida y/o intermediarios, así como los procesos para su preparación, son el objeto de esta invención. En la modalidad preferida, se utilizan los materiales de partida y se
15 seleccionan las condiciones de reacción de tal manera que se haga posible obtener los compuestos preferidos.

Los materiales de partida utilizados en los procesos a) a q) anteriormente descritos son conocidos, se pueden preparar de acuerdo con procesos conocidos (ver
20 también la Publicación Internacional Número WO 97/28161), o se pueden obtener comercialmente; en particular, se pueden preparar utilizando los procesos descritos en los Ejemplos.

En la preparación de los materiales de partida, si es necesario, se deben proteger los grupos funcionales
25 existentes que no participen en la reacción. Los grupos

protectores preferidos, su introducción, y su remoción se describen anteriormente o en los ejemplos. En lugar de los materiales de partida respectivos y los transitorios, también se pueden utilizar las sales de los mismos para la reacción, en el entendido de que estén presentes grupos formadores de sal, y que también sea posible la reacción con una sal. Cuando se utilice el término "materiales de partida" anteriormente en la presente y más adelante en la presente, siempre se incluyen las sales de los mismos, hasta donde sea razonable y posible.

Un compuesto de la fórmula II se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VIII:



en donde n, R₁, R₃, R₄, y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, con ftalimida, en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un solvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano

seco, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, de preferencia a temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula VIII se puede obtener de acuerdo con el proceso p) o q).

5 Un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es amino mono- ó disustituido, Y es oxígeno, y Z no está presente o es alquilo inferior, se puede obtener de acuerdo con el proceso b).

10 Un compuesto de la fórmula IV se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VIII con haluro de p-toluensulfonilo, de preferencia cloruro de p-toluensulfonilo, en un solvente inerte, por ejemplo piridina, de preferencia a -20°C .

15 Un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, se puede obtener de acuerdo con el proceso a).

20 Un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es imidazol-1-ilo, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con 1,1-carbonildiimidazol, en la presencia de trietilamina, en un solvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, de preferencia a temperatura ambiente.

25 Un compuesto de la fórmula V se puede preparar, por

ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con haluro de haloalquilo inferior-carbonilo, de preferencia cloruro de cloroalquilo inferior-carbonilo, en la presencia de
5 trietilamina, en un solvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, de preferencia a temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula VI se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con un compuesto de
10 la fórmula: halógeno-alquilo inferior- $N=C=Y$, en donde Y es oxígeno o azufre, y halógeno es de preferencia cloro y bromo, en un solvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, de preferencia a temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula VII se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la
15 fórmula V, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con formato de haloalquilo inferior-halógeno, de preferencia cloroformato de bromoalquilo inferior, en la presencia de trietilamina, en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, de preferencia
20 a temperatura ambiente.

Los materiales de partida restantes son conocidos, se pueden preparar de acuerdo con los procesos conocidos, o están comercialmente disponibles; o en particular, se pueden preparar utilizando los procesos descritos en los Ejemplos.

Composiciones Farmacéuticas, Métodos, Usos, y Combinaciones

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, y que se pueden utilizar en especial en el tratamiento de las enfermedades mencionadas al principio.

La presente invención también se refiere a profármacos de un compuesto de la fórmula I que se convierten *in vivo* en el compuesto de la fórmula I como tal. Por consiguiente, cualquier referencia a un compuesto de la fórmula I se debe entender para referirse también a los profármacos correspondientes del compuesto de la fórmula I, según sea apropiado y conveniente.

Se prefieren en especial las composiciones para administración enteral, tal como la administración nasal, bucal, rectal, o en especial oral, y para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular, o subcutánea, a animales de sangre caliente, en especial seres humanos. Las composiciones contienen al ingrediente activo solo, o de preferencia, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad que se vaya a tratar y de la especie, su edad, peso, y condición individual, de los datos farmacocinéticos individuales, y del

modo de administración.

La invención también se refiere a compuestos de la fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como tales o en la forma de una composición farmacéutica, para utilizarse en un método para el tratamiento profiláctico, o en especial terapéutico, del cuerpo humano o animal, a un proceso para su preparación (en especial en la forma de composiciones para el tratamiento de tumores), y a un método para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas, primordialmente enfermedades tumorales, en especial las mencionadas anteriormente.

La invención también se refiere a procesos y al uso de los compuestos de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprendan a los compuestos de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como el componente activo (ingrediente activo).

Si se desea, las composiciones farmacéuticas también pueden contener componentes activos adicionales, tales como otros fármacos de quimioterapia, y/o se pueden utilizar en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de medicamentos hormonales o de radiación.

Se da preferencia a una composición farmacéutica que sea adecuada para administrarse a un animal de sangre caliente, en especial seres humanos o mamíferos comercialmente útiles que sufran de una enfermedad que
5 responda a la inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR, o de la proliferación celular dependiente de IGF-IR, en especial una enfermedad neoplástica, la cual comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I para la inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR o de la
10 proliferación celular dependiente de IGF-IR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De la misma manera, se prefiere una composición farmacéutica para el manejo profiláctico, o en especial
15 terapéutico, de enfermedades neoplásticas y otras enfermedades proliferativas de un animal de sangre caliente, en especial un ser humano o un mamífero comercialmente útil que requiera de este tratamiento, en especial que sufra de esta enfermedad, la cual comprende como ingrediente activo,
20 en una cantidad que sea profilácticamente o en especial terapéuticamente activa contra esas enfermedades, un nuevo compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de
25 aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 95 por

ciento de ingrediente activo, comprendiendo las formas de administración de una sola dosis, en la modalidad preferida, de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento de ingrediente activo, y comprendiendo las formas
5 que no sean del tipo de una sola dosis, en la modalidad preferida, de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento de ingrediente activo. Las formas de dosis unitaria son, por ejemplo, tabletas recubiertas y no recubiertas, ampollitas, frascos,
10 supositorios, o cápsulas. Los ejemplos son las cápsulas que contienen de aproximadamente 0.05 gramos a aproximadamente 1.0 gramos de sustancia activa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida por sí misma,
15 por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución, o liofilización.

La invención se refiere de la misma manera a un proceso o a un método para el tratamiento de una de las condiciones patológicas mencionadas anteriormente en la
20 presente, en especial una enfermedad que responda a la inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR, o de la proliferación celular dependiente de IGF-IR, en especial una enfermedad neoplástica correspondiente. Los compuestos de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los
25 mismos, se pueden administrar como tales o en la forma de

composiciones farmacéuticas, de una forma profiláctica o terapéutica, de preferencia en una cantidad efectiva contra dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, que requiera este tratamiento, 5 utilizándose en especial los compuestos en la forma de composiciones farmacéuticas. En el caso de un individuo que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, la dosis diaria administrada es de aproximadamente 0.1 gramos a aproximadamente 5 gramos, de preferencia de aproximadamente 10 0.5 gramos a aproximadamente 2 gramos, de un compuesto de la presente invención.

La presente invención se refiere en especial también al uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un 15 compuesto de la fórmula I que se mencione como preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en la forma de una composición farmacéutica con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las 20 enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, de preferencia una enfermedad que responda a la inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR, o de la proliferación celular dependiente de IGF-IR, en especial una enfermedad neoplástica, en particular si está enfermedad responde a la 25 inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR o de la

proliferación celular dependiente de IGF-IR.

La presente invención se refiere en especial también al uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un
5 compuesto de la fórmula I que se mencione como preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, en
10 especial una enfermedad neoplásica, en particular si la enfermedad responde a una inhibición de la cinasa de tirosina de IGF-IR o de la proliferación celular dependiente de IGF-IR.

Un compuesto de la fórmula I también se puede
15 utilizar con ventaja en combinación con otros agentes antiproliferativos. Estos agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes
20 alquilantes, inhibidores de desacetilasa de histona, inhibidores de farnesil-transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásticos, compuestos de platina, compuestos que reducen la actividad de la cinasa de proteína, y otros
25 compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorrelina,

antiandrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, y trastuzumab.

El término "inhibidores de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que inhiben la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos de androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial exemestano y formestano, y en particular no esteroides, en especial aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol, y muy especialmente letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AROMASIN^{MR}. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada LENTARON^{MR}. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AFEMA^{MR}. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX^{MR}. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FEMARA^{MR} o FEMAR^{MR}. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ORIMETEN^{MR}.

Una combinación de la invención que comprenda un

agente antineoplástico que sea un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de tumores de pecho positivos para el receptor de hormonas.

El término "antiestrógenos", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada NOLVADEX^{MR}. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada EVISTA^{MR}. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,659,516, o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FASLODEX^{MR}.

El término "inhibidores de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, irinotecano, 9-nitrocamptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 de la Publicación Internacional Número WO 99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada

CAMPTOSAR^{MR}. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HYCANTIN^{MR}.

El término "inhibidores de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo CAELYX^{MR}), epirubicina, idarrubicina, y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y loxoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS^{MR}. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL^{MR}. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN^{MR}. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN^{MR}. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS^{MR}. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada NOVANTRON^{MR}.

El término "agentes activos en microtúbulos" se

refiere a los agentes estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, incluyendo, pero no limitándose a, los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides vinca, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolida, y epotilonas, tales como epotilona B y D. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada TAXOTERE^{MR}. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P.^{MR}. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMISTIN^{MR}. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099.

El término "agentes alquilantes", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, y melfalano. La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CYCLOSTIN^{MR}. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HOLOXAN^{MR}.

El término "inhibidores de desacetilasa de histona" se refiere a los compuestos que inhiben la desacetilasa de histona, y que poseen actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores de farnesil-transferasa" se refiere a los compuestos que inhiben la farnesil-transferasa, y que poseen actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores de COX-2" se refiere a los compuestos que inhiben la enzima de ciclo-oxigenasa tipo 2 (COX-2), y que poseen actividad antiproliferativa, tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®).

El término "inhibidores de MMP" se refiere a los compuestos que inhiben la metaloproteínasa de matriz (MMP), y que poseen actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben al objetivo de mamífero de la rapamicina (mTOR), y que poseen actividad antiproliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

El término "antimetabolitos antineoplásicos", incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato, y sales de estos compuestos, y además ZD 1694 (RALTITREXED^{MR}), LY231514 (ALIMTA^{MR}), LY264618 (LOMOTREXOL^{MR}), y OGT719.

El término "compuestos de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT^{MR}. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ELOXATIN^{MR}.

El término "compuestos que reducen la actividad de la cinasa de proteína y otros compuestos anti-angiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que reducen la actividad de, por ejemplo, el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), y c-Src, y los compuestos anti-angiogénicos que tengan otro mecanismo de acción diferente de reducir la actividad de la cinasa de proteína.

Los compuestos que reducen la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular son en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, en especial la actividad de la cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, y los compuestos que se enlazan con el factor de crecimiento endotelial vascular, y son en particular los compuestos, proteínas, y anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en las Patentes Números WO

98/35958 (que describen compuestos de la fórmula I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899, y EP 0,769,947; los descritos por M. Prewett y colaboradores en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan y colaboradores en Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, volumen 93, páginas 14765-14770, diciembre de 1996, por Z. Zhu y colaboradores en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti y colaboradores, en Toxicologic Pathology, volumen 27, número 1, páginas 14-21, 1999; en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin^{MR}, descrita por M. S. O'Reilly y colaboradores, Cell 79, 1994, 315-328; y Endostatin^{MR}, descrita por M.S. O'Reilly y colaboradores, Cell 88, 1997, 277-285.

Los compuestos que reducen la actividad del factor de crecimiento epidérmico son en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento epidérmico, en especial la actividad de la cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico, y los compuestos que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos genéricamente y específicamente dados a conocer en las Patentes Números WO 97/02266 (que describen compuestos de la fórmula IV), EP 0,564,409, WO 99/03854, EP 0520722; EP 0,566,226; EP 0,787,722; EP 0,837,063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO

97/38983, y en especial WO 96/33980.

Los compuestos que reducen la actividad de c-Src incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que inhiben la actividad de la cinasa de la proteína tirosina de c-Src, como
5 se definen más adelante, y a los inhibidores de la interacción con SH2, tales como los dados a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 97/07131 y WO 97/08193.

Los compuestos que inhiben la actividad de la
10 cinasa de la proteína tirosina de c-Src incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que pertenecen a las clases de estructuras de las pirrolopirimidinas, en especial pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purinas, pirazopirimidinas, en especial pirazo[3,4-d]pirimidinas, y piridopirimidinas, en
15 especial pirido[2,3-d]pirimidinas. De preferencia, el término se refiere a los compuestos dados a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 96/10028, WO 97/28161, WO97/32879, y WO97/49706..

Los compuestos anti-angiogénicos que tienen otro
20 mecanismo de acción diferente de reducir la actividad de cinasa de proteína incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo talidomida (THALOMID), SU5416, y celecoxib (Celebrex).

El término "agonista de gonadorrelina", como se
25 utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a,

abarelix, goserelina, y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,100,274, y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la
5 marca comercial registrada ZOLADEX^{MR}. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,843,901.

El término "anti-andrógenos", como se utilizà en la presente, incluye, pero no se limita a, bicalutamida
10 (CASODEX^{MR}), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,636,505.

El término "bengamidas", se refiere a las bengamidas y sus derivados que tienen propiedades
15 antiproliferativas, e incluye, pero no se limita a, los compuestos genéricamente y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO00/29382, de preferencia al compuesto dado a conocer en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional Número WO00/29382.

El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, y ácido zoledrónico. El "ácido etridónico" se puede administrar, por
20 ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la

marca comercial registrada DIDRONEL^{MR}. El "ácido clodróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BONEFOS^{MR}. El "ácido tiludróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada SKELID^{MR}. El "ácido pamidróico" se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AREDIA^{MR}. El "ácido alendróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FOSAMAX^{MR}. El "ácido ibandróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BONDRANAT^{MR}. El "ácido risedróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ACTONEL^{MR}. El "ácido zoledróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZOMETA^{MR}.

El "trastuzumab" se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HERCEPTIN^{MR}.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia convencionales, en especial en combinación con las terapias utilizadas para el tratamiento

de leucemia mieloide aguda. En particular, los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en combinación, por ejemplo, con inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos utilizados para el tratamiento de leucemia mieloide aguda, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, y Carboplatino.

La estructura de los agentes activos identificados por números de códigos, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patentes International (por ejemplo; IMS World Publications).

Los compuestos anteriormente mencionados, los cuales se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula I, se pueden preparar y administrar como se describe en la materia, tal como en los documentos citados anteriormente.

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

Condiciones de HPLC Analítica:

Grad 1: gradiente lineal durante 14 minutos de

MeCN/TFA al 0.1 por ciento y H₂O/TFA al 0.1 por ciento desde 1:4 hasta 1:0, y 5 minutos a 1:0, detección a 215 nanómetros, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto. Columna: Nucleosil Columna C-18 (250x4.6 milímetros, 5 micras, 100 Angstroms).

Grad 2: gradiente lineal durante 7 minutos de MeCN/TFA al 0.09 por ciento y H₂O/TFA al 0.1 por ciento desde 1:49 hasta 1:0, y 3 minutos a 1:0, detección a 215 nanómetros, velocidad de flujo de 2,0 mililitros/minuto. Columna: Nucleosil columna C-18 (250x4.6 milímetros, 5 micras, 100 Angstroms).

Shorty: gradiente lineal durante 5 minutos de MeCN/TFA al 0.1 por ciento y H₂O/TFA al 0.1 por ciento desde 1:4 hasta 1:0, y 1 minuto a 1:0, detección a 215 nanómetros, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto. Columna: Nucleosil columna C-18 (70 x 4 milímetros, 3 micras, 100 Angstroms).

Grad 25: isocrático durante 25 minutos de MeCN/TFA al 0.1 por ciento y H₂O/TFA al 0.1 por ciento, 1:1, detección a 215 nanómetros, velocidad de flujo de 1.0 mililitros/minuto. Columna: Nucleosil columna C-18 (250 x 4.6 milímetros, 5 micras, 100 Angstroms).

Las formas cortas y las abreviaturas utilizadas tienen las siguientes definiciones:
acu. acuoso

	ES-MS	espectroscopía de masas con pulverización de electrones
	h	hora(s)
	Me	metilo
5	min	minuto(s)
	p.f.	punto de fusión
	TA	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano (destilado sobre Na/benzofenona)
10	t _R	tiempos de retención
	v	volumen

Ejemplo 1: A una solución de 3.84 gramos (7.25 milimoles) de cis-2-(3-(4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclobutilmetil)-isoíndol-1,3-diona en 100 mililitros de etanol seco, se le agregan por goteo a temperatura ambiente y bajo argón, 3.75 gramos (3.64 mililitros; 74.96 milimoles) de monohidrato de hidrazina. Después de 2 horas, todavía no se disuelve la mayor parte del material de partida, y se agregan al mismo 1.6 mililitros adicionales de monohidrato de hidrazina (cantidad total: 14.8 equivalentes). La reacción se completa después de 20 horas. El precipitado incoloro se filtra, y se lava con etanol. El filtrado se evapora a sequedad, y el compuesto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice

(diclorometano:metanol:amoníaco concentrado acuoso = 90:10:1), para proporcionar la cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: t_R = 7.47 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e₀ = 400; ¹H-NMR (CDCl₃): 8.31/s (1H); 7.3-7.5/m (6H); 7.12/s (1H); 7.05-7.08/2 picos (2H); 6.99/m (1H); 5.17/m (1H); 5.14/s (2H); 5.04/s amplia (2H); 2.87/d (2H); 2.75-2.65/m (2H); 2.2-2.1/m (2H); 1.55/s amplia (2H).

Paso 1.1: A una solución de 3.5 gramos (8.74 milimoles) de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol, que se prepara como se describe en el Ejemplo 47(b) de la Publicación Internacional Número WO 97/28161, en 70 mililitros de tetrahidrofurano seco, se le agregan, bajo argón, 2.75 gramos (10.5 milimoles) de trifenilfosfina, y 1.54 gramos (10.5 milimoles) de ftalimida; se agregan por goteo a lo mismo 1.9 gramos (1.71 mililitros; 10.5 milimoles) de azodicarboxilato de dietilo (96 por ciento). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la solución se concentra a sequedad, y el compuesto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo), para proporcionar la cis-2-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-isoindol-1,3-diona. HPLC analítica: t_R = 11.96 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e₀ = 529.9.

Ejemplo 2: A una solución de 4.15 gramos (7.83 milimoles) de trans-2-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-isoindol-1,3-diona en 100 mililitros de etanol seco, se le agregan por goteo, a temperatura ambiente y bajo argón, 5.87 gramos (5.7 mililitros; 117.5 milimoles) de monohidrato de hidrazina. Después de 20 minutos, se disuelve todo el material de partida, y la reacción se completa después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente. El precipitado incoloro se filtra, y se lava con etanol. El filtrado se evapora a sequedad, y el compuesto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol:NH₄OH_{acu.} = 90:10:1), para proporcionar la trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: t_R = 7.50 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 400; ¹H RMN (CDCl₃): 8.30/s (1H); 7.3-7.5/m (6H); 7.20/s (1H) ; 7.05-7.15/2 picos (2H); 6.99/m (1H) ; 5.41/m (1H) ; 5.14/s (2H); 5.04/s amplia (2H); 2.98/d (2H); 2.54-2.69/m (2H); 2.35-2.54/m (3H); 1.73/s amplia (2H).

Paso 2.1: A una solución de 5 gramos (12.48 milimoles) de trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol, que se prepara como se describe en el Ejemplo 47(b) de la Publicación Internacional Número WO 97/28161, en 100

mililitros de tetrahidrofurano seco, se le agregan, bajo argón, 4.91 gramos (18.72 milimoles) de trifenilfosfina, y 2.75 gramos (18.7 milimoles) de ftalimida; a lo mismo se le agregan por goteo 3.36 gramos (3.02 mililitros; 18.7 milimoles) de azodicarboxilato de dietilo (96 por ciento). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 27 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad, y el compuesto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo), para obtener la trans-2-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-isoindol-1,3-diona. HPLC analítica: t_R = 12.12 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 529.9.

Ejemplo 3: A una solución de 45 miligramos (0.11 milimoles) de ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico en 2 mililitros de N,N-dimetilformamida, se le agregan 36 miligramos (0.12 milimoles) de tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio y 39 microlitros (0.23 milimoles) de di-isopropiletilamina. Se agregan a lo mismo 40 microlitros de una solución 5.6 M de dimetilamina. Después de agitar la solución durante 15 minutos a temperatura ambiente, se efectúa el procesamiento mediante división entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra al vacío, para proporcionar la dimetilamida del ácido cis-3-[4-

amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutancarboxílico. HPLC analítica: t_R = 6.81 minutos
(Grad 2); ES-MS: m/e_o = 442.0.

Paso 3.1: La mezcla de metiléster del ácido
5 cis/trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico se prepara como se
describe en el Ejemplo 47(a) de la Publicación Internacional
Número WO 97/28161. El metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-
(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
10 ciclobutancarboxílico se aísla a partir de la mezcla de
cis/trans mediante cromatografía sobre gel de sílice
(terbutilmetiléter:acetato de etilo = 1:1. HPLC analítica: t_R
= 10.59 minutos (Grad 1); ES-MS m/e_o = 429.

Paso 3.2: Se disuelven 0.1 gramos (0.23 milimoles)
15 de metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico en 1.8
mililitros de tetrahidrofurano/LiOH 1 M (1:1,
volumen/volumen). Después de agitar a temperatura ambiente
durante 15 minutos, se ajusta el pH de la solución a un pH =
20 6 con HCl 2N, y se obtiene el ácido cis-3-[4-amino-5-(3-
benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutancarboxílico mediante filtración de la suspensión.
HPLC analítica: t_R = 6.61 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_o =
415.0.

25 Ejemplo 4: La dimetilamida del ácido trans-3-

[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutancarboxílico se obtiene como se describe en el
Ejemplo 3, empezando con el metiléster del ácido trans-3-[4-
amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
5 ciclobutancarboxílico [HPLC analítica: t_R = 10.71 minutos
(Grad 1); ES-MS m/e_o = 429], que se separa de la mezcla de
cis/trans (Ejemplo 47(a) de la Publicación Internacional
Número WO 97/28161), mediante cromatografía sobre gel de
sílice (terbutilmetiléster:acetato de etilo = 1:1). HPLC
10 analítica: t_R = 6.90 minutos (Grad 2); ES-MS m/e_o = 442.0.

Ejemplo 5: La metilamida del ácido cis-3-[4-
amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutancarboxílico se obtiene como se describe en el
Ejemplo 3, utilizando una solución 8.03 M de metilamina en
15 etanol. HPLC analítica: t_R = 6.55 minutos (Grad 2); ES-MS:
 m/e_o = 428.1.

Ejemplo 6: La metilamida del ácido trans-3-[4-
amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutancarboxílico se obtiene como se describe en el
Ejemplo 3, empezando con ácido trans-3-[4-amino-5-(3-
20 benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutancarboxílico, y utilizando una solución 8.03 M de
metilamina en etanol. HPLC analítica: t_R = 6.60 minutos (Grad
2); ES-MS: m/e_o = 428.1.

25 **Ejemplo 7:** Una solución de 42 miligramos (0.095

milimoles) de dimetilamida del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico en 2 mililitros de tetrahidrofurano anhidro, se agrega por goteo a 0°C, a 10 miligramos de hidruro de litio y aluminio suspendidos en 2 mililitros de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se enfría a 0°C, y luego se agregan agua y una solución de NaOH al 15 por ciento en sucesión. La solución se divide entre agua y acetato de etilo. El secado de la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, la concentración al vacío, y la purificación mediante cromatografía de líquidos a presión media, producen la cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-dimetilaminometil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: $t_R = 5.98$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 428.1$.

Ejemplo 8: La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-dimetilaminometil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 7, empezando con la dimetilamida del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico. HPLC analítica: $t_R = 6.00$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 428.1$.

Ejemplo 9: La cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-metilaminometil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 7, empezando con la metilamida del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico. HPLC analítica: $t_R = 5.96$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 414.1$.

Ejemplo 10: La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-metilaminometil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 7, empezando con la metilamida del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico. HPLC analítica: $t_R = 5.95$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 414.1$.

Ejemplo 11: A una solución de 110 miligramos (0.275 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 5 mililitros de acetonitrilo, se le agregan 72 miligramos (0.230 milimoles) de N,N'-bis-terbutoxicarbonil-1-guanilpirazol (Advanced ChemTech Europe, Machelen, Bélgica). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con 50 mililitros de acetato de etilo, y se lava con agua. Las fases acuosas se desechan, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 5 mililitros de ácido fórmico, y la solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía de líquidos a

presión media, para proporcionar la trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-guanidina. HPLC analítica: $t_R = 6.12$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 442.0$.

5 **Ejemplo 12:** La cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-guanidina se prepara como se describe en el Ejemplo 11, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica:
10 $t_R = 6.07$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 442.0$.

Ejemplo 13: A una solución de 50 miligramos (0.125 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 2 mililitros de diclorometano seco, se le agregan, a 0°C y bajo
15 argón, 10 microlitros (0.131 milimoles) de sulfocloruro de metano, y 44 microlitros (0.313 milimoles) de trietilamina. Después de 20 horas, se efectúa el procesamiento mediante división entre agua y diclorometano. El producto crudo se
 purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato
20 de etilo:metanol = 9:1), para dar la trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-metansulfonamida. HPLC analítica: $t_R = 9.66$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_o = 478.0$.

Ejemplo 14: La cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-
25

metansulfonamida se prepara como se describe en el Ejemplo 13, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: $t_R = 6.84$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 478.0$.

5 **Ejemplo 15:** La trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-4-metoxi-bencensulfonamida se prepara como se describe en el Ejemplo 13, utilizando sulfocloruro de p-metoxifenilo. HPLC analítica: $t_R = 11.1$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 569.9$.

10 **Ejemplo 16:** La trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-4-metil-bencensulfonamida se prepara como se describe en el Ejemplo 14, utilizando sulfocloruro de p-tolueno. HPLC analítica: $t_R = 11.44$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 554$.

15 **Ejemplo 17:** La trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-4-nitrobencensulfonamida se obtiene como se describe en el Ejemplo 13, utilizando sulfocloruro de p-nitrofenilo. HPLC analítica: $t_R = 11.25$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 584.9$.

20 **Ejemplo 18:** La trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido propan-2-sulfónico se obtiene como se describe en el Ejemplo 13, utilizando sulfocloruro de 2-propano. HPLC

25

analítica: $t_R = 11.14$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 505.9$.

Ejemplo 19: La trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido etansulfónico se obtiene como se describe en el
5 Ejemplo 13, utilizando sulfocloruro de etano. HPLC analítica: $t_R = 10.77$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 492.0$.

Ejemplo 20: La trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida de N-dimetil-sulfamida se prepara como se describe en el
10 Ejemplo 13, utilizando cloruro de dimetilsulfamilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.18$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 506.9$.

Ejemplo 21: La cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida
15 de N-dimetil-sulfamida se prepara como se describe en el Ejemplo 13, utilizando cis-8-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina y cloruro de dimetilsulfamilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.15$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 506.9$.

Ejemplo 22: A una solución de 50 miligramos
20 (0.125 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 2 mililitros de diclorometano seco, se le agregan, a temperatura ambiente, 12 microlitros (0.150 milimoles) de
25 cloroformato de metilo (Fluka, Buchs, Suiza), y 21

microlitros (0.150 milimoles) de trietilamina. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se efectúa el procesamiento mediante división entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para proporcionar el metiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico. HPLC analítica: $t_R = 7.08$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 558.0$.

Ejemplo 23: El metiléster del ácido cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico se prepara como se describe en el Ejemplo 22, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: $t_R = 7.03$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 458.0$.

Ejemplo 24: El 2-metoxi-etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico se prepara como se describe en el Ejemplo 22, utilizando cloroformato de 2-metoxietilo (TCI America, Portland, OR, E.U.A.). HPLC analítica: $t_R = 7.04$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 502.0$.

Ejemplo 25: El 2-metoxi-etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico se prepara como se describe en el Ejemplo 22, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-

4-ilamina y cloroformato de 2-metoxietilo (TCI America, Portland, OR, E.U.A.). HPLC analítica: $t_R = 7.02$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 502.0$.

Ejemplo 26: A una solución de 50 miligramos (0.125 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 4 mililitros de acetonitrilo seco, se le agregan a temperatura ambiente, 16 microlitros (0.2 milimoles) de isocianato de etilo (Fluka, Buchs, Suiza). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se efectúa el procesamiento mediante división entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad para proporcionar la trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-etil-urea. HPLC analítica: $t_R = 6.77$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 471.1$.

Ejemplo 27: La cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-7-etil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: $t_R = 6.71$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 471.0$.

Ejemplo 28: La trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-propil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26,

utilizando isocianato de propilo normal (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.39$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 485.0$.

Ejemplo 29: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-propil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina e isocianato de propilo normal (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.33$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 484.9$.

Ejemplo 30: La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-isopropil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, utilizando isocianato de 2-propilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.28$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 485.0$.

Ejemplo 31: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-isopropil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina e isocianato de 2-propilo normal (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.37$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 484.9$.

Ejemplo 32: La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-

ciclobutilmetil}-3-butil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, utilizando isocianato de butilo normal (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.53$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.0$.

5 **Ejemplo 33:** La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-butil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina e isocianato de
10 butilo normal (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.54$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.0$.

Ejemplo 34: La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-terbutilurea se prepara como se describe
15 en el Ejemplo 26, utilizando isocianato de terbutilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.60$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.0$.

Ejemplo 35: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-
20 terbutil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina e isocianato de terbutilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.61$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.0$

25 **Ejemplo 36:** La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-

benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutilmetil}-3-bencil-urea se prepara como se describe en
el Ejemplo 26, utilizando isocianato de bencilo (Fluka,
Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.88$ minutos (Grad 2);
5 ES-MS: $m/e_0 = 532.9$.

Ejemplo 37: La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-
benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutilmetil}-3-(3-metil-bencil)-urea se prepara como se
describe en el Ejemplo 26, utilizando isocianato de 3-
10 metilbencilo (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R =$
7.50 minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 546.9$.

Ejemplo 38: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-
fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-
metil-bencil)-urea se prepara como se describe en el Ejemplo
15 26, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-
benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina e
isocianato 3-metilbencilo (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC
analítica: $t_R = 7.45$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 546.9$.

Ejemplo 39: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-
20 fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-
metoxi-bencil)-urea se prepara como se describe en el Ejemplo
26, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-
benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina e
isocianato 4-metoxibencilo (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC
25 analítica: $t_R = 7.21$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 562.9$.

Ejemplo 40: A una solución de 41 miligramos (0.075 milimoles) de trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-bromo-etil)-urea, la cual se prepara como se describe en el Ejemplo 5 26, utilizando isocianato de 2-bromoetilo (Aldrich, Buchs, Suiza), en 5 mililitros de etanol, se le agregan 33 microlitros (0.375 milimoles) de morfolina. La mezcla se pone a reflujo durante 3 horas, y la mezcla cruda se purifica mediante cromatografía de líquidos a presión media para 10 proporcionar la trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea. HPLC analítica: $t_R = 6.12$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 555.9$.

Ejemplo 41: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 40, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina como material de partida. HPLC analítica: $t_R = 6.04$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 555.9$. 15 20

Ejemplo 42: La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-dimetilamino-etil)-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 40, utilizando dimetilamina 25 (solución 5.6M en etanol; Fluka, Buchs, Suiza). HPLC

analítica: $t_R = 6.08$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 514.0$.

Ejemplo 43: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-dimetilamino-etil)-urea se prepara como se describe en el
5 Ejemplo 40, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina como material de partida, y dimetilamina (solución 5.6M en etanol; Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 5.98$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 514.0$.

10 **Ejemplo 44:** La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-morfolin-4-il-propil)-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 40, utilizando isocianato de 3-cloropropilo (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R =$
15 6.12 minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 569.9$.

Ejemplo 45: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-morfolin-4-il-propil)-urea se prepara como se describe en el
20 Ejemplo 40, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina e isocianato de 3-cloropropilo. HPLC analítica: $t_R = 5.93$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 570.0$.

Ejemplo 46: La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-dimetilamino-propil)-urea se prepara
25

como se describe en el Ejemplo 40, utilizando isocianato de 3-cloropropilo y dimetilamina. HPLC analítica: t_R = 6.09 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 528.0.

Ejemplo 47: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-dimetilamino-propil)-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 40, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina, isocianato de 3-cloropropilo, y dimetilamina. HPLC analítica: t_R = 5.95 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 528.0.

Ejemplo 48: A una solución de 50 miligramos (0.125 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 5 mililitros de metanol, se le agregan 45 miligramos (0.561 milimoles) de cianato de potasio (Aldrich, Buchs, Suiza). La mezcla se pone a reflujo durante una semana. Después de la concentración a sequedad, el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (diclorometano:metanol = 9:1), para proporcionar la trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-urea. HPLC analítica: t_R = 6.43 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 443.0.

Ejemplo 49: La cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 48, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: $t_R = 6.37$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 442.9$.

Ejemplo 50: A una solución de 50 miligramos (0.125 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 2 mililitros de N,N-dimetilformamida anhidra, se le agregan 13 microlitros (0.138 milimoles) de anhídrido acético (Fluka, Buchs, Suiza). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se efectúa el procesamiento mediante división entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad para proporcionar la trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-acetamida. HPLC analítica: $t_R = 6.65$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 442.0$.

Ejemplo 51: La cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-acetamida se prepara como se describe en el Ejemplo 50, utilizando cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: $t_R = 6.59$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 442.0$.

Ejemplo 52: La trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-isobutiramida se prepara como se describe en el Ejemplo 50, utilizando cloruro de isobutirilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.00$ minutos (Grad 2);

ES-MS: $m/e_0 = 470.0$.

Ejemplo 53: La *cis*-N-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-isobutiramida se prepara como se describe en el Ejemplo 50, utilizando *cis*-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina y cloruro de isobutirilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.95$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 470.0$.

Ejemplo 54: La *trans*-N-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-2,2-dimetil-propionamida se prepara como se describe en el Ejemplo 50, utilizando cloruro de pivaloilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.30$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 484.0$.

Ejemplo 55: La *cis*-N-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-2,2-dimetil-propionamida se prepara como se describe en el Ejemplo 50, utilizando *cis*-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina y cloruro de pivaloilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.25$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 484.0$.

Ejemplo 56: 48 miligramos (0.1 milimoles) de *trans*-N-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-2-cloro-acetamida, y 25 microlitros (0.3 milimoles) de piperidina en 5 mililitros de

etanol, se ponen a reflujo durante 2 horas. Se obtiene la trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-piperidin-1-il-acetamida después de la purificación de la mezcla cruda mediante cromatografía de líquidos a presión media. HPLC analítica: t_R = 6.17 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 525.0.

Paso 56.1: A una suspensión de 210 miligramos (0.53 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 10 mililitros de acetonitrilo, se le agregan 49 microlitros (0.61 milimoles) de cloruro de cloroacetilo (Fluka, Buchs, Suiza), y 85 microlitros (0.61 milimoles) de trietilamina. La solución se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se obtiene la trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-cloro-acetamida después de la purificación de la mezcla cruda mediante cromatografía de líquidos a presión media. HPLC analítica: t_R = 6.94 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 476.0.

Ejemplo 57: La cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-piperidin-1-il-acetamida se obtiene como se describe en el Ejemplo 56, empezando con la cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: t_R = 6.14 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 525.0.

Ejemplo 58: La trans-N-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-2-morfolin-4-il-acetamida se obtiene como se describe en el Ejemplo 56, utilizando morfolina. HPLC analítica: $t_R = 6.03$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 526.9$.

Ejemplo 59: La cis-N-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-2-morfolin-4-il-acetamida se obtiene como se describe en el Ejemplo 56, empezando con la cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina, y utilizando morfolina. HPLC analítica: $t_R = 5.98$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 527.0$.

Ejemplo 60: La trans-N-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida se obtiene como se describe en el Ejemplo 56, utilizando 1-metil-piperazina. HPLC analítica: $t_R = 5.87$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 539.9$.

Ejemplo 61: La cis-N-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida se obtiene como se describe en el Ejemplo 56, empezando con la cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina, y utilizando 1-metil-piperazina. HPLC analítica: $t_R = 5.83$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 539.9$.

Ejemplo 62: Una solución de 50 miligramos (0.09 milimoles) de 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico en 1 mililitro de morfolina (Fluka, Buchs, Suiza), se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se evapora a sequedad, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo:metanol:NH₄OH_{acu.}=95:5:1), para proporcionar la trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-morfolin-4-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: t_R = 9.29 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 470.0.

Paso 62.1: 200 miligramos (0.49 milimoles) de trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol, que se prepara como se describe en el Ejemplo 47(b) de la Publicación Internacional Número WO 97/28161, se disuelven en 2 mililitros de piridina, y la solución se enfría a -20°C. Se agregan a esta solución 153 miligramos (0.8 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo, y la mezcla de reacción se deja durante la noche en el congelador a -20°C. Luego se agregan 10 mililitros de agua helada, y la mezcla se extrae con diclorometano frío. La fase acuosa se desecha, y la fase orgánica se lava con agua fría/H₂SO₄ 2N, y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, para proporcionar el 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-

fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. HPLC analítica: t_R = 13.09 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 554.9.

5 **Ejemplo 63:** La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-piperidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando piperidina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 9.93 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 468.0.

10 **Ejemplo 64:** La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando pirrolidina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 9.59 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 454.0.

15 **Ejemplo 65:** La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando 1-metil-piperazina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 5.68 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 483.3.

20 **Ejemplo 66:** 50 miligramos (0.09 milimoles) de 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico, y 34 miligramos (0.225 milimoles) de adamantan-1-ilamina (Fluka, Buchs, Suiza) en 1 mililitro de N,N-dimetilformamida, se

25

agitan durante 18 horas a temperatura ambiente, y durante 24 horas a 60°C. Se agrega adamantan-1-ilamina adicional (34 miligramos), y se continúa la agitación durante 24 horas a 120°C. El solvente se evapora a sequedad, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo:metanol:NH₄OH_{acu.} = 95:5:1), para proporcionar la trans-7-[3-adamantan-1-ilaminometil]-ciclobutil]-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina. HPLC analítica: t_R = 11.14 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 533.9.

Ejemplo 67: El trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-4-ol se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando 4-hidroxipiperidina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 8.52 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 484.2.

Ejemplo 68: La trans-7-(3-azepan-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando hexametilenimina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 9.49 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 482.3.

Ejemplo 69: La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando 2,5-dimetilpirrolidina (cis/trans) (Brunswig Chemie, Basilea, Suiza). HPLC

analítica: $t_R = 9.38$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 482.2$.

Ejemplo 70: La trans-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando trimetilenimina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 8.89$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 440.2$.

Ejemplo 71: La amida del ácido trans-1-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-piperidin-3-carboxílico se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando R,S-nipecotamida (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 8.52$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 511.0$.

Ejemplo 72: La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando 1-(2-piridil)-piperazina (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 8.15$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 546.2$.

Ejemplo 72: La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-tiomorfolin-4-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando tiomorfolina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 9.26$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 586.2$.

Ejemplo 74: La trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando cis/trans-2,6-dimetilmorfolina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 9.39$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 498.2$.

5 Ejemplo 75: La amida del ácido trans-(S)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-pirolidin-2-carboxílico se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando L-prolinamida (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 8.56$ minutos (Grad 1);
10 ES-MS: $m/e_0 = 497.2$.

Ejemplo 76: La cis-7-(3-azepan-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetanol, el cual se prepara como
15 se describe en el Ejemplo 47(b) de la Publicación Internacional Número WO 97/28161, como material de partida, y hexametilenimina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 9.51$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 482.2$.

20 Ejemplo 77: El cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-4-ol se prepara como se describe en el Ejemplo 76, utilizando 4-hidroxipiperidina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 8.36$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 484.2$.

25 Ejemplo 78: El etiléster del ácido cis-4-{3-[4-

amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
ciclobutilmetil}-piperazin-1-carboxílico se prepara como se
describe en el Ejemplo 76, utilizando 1-
etoxicarbonilpiperazina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC
5 analítica: $t_R = 9.23$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 541.2$.

Ejemplo 79: La cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-
(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el
Ejemplo 76, utilizando 1-fenilpiperazina (Fluka, Buchs,
10 Suiza). HPLC analítica: $t_R = 10.24$ minutos (Grad 1); ES-MS:
 $m/e_0 = 545.1$.

Ejemplo 80: La cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-
(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el
15 Ejemplo 76, utilizando 1-metilpiperazina (Fluka, Buchs,
Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.87$ minutos (Grad 1); ES-MS:
 $m/e_0 = 483.2$.

Ejemplo 81: La cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-
tiomorfolin-4-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
20 4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 76,
utilizando tiomorfolina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC
analítica: $t_R = 9.08$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 486.1$.

Ejemplo 82: La cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-
(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-
25 d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el

Ejemplo 76, utilizando cis/trans-2,6-dimetilmorfolina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 9.27$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 498.2$.

Ejemplo 83: La amida del ácido cis-(R)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-pirrolidin-2-carboxílico se prepara como se describe en el Ejemplo 76, utilizando L-prolinamida (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 8.53$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 497.1$.

Ejemplo 84: La amida del ácido cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-3-carboxílico se prepara como se describe en el Ejemplo 76, utilizando L,D-nipecotamida (Aldrich, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 8.46$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 511.2$.

Ejemplo 85: La trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-etoxi-acetamida se prepara empezando a partir de la trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina y ácido etoxi-acético (Fluka, Buchs, Suiza), de acuerdo con el procedimiento conocido en la técnica (M. Bodanszky en Principles of Peptide Synthesis, Akad. Verlag, 1984). HPLC analítica: $t_R = 7.07$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 486.2$.

Ejemplo 86: La trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-

fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-2-(2-metoxi-etoxi)-acetamida se prepara empezando a partir de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina y ácido 2-(2-metoxietoxi)-acético (Fluka, Buchs, Suiza), de acuerdo con un procedimiento conocido en este campo (M. Bodanszky en Principles of Peptide Synthesis, Akad. Verlag, 1984). HPLC analítica: t_R = 6.91 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 516.2.

Ejemplo 87: La trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-metil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, empezando con isocianato de metilo (ChemService Inc., West Chester, PA, E.U.A.). HPLC analítica: t_R = 6.55 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 457.0.

Ejemplo 88: La cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-metil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 26, empezando con cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina e isocianato de metilo (ChemService Inc., West Chester, PA, E.U.A.). HPLC analítica: t_R = 6.49 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 456.9.

Ejemplo 89: A una suspensión de 0.2 gramos (0.5 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 5 mililitros de acetonitrilo, se le agregan, bajo argón, 108

miligramos (0.65 milimoles) de 1,1-carbonildi-imidazol (Fluka, Buchs, Suiza), y 628 microlitros (4.5 milimoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, y se agregan a la misma 414 microlitros (5.0 milimoles) de pirrolidina (Fluka, Buchs, Suiza). Después de agitar durante 2.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra, y el compuesto crudo se purifica mediante cromatografía a presión media de fase inversa, para proporcionar la {3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido trans-pirrolidin-1-carboxílico. HPLC analítica: $t_R = 7.02$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 479.2$.

Ejemplo 90: La {3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido trans-piperidin-1-carboxílico se prepara como se describe en el Ejemplo 89, utilizando piperidina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.30$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 511.2$.

Ejemplo 91: La {3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido trans-morfolin-4-carboxílico se prepara como se describe en el Ejemplo 89, utilizando morfolina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.72$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 513.2$.

Ejemplo 92: La trans-3-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-1,1-dimetil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 89, utilizando dimetilamina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.82$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 471.3$.

Ejemplo 93: La (3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-amida del ácido trans-4-metil-piperazin-1-carboxílico se prepara como se describe en el Ejemplo 89, utilizando 1-metilpiperazina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.01$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 526.2$.

Ejemplo 94: La trans-3-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil)-1,1-dietil-urea se prepara como se describe en el Ejemplo 89, utilizando dietilamina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.22$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.2$.

Ejemplo 95: A una solución de 0.2 gramos (0.5 milimoles) de trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 5 mililitros de diclorometano, se le agregan 55.4 microlitros (0.5 milimoles) de cloroformato de 2-bromoetilo (Fluka, Buchs, Suiza), y 70 microlitros (0.5 milimoles) de trietilamina. Después de agitar durante 2 horas a temperatura

ambiente, la solución se concentra a sequedad. El compuesto
crudo se disuelve en 5 mililitros de acetonitrilo, y se
agregan a lo mismo 260 microlitros (2.5 milimoles) de
dietilamina (Fluka, Buchs, Suiza). La mezcla de reacción se
5 pone a reflujo durante 16 horas, y después de la
concentración, el compuesto crudo se purifica mediante
cromatografía de líquidos a presión media, para proporcionar
el 2-dietilamino-etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-
benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
10 ciclobutilmetil}-carbámico. HPLC analítica: t_R = 6.27 minutos
(Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 543.3.

Ejemplo 96: El 2-morfolin-4-il-etiléster del
ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico se prepara como
15 se describe en el Ejemplo 95, utilizando morfolina (Fluka,
Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 6.18 minutos (Grad 2);
ES-MS: m/e_0 = 557.2.

Ejemplo 97: El 2-(4-metil-piperazin-1-il)-
etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-
20 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico se
prepara como se describe en el Ejemplo 95, utilizando 1-
metilpiperazina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R =
5.88 minutos (Grad 2); ES-MS: m/e_0 = 570.2.

Ejemplo 98: El 2-dimetilamino-etiléster del
25 ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico se prepara como se describe en el Ejemplo 95, utilizando dimetilamina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 6.14$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 515.2$.

5 **Ejemplo 99:** El etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico se prepara como se describe en el Ejemplo 22, utilizando cloroformato de etilo (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 7.32$ minutos (Grad 2); ES-MS:
10 $m/e_0 = 472.2$.

Ejemplo 100: El etiléster del ácido trans-4-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperazin-1-carboxílico se prepara como se describe en el Ejemplo 62, utilizando 1-etoxicarbonilpiperazina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC
15 analítica: $t_R = 9.25$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 541.2$.

Ejemplo 101: La cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 76,
20 utilizando pirrolidina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: $t_R = 9.01$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_0 = 454.2$.

Ejemplo 102: La cis-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina se prepara como se describe en el Ejemplo 76,
25 utilizando trimetilenimina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC

analítica: $t_R = 8.80$ minutos (Grad 2); ES-MS: $m/e_o = 440.2$.

Ejemplo 103: Metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-bromo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico

A 11 gramos (25.67 milimoles) de metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico (ver el Ejemplo 4) en 275 mililitros de N,N-dimetilformamida seca, se le agregan 5.18 gramos (28.24 milimoles) de N-bromosuccinimida en pequeñas porciones. La solución se agita a temperatura ambiente en la oscuridad y bajo argón durante 17 horas. Después, el solvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (solvente: hexano-ácetato de etilo, 3:1). La purificación adicional se hace mediante cristalización a partir de acetonitrilo. HPLC analítica: $t_R = 3.61$ minutos (shorty); ES-MS: $m/e_o = 506.9$ y 508.9; p.f. 124-125°C; RMN (DMSO- d_6): 8.18/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.09/"d" (1H); 7.04/s (1H); 6.98/"d" (1H); 5.38/m (1H); 5.13/s (2H); 3.69/s (3H); 3.50/m (2H); 3.29/m (1H); 2.62/m (2H).

Ejemplo 104: Metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico

En un tubo sellado, 4.68 gramos (9.02 milimoles) de

metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-bromo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico del Ejemplo 103, 2.08 gramos (1.8 milimoles) de tetraquis-trifenilfosfina-paladio, y 5.3 mililitros (38.05 milimoles) de estaño tetrametilico (Fluka, Buchs, Suiza), se calientan bajo argón en 20 mililitros de N,N-dimetilformamida seca durante 30 horas a una temperatura del baño de 100°C a 105°C. La mezcla de reacción se filtra sobre Hyflo (Hyflo Super Cel®; Fluka, Buchs, Suiza), y el residuo se lava completamente con N,N-dimetilformamida. El filtrado oscuro se evapora a 60°C a sequedad, la masa residual se disuelve en acetato de etilo caliente y se pasa por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 25:75). El compuesto del título se obtiene como cristales amarillos. HPLC analítica: t_R = 3.54 minutos (shorty); ES-MS: m/e_o = 443; RMN (DMSO- d_6): 8.08/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 6.99/"d" (1H); 6.90/s (1H); 6.85/"d" (1H); 5.09/s (2H); 5.06/m (1H); 3.64/s (3H); 3.2-3.5/2xm (3H); 2.59/m (2H); 2.18/s (3H).

Ejemplo 105: trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol

2.94 gramos (6.64 milimoles) de metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico del Ejemplo 104, en 35 mililitros de tetrahidrofurano seco, se agregan durante 45 minutos a una solución helada de 0.281

gramos (7.17 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 30 mililitros de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 20 horas adicionales. Se agrega lentamente agua a la mezcla (0.914 mililitros en 20 minutos; 5 T $\leq$ 4°C), seguida por 0.11 mililitros de NaOH 4N. El precipitado se filtra, el residuo sobre el filtro se lava con acetato de etilo y agua. El filtrado se extrae con acetato de etilo. Después de secar la fase orgánica con sulfato de sodio, el solvente se evapora, y el residuo se purifica 10 mediante cromatografía (solvente: acetato de etilo-MeOH, 95:5). El compuesto del título se obtiene como una espuma. HPLC analítica: t_R = 3.06 minutos (shorty); ES-MS: m/e_o = 415; RMN (DMSO-d6): 8.10/s(1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.25/"d" (1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s 15 (2H); 5.04/m (1H) ; 4.69/t (OH); 3.57/t (2H); 3.15-3.25/m (2H); 2.4-2.5/m (1H) ; 2.23/s (3H); 2.15-2.25/m (2H).

Ejemplo 106: 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico

20 2.57 gramos (6.17 milimoles) de trans-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil)-metanol del Ejemplo 105, se disuelven en 50 mililitros de piridina seca. La solución se enfría a aproximadamente -25°C, y se agregan 2.04 gramos (10.5 25 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo en cuatro

porciones. Después de agitar durante 3 horas a -20°C , y durante 24 horas a $0-5^{\circ}\text{C}$, se agrega cloruro de p-toluensulfonilo adicional (0.36 gramos; 1.85 milimoles) y se continúa la agitación durante 19 horas adicionales. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y salmuera. Después de evaporar el solvente orgánico, el residuo se purifica mediante filtración sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano, 3:1). El compuesto se seca a temperatura ambiente y bajo un alto vacío durante 18 horas. HPLC analítica: $t_R = 4.12$ minutos (shorty); ES-MS: $m/e_o = 569.2$; NMR (DMSO- d_6): 8.09/s (1 H), 7.84/d (2H); 7.25-7.6/varias m (8H), 7.06/"d" (1 H); 6.93/s (1H); 6.88/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH_2); 5.13/s (2H); 5.00/m (1H); 4.26/d (2H); 3.15-3.35/m (2H); 2.69/m (1H); 2.42/s (3H); 2.17/s (3H); 2.42/s (3H); 2.05-2.20/m (2H).

Ejemplo 107: trans-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

0.335 gramos (0.589 milimoles) de 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico del Ejemplo 106, en 3.6 mililitros de pirrolidina, se agitan a temperatura ambiente durante 3.5 horas (Control de Cromatografía de Capa Delgada y HPLC). El exceso de reactivo

se evapora sobre un evaporador giratorio, y el residuo se purifica mediante cromatografía (solvente: acetato de etilo-MeOH_{acu.}-NH₃ (33 por ciento), 95:5:1). El compuesto se cristaliza a partir de dietiléter. HPLC analítica: t_R = 9.09 minutos (Grad. 1); p.f.: 136-140°C; ES-MS: m/e_o = 468.3; RMN (DMSO-d₆; no se reportan todas las señales): 8.10/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1 H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 2.22/s (3H).

10 **Ejemplo 108:** trans-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 107, a partir de 0.35 gramos (0.615 milimoles) de 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico y 3.5 mililitros (31.2 milimoles) de 1-metil-piperazina (temperatura ambiente; tiempo de reacción de 24 horas). HPLC analítica: t_R = 2.32 minutos (shorty); ES-MS: m/e_o = 497.3; RMN (DMSO-d₆; no se reportan todas las señales): 8.09/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.01/"d" (1H); 6.94/s (1H) ; 6.89/"d" (1 H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.07/m (1H) ; 2.22/s (3H); 2.13/s (3H).

20 **Ejemplo 109:** trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-

piperidín-4-ol

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 107, a partir de 0.35 gramos (0.615 milimoles) de 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico, y un total de 0.44 gramos (4.3 milimoles) de 4-hidroxi-piperidina en 3.5 mililitros de N,N-dimetilacetamida seca (temperatura ambiente; 144 horas; después de 46 horas se agregan 64 miligramos de reactivo para completar la reacción). HPLC analítica: t_R = 2.54 minutos (shorty); ES-MS: m/e_o = 498.3; RMN (DMSO- d_6 ; no se reportan todas las señales): 8.09/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.01/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 4.51/d (OH); 2.22/s (3H).

Ejemplo 110: trans-7-(3-azetidín-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 107, a partir de 0.35 gramos (0.65 milimoles) de 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico, y 0.215 mililitros (3.08 milimoles) de trimetilenimina (Fluka, Buchs, Suiza) en 3.5 mililitros de N,N-dimetilacetamida (temperatura ambiente; tiempo de reacción de 120 horas). HPLC analítica: t_R = 8.97 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 454.3; RMN (DMSO- d_6): 8.09/s (1H),

7.25-7.5/varias m (6H), 7.01/"d" (1H); 6.93/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.02/m (1H) ; ca. 3.3/m (1H) ; 3.2/m (2H); 3.10/t (2H); 2.54/d (2H); 2.30/m (1H) ; 2.21/s (3H); 2.11/m (2H); 1.94/m (2H).

5 **Ejemplo 111:** trans-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-{3-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-ciclobutil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 107, a partir de 0.35 gramos (0.62 milimoles) de 3-
10 [4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico, y 0.446 miligramos (4.42 milimoles) de tetrahidropiran-4-ilamina (obtenida a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona mediante hidrogenación) en 3.5
15 mililitros de N,N-dimetilacetamida (temperatura ambiente; tiempo de reacción de 310 horas). HPLC analítica: t_R = 8.99 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e₀ = 498.3; RMN (DMSO-d₆; no se reportan todas las señales): 8.09/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 3.82/m (2H); 2.75/d (2H);
20 2.23/s (3H).

Ejemplo 112: trans-((R)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-prrolidin-2-il)-metanol

25 El compuesto del título se obtiene en analogía al

Ejemplo 107, a partir de 0.35 gramos (0.62 milimoles) de 3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetiléster del ácido trans-toluen-4-sulfónico, y 0.307 mililitros (3.08 milimoles) de D-prolinol (Fluka, Buchs, Suiza) en 3.5 mililitros de N,N-dimetilacetamida (temperatura ambiente; tiempo de reacción de 114 horas). HPLC analítica: t_R = 8.95 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 498.3; RMN (DMSO- d_6 ; no se reportan todas las señales): 8.10/s (1H), 7.257.5/varias m (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.92/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H) ; 4.37/bs (OH); 2.23/s (3H).

Ejemplo 113: Metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-bromo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 103, empezando a partir de 12.9 gramos (30.11 milimoles) de metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico (ver el paso 3.1 anterior) y 6.07 gramos (33.12 milimoles) de N-bromosuccinimida en 250 mililitros de N,N-dimetilformamida seca. Después del procesamiento, el material crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (solvente: hexano-acetato de etilo, 1:1). HPLC analítica: t_R = 11.85 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 506.9 y 509.9; RMN (DMSO- d_6): 8.14/s (1H), 7.3-

7.5/varias m (6H), 7.09/"d" (1H); 7.05/s (1H); 6.98/"d" (1H);
5.5-6.5/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.11/m (1H); 3.66/s (3H); 3.35-
3.5/m (2H); 3.08/m (1H); 2.58-2.7/m (2H).

Ejemplo 114: Metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 104, empezando a partir de 6.6 gramos (12.6 milimoles) de metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-bromo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico del Ejemplo 113, 0.364 gramos (0.315 milimoles) de tetraquis-trifenil-paladio, y 4.39 mililitros (31.52 milimoles) de estaño tetrametilico (Fluka, Buchs, Suiza) en 20 mililitros de N,N-dimetilformamida seca (T = 100-110°C, tubo sellado; tiempo de reacción = 25 horas). HPLC analítica: t_R = 11.67 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e₀ = 443.2; RMN (DMSO-d₆; no se reportan todas las señales): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.03/"d" (1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.14/s (2H); 4.90/m (1H); 3.65/s (3H); 2.25/s (3H).

Ejemplo 115: cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 105, empezando a partir de 2.06 gramos de metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico del
Ejemplo 114, y 0.216 milimoles de hidruro de litio y aluminio
en 20 mililitros de tetrahidrofurano seco ($T = 0.5^{\circ}\text{C}$; tiempo
de reacción de 49 horas). El producto se purifica mediante
5 cromatografía por evaporación (solvente: acetato de etilo).
HPLC analítica: $t_R = 3.13$ minutos (shorty); ES-MS: $m/e_0 =$
415.4; RMN (DMSO- d_6): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H),
7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH_2);
5.13/s (2H); 4.84/m (1H); 4.62/t (OH); 3.53/t (2H); 2.8-2.9/m
10 (2H); 2.35-2.45/m (2H); 2.24/s (3H); 2.2/m (1H).

Ejemplo 116: cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-(3-
pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
4-ilamina

A una solución de 0.2 gramos (0.48 milimoles) de
15 cis-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutil)-metanol del Ejemplo 115, en 2
mililitros de piridina seca enfriada a aproximadamente -25°C ,
se le agregan 0.159 gramos (0.96 milimoles) de cloruro de p-
toluensulfonilo en 1 hora en 3 porciones. La agitación se
20 continúa durante 1 hora a -20°C , y durante la noche a 0°C . A
esta mezcla de reacción se le agregan, en 1 hora y bajo
argón, 2 mililitros de pirrolidina ($T=0.5^{\circ}\text{C}$), y se continúa
la agitación durante 3 horas adicionales. La mezcla de
reacción se divide entre acetato de etilo y agua. Después de
25 secar con sulfato de sodio, el solvente se evapora, y el

residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (solvente: acetato de etilo-MeOH-NH₃ acu. (33 por ciento) 95:5:1). HPLC analítica: t_R = 9.28 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 468. 2; RMN (DMSO-d₆): 8.08/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1 H); 5.4-5.9/b (NH₂); 5.13/s (2H); 4.77/m (1H); 2.8-2.9/m (2H); 2.60/d (2H); 2.35-ca. 2.5/m (6H); 2.23/s (3H); ca. 2.15-2.25/m (1H); 1.6-1.7/m (4H).

Ejemplo 117: cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

El compuesto del título se prepara en una reacción de un recipiente, en analogía al Ejemplo 116, empezando a partir de 0.35 gramos (0.84 milimoles) de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol, y 0.328 gramos (1.69 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 3.5 mililitros de piridina seca, seguida por 3.5 mililitros (31.2 milimoles) de 1-metil-piperazina. HPLC analítica: t_R = 8.14 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 497.3; RMN (DMSO-d₆; no se reportan todos los datos): 8.08/s (1H), 7.257.45/varias m (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 4.77/m (1H); 2.22/s (3H); 2.12/s (3H).

Ejemplo 118: cis-7-(3-azetidín-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 116, empezando a partir de 0.35 gramos (0.84 milimoles) de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol, y 0.328
5 gramos (1.69 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 3.5 mililitros de piridina seca, seguida por 0.442 mililitros (6.33 milimoles) de trimetilenimina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 9.22 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 454.3; RMN (DMSO- d_6): 8.08/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H),
10 7.02/"d" (1H); 6.93/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 4.76/m (1H); 3.11/"t" (4H); 2.75-2.90/m (2H); 2.54/d (2H); 2.35-2.45/m (2H); 2.22/s (3H); 2.03/m (1H); 1.9-2.0/m (2H).

Ejemplo 119: cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-
15 metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-4-ol

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 116, empezando a partir de 0.35 gramos (0.84 milimoles) de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-
20 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol, y 0.328 gramos (1.69 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 3.5 mililitros de piridina seca, seguidos por 0.87 gramos (8.44 milimoles) de 4-hidroxipiperidina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 8.76 minutos (Grad 1); ES-MS:
25 m/e_o = 498.2; RMN (DMSO- d_6 ; no se reportan todas las señales):

8.07/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.01/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.13/s (2H); 4.76/m (1H); 4.51/d (OH); 2.22/s (3H).

Ejemplo 120: cis-((R)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-pirrolidin-2-il)-metanol

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 116, empezando a partir de 0.35 gramos (0.84 milimoles) de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol, y 0.328 gramos (1.69 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 3.5 mililitros de piridina seca, seguidos por 0.631 mililitros (6.33 milimoles) de D-prolinol (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica: t_R = 9.08 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 498.2; RMN (DMSO- d_6 ; no se reportan todas las señales): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.4-6.0/b (NH_2); 5.13/s (2H); 4.78/m (1H); 4.34/b (OH); 2.22/s (3H).

Ejemplo 121: 5-(3-benciloxi-fenil)-6-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

A una solución de 20 gramos (63.2 milimoles) de 5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (ver la Publicación Internacional Número WO 97/28161) en 1 litro de N,N-dimetilformamida seca, se le agregan 12.4 gramos (69.5 milimoles) de N-bromosuccinimida a aproximadamente 10°C. La

agitación se continúa a aproximadamente 10°C durante 30 minutos, y durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra y se lava completamente con N,N-dimetilformamida y hexano. Después de secar durante 24 horas a 30-35°C al vacío, se utiliza el compuesto del título en el siguiente paso sin mayor purificación. Se puede obtener material adicional a partir del licor madre, mediante cromatografía sobre gel de sílice. HPLC analítica: t_R = 10.07 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_0 = 394.9 y 396.9; RMN (DMSO- d_6): 12.55/s (NH); 8.06/s (1H), 7.25-7.5/varias m (6H), 7.07/"d"(1H); 7.03/s (1H); 6.98/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.12/s (2H).

Ejemplo 122: 5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

En un tubo sellado, 12.53 gramos (31.7 milimoles) de 5-(3-benciloxi-fenil)-6-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina, 32 mililitros (158.5 milimoles) de estaño tetraetilico (Aldrich), y 7.32 gramos (6.34 milimoles) de tetraquis-trifenilfosfina-paladio, se calientan bajo argón a 90°C durante 66 horas (control de la reacción mediante HPLC y MS). Después de ese tiempo, la suspensión de la reacción se filtra sobre Hyflo, y el solvente se evapora en un evaporador giratorio bajo un alto vacío a 50-60°C. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica

mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilometanol, 95:5). La cristalización se hace a partir de acetona. HPLC analítica: t_R = 10.43 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 345.1; RMN (DMSO- d_6): 11.65/s (NH); 8.03/s (1H), 7.25-7.5/m y 6.85-7.1/m (9H), 5.5-6.0/b (NH₂); 5.14/s (2H); 2.54/q (2H); 1.14/s (3H).

Ejemplo 123: Metiléster del ácido cis y trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico

10 Una mezcla de 1.26 gramos (2.74 milimoles) de 5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina, 1.53 gramos (10.9 milimoles) de carbonato de potasio en polvo, y 2.92 gramos (10.9 milimoles) de éter de 18-corona-6 en 12 mililitros de N,N-dimetilformamida seca, se agita
15 durante 15 minutos a 80°C. Se agregan por goteo en 15 minutos, 1.7 gramos (8.2 milimoles) de metiléster del ácido 3-metansulfoniloxi-ciclobutancarboxílico, disueltos en 9 mililitros de N,N-dimetilformamida seca. Después de agitar durante 42 horas a 80°C, se efectúa el procesamiento mediante
20 filtración de la mezcla de reacción sobre Hyflo, y la evaporación del solvente. El residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto crudo se purifica y se separa mediante cromatografía por evaporación (hexano-
25 acetato de etilo, 1:2). La proporción del isómero cis a trans

es de aproximadamente 70:30 (mediante HPLC, Grad25).

cis: HPLC analítica: $t_R = 12.27$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 457.0$; RMN (DMSO- d_6): 8.12/s (1H), 7.3-7.5/varias m (6H), 7.07/"d" (1H); 6.96/s (1H); 6.91/"d" (1H); 5.5-6.1/b (NH_2); 5.15/s (2H); 4.81/m (1H); 3.67/s (3H); 3.49/q (2H); 3.03/m (1H); 2.62/m (4H); 1.08/t (3H).

trans: HPLC analítica: $t_R = 12.65$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 457.0$; RMN (DMSO- d_6): 8.37/s (1H); 7.3-7.5/varias m (6H), 7.11/"d" (1H); 6.97/s (1H); 6.93/"d" (1H); 5.15/s (2H); 5.11/m (1H); 3.70/s (3H); 3.3-3.5/m (3H); 2.72/m (2H); 2.62/q (2H); 1.06/t (3H); NH_2 no visible.

Ejemplo 124: cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol

En analogía al Ejemplo 105, 0.73 gramos (1.56 milimoles) de metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico del Ejemplo 123, se reducen con 69 miligramos (1.73 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Tiempo de reacción: 18 horas a 0-5°C. HPLC analítica: $t_R = 11.15$ minutos (Grad 1); ES-MS: $m/e_0 = 429.1$; NMR (DMSO- d_6): 8.10/s (1H); 7.3-7.5/varias m (6H), 7.04/"d" (1H); 6.93/s (1H); 6.90/"d" (1H); 5.4-6.0/b (NH_2); 5.15/s (2H); 4.75/m (1H); 4.63/"t" (OH); 3.60/t (2H); 3.03q (2H); 2.61/q (2H); 2.14/q (2H); 2.24/m (1H); 1.07/t (3H).

Ejemplo 125: trans-(3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-

etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil)-metanol

En analogía al Ejemplo 105, 0.49 gramos (1.09 milimoles) de metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-

5 ciclobutancarboxílico del Ejemplo 123, se reducen con 46 miligramos (1.18 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Tiempo de reacción: 17 horas a 0-5°C. HPLC analítica: t_R = 10.91 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o = 429.1; RMN (DMSO- d_6): 8.13/s (1H); 7.3-7.6/varias m (6H), 7.06/"d" 10 (1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d" (1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.15/s (2H); 4.93/m (1H); 4.68/"t" (OH); 3.60/m (2H); ca. 3.3-3.4/m (2H); 2.95/q (2H); 2.20/m (2H); 2.24/m (1H) ; 1.05/t (3H).

Ejemplo 126: cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-7-(3-
pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
15 4-ilamina

El compuesto del título se prepara en una reacción de un recipiente, en analogía al Ejemplo 116, empezando a partir de 0.2 gramos (0.46 milimoles) de cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
20 ciclobutil)-metanol del Ejemplo 124, y 0.18 gramos (0.92 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 2 mililitros de piridina seca, seguidos por 2 mililitros de pirrolidina. La reacción se controla mediante cromatografía de capa delgada. HPLC analítica: t_R = 9.61 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e_o =
25 482.0; RMN (DMSO- d_6 ; no se reportan todas las señales):

8.12/s (1H); 6.9-7.5/varias m (6H), 7.05/"d" (1H); 6.95/s (1H); 6.92/"d" (1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.15/s (2H); 4.72/m (1); 2.62/q (2H); 1.06/t (3H).

Ejemplo 127: cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 116, a partir de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol del Ejemplo 124, cloruro de p-toluensulfonilo, y N-metilpiperazina. HPLC analítica-MS: t_R = 1.40 minutos (Grad 1); ES-MS: m/e₀ = 511.45.

Ejemplo 128: cis-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-6-etil-5-{3-[(Z)-2-et-(E)-iliden-hexa-3,5-dieniloxi]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 116, a partir de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol del Ejemplo 124, cloruro de p-toluensulfonilo, y trimetilimina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica-MS: t_R = 1.51 minutos; ES-MS: m/e₀ = 468.45.

Ejemplo 129: cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-4-ol

El compuesto del título se prepara en analogía al

Ejemplo 116, a partir de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol del Ejemplo 124, cloruro de p-toluensulfonilo, y 4-hidroxipiperidina (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica-MS: $t_R = 1.49$ minutos; ES-MS: $m/e_0 = 512.48$.

Ejemplo 130: cis-((R)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-pirrolidin-2-il)-metanol

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 116, a partir de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol del Ejemplo 124, cloruro de p-toluensulfonilo, y D-prolinol (Fluka, Buchs, Suiza). HPLC analítica-MS: $t_R = 1.48$ minutos; ES-MS: $m/e_0 = 512.48$.

Ejemplo 131: cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-7-{3-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-ciclobutil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 116, a partir de cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol del Ejemplo 124, cloruro de p-toluensulfonilo, y tetrahidropiran-4-ilamina (ver el Ejemplo 111). HPLC analítica-MS: $t_R = 1.50$ minutos; ES-MS: $m/e_0 = 512.49$.

Ejemplo 132: Prueba de actividad contra la autofosforilación de IGF-IR inducida por IGF-I, utilizando la

prueba "ELISA de Captura" celular.

La prueba "ELISA de Captura" celular se lleva a cabo como se describió anteriormente. En seguida se dan los valores IC₅₀ para algunos de los compuestos de la presente invención:

Compuesto del Ejemplo		IC ₅₀ (μM)
10	1	0.062
	2	0.03
	9	0.042
	10	0.07
	14	0.03
	22	0.08
	23	0.031
	24	0.095
	26	0.055
	27	0.05
15	28	0.05
	31	0.03
	49	0.04
	50	0.011
	51	0.03
20	57	0.018
	70	0.05
	75	0.05
	77	0.05
25		

	81	0.08
	83	0.052
	88	0.057
	90	0.09
5	95	0.08
	96	0.05
	98	0.04
	102	0.06
	109	0.15
10	110	0.14
	112	0.09
	116	0.15
	117	0.13

15 **Ejemplo 133:** Tabletetas

Se preparan tabletetas que comprende 50 miligramos de ingrediente activo, por ejemplo uno de los compuestos de la fórmula I descritos en los Ejemplos 1 a 131, y que tienen la siguiente composición, de la manera acostumbrada:

20

Composición

	Ingrediente activo	50 mg
	Almidón de trigo	150 mg
	Lactosa	125 mg
25	Acido silícico coloidal	12.5 mg

Talco	22.5 mg
Estearato de magnesio	2.5 mg
Total:	362.5 mg

5 **Preparación:** El ingrediente activo se mezcla con una
porción del almidón de trigo, con la lactosa, y el ácido
silícico coloidal, y la mezcla se fuerza a través de un
tamiz. Se hace una porción adicional del almidón de trigo en
una pasta, con un baño de agua, con cinco veces la cantidad
10 de agua, y la mezcla en polvo se amasa con la pasta hasta que
se obtiene una masa ligeramente plástica.

La masa plástica se comprime a través de un tamiz
de un tamaño de malla de aproximadamente 3 milímetros, y se
seca, y los gránulos secos resultantes se fuerzan nuevamente
15 a través de un tamiz. Luego se mezcla el resto del almidón de
trigo, el talco, y el estearato de magnesio, y la mezcla se
comprime para formar tabletas que pesan 145 miligramos, y que
tienen una muesca para partirse.

Ejemplo 134: Cápsulas Blandas

20 Se preparan de la manera acostumbrada, 5,000
cápsulas de gelatina blanda que comprenden cada una 50
miligramos de ingrediente activo, por ejemplo uno de los
compuestos de la fórmula I descritos en los Ejemplos 1 a 131:

Composición

25 Ingrediente activo	250 gramos
--------------------------	------------

2 litros

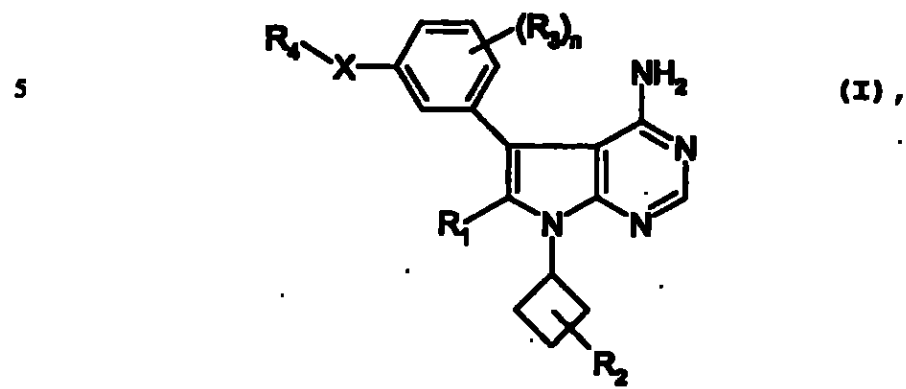
3

15

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



en donde:

n es de 0 a 4,

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o sustituido, o halógeno,

15 R₂ es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, amino insustituido, mono- ó di-sustituido, o por un radical heterocíclico; un radical R₅-(C=Y)-Z-, en donde R₅ es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó di-sustituido, un radical heterocíclico, o hidroxilo libre
20 o eterificado, Y es oxígeno, azufre o imino, y Z no está presente, o es alquilo inferior o aminoalquilo inferior; o un radical de R₆-sulfonilamino-alquilo inferior, en donde R₆ es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente
25 sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior o nitro,

con la condición de que R_2 no es carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, o alquilo inferior sustituido por hidroxilo, si n es 0, R_1 es hidrógeno, R_4 es bencilo, y X es -O-,

5 R_3 es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, amino o halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo inferior, alcanóilo inferior, alcanoiloxilo inferior, amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, alcanoilamino inferior, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, o halógeno, en donde
10 los sustituyentes R_3 se pueden seleccionar independientemente unos de otros si $n > 1$,

R_4 es un radical $R_7-CR_8(R_9)-$, en donde R_7 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo o piridilo, estando estos sustituyentes R_7
15 opcionalmente sustituidos por uno o más radicales seleccionados a partir de alquilo inferior y halógeno, y R_8 y R_9 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
20 o una sal del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula .I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

n es de 0 a 4,
25 R_1 es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o

sustituido, o halógeno,

R_2 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, amino insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico; un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, un radical heterocíclico, o hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, azufre o imino, y Z no está presente, o es alquilo inferior ó aminoalquilo inferior; o un radical R_6 -sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R_6 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior o nitro, con la condición de que R_2 no es carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, o alquilo inferior sustituido por hidroxilo, si n es 0, R_1 es hidrógeno, R_4 es bencilo, y X es -O-,

R_3 es alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde los sustituyentes R_3 pueden seleccionarse independientemente uno del otro si $n > 1$,

R_4 es un radical $R_7-CR_8(R_9)-$, en donde R_7 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, piridilo, ó fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior y halógeno, y R_8 y R_9 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
5 reivindicación 1, en donde:

n es 0,

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o
sustituido, o halógeno,

R₂ es alquilo inferior sustituido por amino
10 insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical
heterocíclico; un radical R₃-(C=Y)-Z-, en donde R₃ es alquilo
inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono-
ó disustituido, un radical heterocíclico, o si Z está
presente también es hidroxilo libre o eterificado, Y es
15 oxígeno, azufre, o imino, y Z no está presente, o es alquilo
inferior ó aminoalquilo inferior; o un radical R₄-
sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R₄ es alquilo
inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono-
ó disustituido, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo
20 inferior, alcoxilo inferior o nitro,

R₄ es bencilo, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal del mismo.

25 4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la

reivindicación 3, en donde:

n es 0,

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o sustituido, o halógeno,

5 R₂ es alquilo inferior sustituido por un radical heterocíclico sustituido; un radical R₅-(C=Y)-Z-, en donde R₅ es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, un radical heterocíclico, o si Z está presente también es hidroxilo libre o
10 eterificado, Y es oxígeno, azufre, o imino, y Z no está presente, o es alquilo inferior ó aminoalquilo inferior, con la condición de que Z no está presente o es alquilo inferior si R₅ es alquilo inferior, y Z es alquilo inferior o aminoalquilo inferior si R₅ es amino mono- ó disustituido o
15 un radical heterocíclico; o un radical R₆-sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R₆ es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, o nitro,

20 R₄ es bencilo, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
25 reivindicación 2, en donde:

n es 0,

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o sustituido, o halógeno,

R₂ es alquilo inferior sustituido por amino, N-
5 alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, o por
un radical heterocíclico insustituido; o un radical R₃-(C=Y)-
Z-, en donde R₃ es alquilo inferior, amino mono- ó
disustituido, o un radical heterocíclico, Y es oxígeno,
azufre, o imino, y Z aminoalquilo inferior si R₃ es alquilo
10 inferior insustituido, y no está presente si R₃ es un radical
heterocíclico o amino mono- ó disustituido,

R₄ es bencilo, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal del mismo.

15

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

n es 0,

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior insustituido o
20 sustituido, o halógeno,

R₂ es alquilo inferior sustituido por amino insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico que tiene de 4 a 8 miembros del anillo, y de 1 a 3 heteroátomos, en donde cuando menos un heteroátomo es
25 nitrógeno, y el enlace del radical heterocíclico con el

alquilo inferior se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo; un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo inferior, amino insustituido, mono- ó disustituido, un radical heterocíclico que tiene de 4 a 8 miembros del anillo, y de 1 a 3 heteroátomos, en donde cuando menos un heteroátomo es nitrógeno, y el enlace del radical heterocíclico se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, alquilo inferior sustituido por este radical heterocíclico o por uno o más radicales seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoílo inferior-amino, N,N-di-alcanoílo inferior-amino, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, alcanoílo inferior, alcanoiloxilo inferior, ciano, nitro, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior, y halógeno, o si Z está presente también es hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, azufre, o imino, y Z no está presente, o es alquilo inferior ó aminoalquilo inferior; o un radical R_6 -sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R_6 es alquilo inferior insustituido o sustituido, amino insustituido, mono- ó disustituido, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior o nitro,

25 R_4 es bencilo, y

X se selecciona a partir de -O-, -NH-, y -S-,
o una sal del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
5 reivindicación 3, en donde:

n es 0,

R₁ es hidrógeno,

R₂ es aminoalquilo inferior, N-alquilo inferior-
aminoalquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-aminoalquilo
10 inferior, morfolinilalquilo inferior, piperidilalquilo
inferior, pirrolidinilalquilo inferior, alquilo inferior-
piperazinilalquilo inferior, adamantanil-aminoalquilo
inferior, hidroxipiperidilalquilo inferior, azepanil-
alquilo inferior, di-alquilo inferior-pirrolidinilalquilo
15 inferior, azetidilalquilo inferior, aminocarbonil-
piperidilalquilo inferior, piridilpiperazinilalquilo
inferior, tiomorfolinilalquilo inferior, di-alquilo
inferior-morfolinilalquilo inferior, aminocarbonil-
pirrolidinilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-
20 piperazinilalquilo inferior, o fenilpiperazinilalquilo
inferior; un radical R₃-(C=Y)-Z-, en donde R₃ es alquilo
inferior, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo
inferior-amino, N-(fenilalquilo inferior)-amino, N-(alquilo
inferior-fenilalquilo inferior)-amino, N-(alcoxilo inferior-
25 fenilalquilo inferior)-amino, N-(morfolinilalquilo

inferior)-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo
inferior-amino, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo,
alquilo inferior-piperazinil, piperidil-alquilo inferior,
morfolinil-alquilo inferior,
5 alquilo inferior-piperazinil-
alquilo inferior, alcóxido inferior, alcóxido inferior-
alcóxido inferior, alcóxido inferior-alquilo inferior,
alcóxido inferior-alcóxido inferior-alquilo inferior, N,N-di-
alquilo inferior-amino-alcóxido inferior, morfolinil-alcóxido
inferior, o
10 alquilo inferior-piperazinil-alcóxido inferior, y
es oxígeno o imino, y Z no está presente o es aminoalquilo
inferior; o un radical R₆-sulfonilaminoalquilo inferior, en
donde R₆ es
alquilo inferior,
alquilo inferior- α -fenilo,
alcóxido inferior-fenilo, nitrofenilo, ó N,N-di-alquilo
inferior-amino,

15 R₄ es bencilo, y
X se selecciona a partir de -O-,
o una sal del mismo.

8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
20 reivindicación 1, en donde:

 n es 0,
 R₁ es hidrógeno,
alquilo inferior, o halógeno,
 R₂ es un radical seleccionado a partir del grupo
que consiste en
hidroxi-alquilo inferior,
carboxilo,
alcóxido
25 inferior-carbonilo,
amino-alquilo inferior,
N-alquilo

inferior-amino-alquilo inferior, (tetrahidropirranil-amino)-
alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo
inferior, N-alquilo inferior-aminocarbonilo, N,N-di-alquilo
inferior-aminocarbonilo, guanidino-alquilo inferior,
5 inferior-sulfonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-
fenil-sulfonilamino-alquilo inferior,
alquilo inferior-fenil-sulfonilamino-alquilo inferior, nitrofenil-sulfonilamino-
alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-sulfonilamino-
alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo
10 inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior-carbonilamino-
alquilo inferior, ureido-alquilo inferior, N-alquilo
inferior-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo
inferior-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-(fenil-
alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-
15 (alquilo inferior-fenil-alquilo inferior)-amino-
carbonilamino-alquilo inferior, N-(alcoxilo inferior-fenil-
alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-
(morfolinil-alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo
inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior-
20 amino-carbonilamino-alquilo inferior,
alquilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, piperidil-alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior,
alquilo inferior-piperazinil-alquilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-
25
alquilo inferior, piperidil-alquilo inferior, pirrolidinil-

alquilo inferior, [(hidroxi-alquilo inferior)-pirrolidinil]-
alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-alquilo
inferior, adamantanil-amino-alquilo inferior, hidroxi-
piperidil-alquilo inferior, azepanil-alquilo inferior, di-
5 alquilo inferior-pirrolidinil-alquilo inferior, azetidil-
alquilo inferior, aminocarbonil-piperidil-alquilo inferior,
piridil-piperazinil-alquilo inferior, tiomorfolinil-alquilo
inferior, di-alquilo inferior-morfolinil-alquilo inferior,
aminocarbonil-pirrolidinil-alquilo inferior, alcoxilo
10 inferior-carbonil-piperazinil-alquilo inferior, fenil-
piperazinil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo
inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-
alcoxilo inferior-alquilo inferior-carbonilamino-alquilo
inferior, pirrolidinil-carbonilamino-alquilo inferior,
15 piperidil-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-
carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-
carbonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-
amino-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior,
morfolinil-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior,
20 y alquilo inferior-piperazinil-alcoxilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, con la condición de que R₂ no
es hidroxialquilo inferior, carboxilo, o alcoxilo inferior-
carbonilo si R₁ es hidrógeno,

R₄ es bencilo, y

25 X es -O-,

o una sal del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

5 n es 0,

 R₁ es hidrógeno,

 R₂ es un radical seleccionado a partir del grupo que consiste en amino-alquilo inferior, N-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, N-alquilo inferior-aminocarbonilo, N,N-di-alquilo inferior-aminocarbonilo, guanidino-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-fenil-sulfonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-fenil-sulfonilamino-alquilo inferior, nitro-fenil-sulfonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-sulfonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, ureido-alquilo inferior, N-alquilo inferior-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-(fenil-alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-(alquilo inferior-fenil-alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-(alcoxilo inferior-fenil-alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo inferior, N-(morfolinil-alquilo inferior)-amino-carbonilamino-alquilo

10
15
20
25

inferior, N,N-di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior-
amino-carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, piperidil-alquilo inferior-
carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior-
5 carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-
alquilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-
alquilo inferior, piperidil-alquilo inferior, pirrolidinil-
alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-alquilo
inferior, adamantanil-amino-alquilo inferior, hidroxii-
10 piperidil-alquilo inferior, azepanil-alquilo inferior, di-
alquilo inferior-pirrolidinil-alquilo inferior, azetidinil-
alquilo inferior, aminocarbonil-piperidil-alquilo inferior,
piridil-piperazinil-alquilo inferior, tiomorfolinil-alquilo
inferior, di-alquilo inferior-morfolinil-alquilo inferior,
15 aminocarbonil-pirrolidinil-alquilo inferior, alcoxilo
inferior-carbonil-piperazinil-alquilo inferior, fenil-
piperazinil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo
inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcoxilo inferior-
alcoxilo inferior-alquilo inferior-carbonilamino-alquilo
20 inferior, pirrolidinil-carbonilamino-alquilo inferior,
piperidil-carbonilamino-alquilo inferior, morfolinil-
carbonilamino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazinil-
carbonilamino-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior-
amino-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior,
25 morfolinil-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior,

y alquilo inferior-piperazinil-alcoxilo inferior-carbonilamino-alquilo inferior,

R₄ es bencilo, y

X es -O-,

5 o una sal del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

10 cis-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

trans-7-(3-aminometil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

15 dimetilamida del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;

dimetilamida del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;

metilamida del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;

20 metilamida del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;

cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-dimetilaminometil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

25 trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-dimetilaminometil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

- cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-metilaminometil-ciclobutil)-
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
- trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-metilaminometil-ciclobutil)-
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
- 5 trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-guanidina;
- cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-guanidina;
- trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
10 d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-metansulfonamida;
- cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-metansulfonamida;
- trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-4-metoxi-
- 15 bencensulfonamida;
- trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-4-metil-bencensulfonamida;
- trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-4-nitro-bencensulfonamida;
- 20 trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido propan-2-
carboxílico;
- trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido
- 25 etansulfónico;

- trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida de N-dimetil-sulfamida;
- cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-amida de N-dimetil-sulfamida;
- metiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;
- metiléster del ácido cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;
- 2-metoxi-etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;
- 2-metoxi-etiléster del ácido cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;
- trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-etil-urea;
- cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-etil-urea;
- trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-propil-urea;
- cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-propil-urea;
- trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-propil-urea;

d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-isopropil-urea;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-isopropil-urea;
trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
5 d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-butil-urea;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-butil-urea;
trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-terbutil-urea;
10 cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-terbutil-urea;
trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-bencil-urea;
trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
15 d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-metil-bencil)-urea;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-metil-bencil)-urea;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(4-metoxi-bencil)-urea;
20 trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-morfolin-4-il-etil)-
urea;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-morfolin-4-il-etil)-
25 urea;

- trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-dimetilamino-etil)-
urea;
- 5 cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(2-dimetilamino-etil)-
urea;
- trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-morfolin-4-il-
propil)-urea;
- 10 cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-morfolin-4-il-
propil)-urea;
- trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-dimetilamino-propil)-
15 urea;
- cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-(3-dimetilamino-propil)-
urea;
- trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
20 d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-urea;
- cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-urea;
- trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-acetamida;
- 25 cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-acetamida;
trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-isobutiramida;
cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
5 d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-isobutiramida;
trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2,2-dimetil-propionamida;
cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2,2-dimetil-propionamida;
10 trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-piperidin-1-il-
acetamida;
cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-piperidin-1-il-
15 acetamida;
trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-morfolin-4-il-acetamida;
cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-morfolin-4-il-acetamida;
20 trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-(4-metil-piperazin-1-
il)-acetamida;
cis-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-(4-metil-piperazin-1-
25 il)-acetamida;

trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-morfolin-4-ilmetil-
ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-piperidin-1-ilmetil-
ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
5 trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-
ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(4-metil-piperazin-1-
ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-7-[3-(adamantan-1-ilaminometil)-ciclobutil]-5-(3-
10 benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-4-ol;
trans-7-(3-azepan-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-
fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
15 trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-
ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-
fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
amida del ácido trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-
20 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-3-
carboxílico;
trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-
ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-tiomorfolin-4-ilmetil-
25 ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

- trans-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
amida del ácido trans-(S)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-
5 pirrolidin-2-carboxílico;
cis-7-(3-azepan-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-4-ol;
10 etiléster del ácido cis-4-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperazin-1-carboxílico;
cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
15 cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-tiomorfolin-4-ilmetil-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
20 amida del ácido cis-(R)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-pirrolidin-2-carboxílico;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-3-carboxílico;
25

trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-etoxi-acetamida;
trans-N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-2-(2-metoxi-etoxi)-
5 acetamida;
trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-metil-urea;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-3-metil-urea;
10 {3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-
il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido trans-pirrolidin-1-
carboxílico;
{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-
il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido trans-piperidín-1-
15 carboxílico;
{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-
il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido trans-morfolín-4-
carboxílico;
trans-3-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
20 d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-1,1-dimetil-urea;
{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-
il]-ciclobutilmetil}-amida del ácido trans-4-metil-piperazin-
1-carboxílico;
trans-3-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
25 d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-1,1-dietil-urea;

2-dietilamino-etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;

2-morfolin-4-il-etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;

2-(4-metil-piperazin-1-il)-etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;

2-dimetilamino-etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;

etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-carbámico;

etiléster del ácido trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperazin-1-carboxílico;

cis-5-(3-benciloxi-fenil)-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

cis-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;
metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;
5 trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol;
metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-
bromo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;
metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-
10 metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;
cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol;
metiléster del ácido cis-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-6-
etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;
15 metiléster del ácido trans-3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-
6-etil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutancarboxílico;
cis-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol;
trans-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-
20 d]pirimidin-7-il]-ciclobutil}-metanol;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 3, seleccionado a partir del grupo que
25 consiste en:

trans-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
5 trans-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-4-ol;
trans-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-{3-[(tetrahidro-píran-
10 4-ilamino)-metil]-ciclobutil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
trans-((R)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-pirrolidin-2-il)-metanol;
trans-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
15 cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
cis-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-benciloxi-fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
cis-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-4-ol;
20 cis-((R)-1-{3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil}-pirrolidin-2-il)-metanol;
cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
25

cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
cis-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-6-etil-5-[3-[(Z)-2-et-(E)-iliden-hexa-3,5-dieniloxi]-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
5 cis-1-[3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil]-piperidin-4-ol;
cis-((R)-1-[3-[4-amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclobutilmetil]-pirrolidin-2-il)-metanol;
10 cis-5-(3-benciloxi-fenil)-6-etil-7-[3-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 13. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

20 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

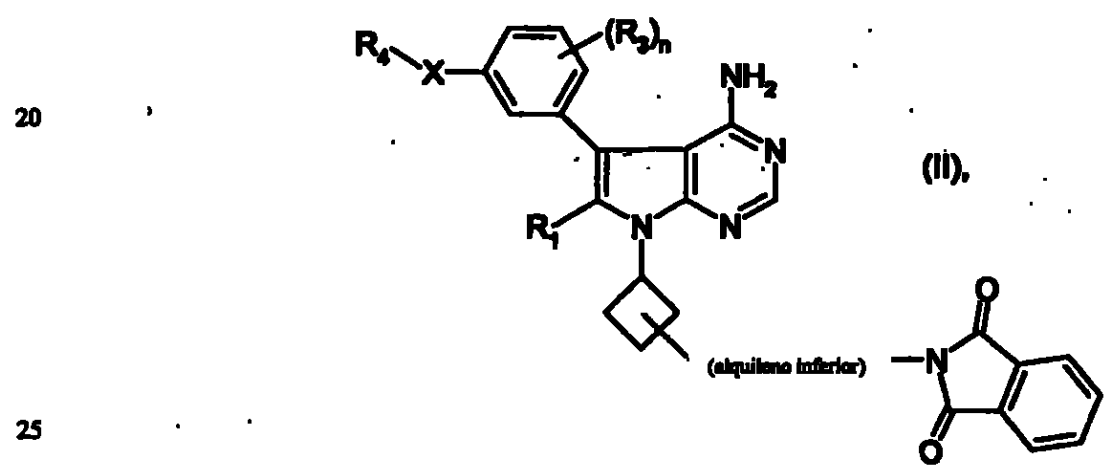
25 15. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la proliferación celular dependiente de IGF-IR.

5 16. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de
10 la cinasa de tirosina de IGF-IR.

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o de una sal de este compuesto, caracterizado porque:

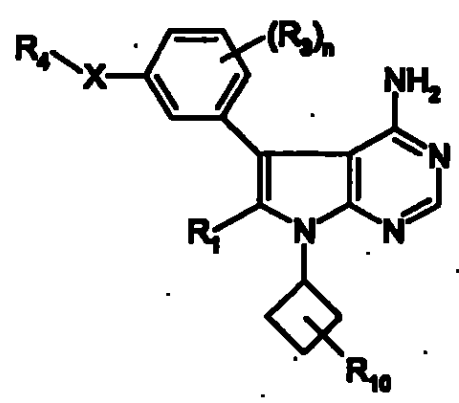
a) con el objeto de preparar un compuesto de la
15 fórmula I, en donde R₂ es alquilo inferior sustituido por amino, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde n , R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, con hidrazina;

b) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es amino insustituido, mono- ó di-sustituido, Y es oxígeno, y Z no está presente o es alquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III:

10



(III),

15

en donde R_{10} es un radical $HO-(C=O)-Z-$, en donde Z no está presente o es alquilo inferior, y n , R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula R_5-H , en donde R_5 es amino insustituido, mono- ó disustituido;

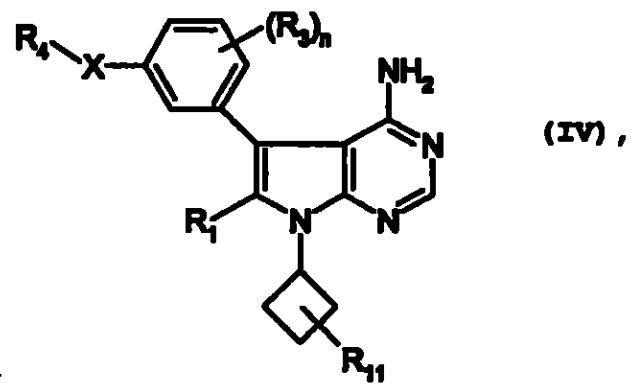
c) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es alquilo inferior sustituido por amino mono- ó disustituido, se hace reaccionar un compuesto

25

de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_3(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es amino mono- ó disustituido, Y es oxígeno, y Z no está presente o es alquilo inferior, con hidruro de litio y aluminio;

5 d) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es alquilo inferior sustituido por amino mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico que contenga cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico con el alquilo
10 inferior se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV:

15



20

en donde R_{11} es alquilo inferior sustituido por 4-metilfenilsulfoniloxilo, y n, R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula $R_{17}-H$, en donde R_{17} es amino mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo
25 de nitrógeno del anillo, en donde el radical heterocíclico

está unido al átomo de hidrógeno de $R_{17}-H$ por medio de un átomo de nitrógeno del anillo;

e) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical R_6 -sulfonilaminoalquilo inferior, en donde R_6 tiene los significados definidos anteriormente bajo la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con haluro de R_6 -sulfonilo;

10 f) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es hidroxilo libre o eterificado, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con un compuesto de la fórmula $R_5-(C=O)-Halógeno$, en donde R_5 es hidroxilo libre o eterificado;

g) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical R_5 , en donde R_5 es amino insustituido o monosustituido, Y es oxígeno o azufre, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con un compuesto de la fórmula $R_{12}-N=C=Y$, en donde Y es oxígeno o azufre, correspondiendo el radical $R_{12}-NH-$ a amino insustituido o monosustituido R_5 ;

25 h) con el objeto de preparar un compuesto de la

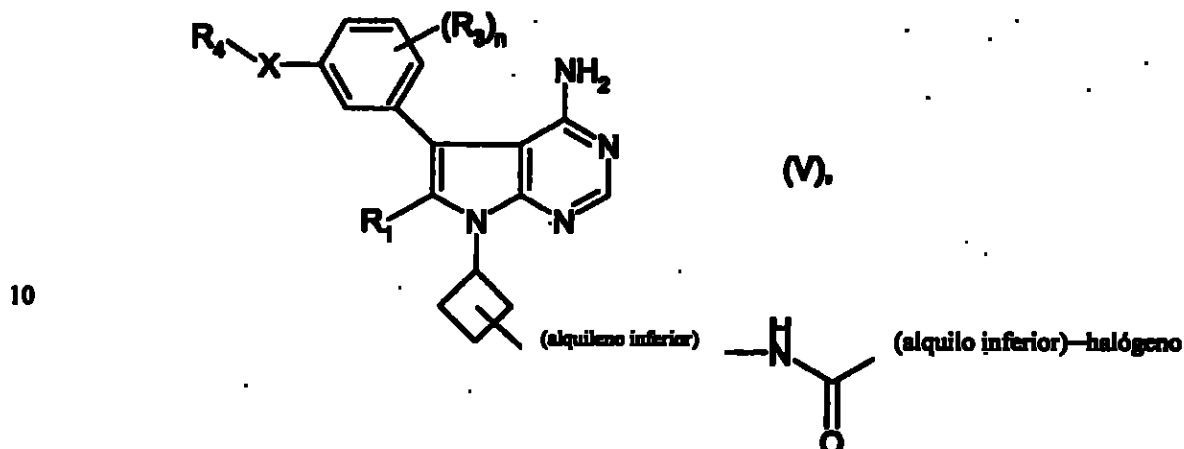
fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es amino insustituido, mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico se
5 presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es imidazol-1-ilo; Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior,
10 con un compuesto de la fórmula R_5-H , en donde R_5 es amino insustituido, mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo;

i) con el objeto de preparar un compuesto de la
15 fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo inferior insustituido o sustituido, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es aminoalquilo inferior, con un compuesto de la fórmula
20 $R_5-(C=O)-\text{Halógeno}$, en donde R_5 es alquilo inferior insustituido o sustituido;

j) con el objeto de preparar un compuesto de la
fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5 es alquilo inferior sustituido por un radical heterocíclico
25 que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo,

en donde el enlace del radical heterocíclico con el alquilo inferior se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, Y es oxígeno, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V:

5



en donde n, R₁, R₃, R₄, y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula R₁₈-H, en donde R₁₈ es un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el radical heterocíclico se une al átomo de hidrógeno de R₁₈-H por medio de un átomo de nitrógeno del anillo;

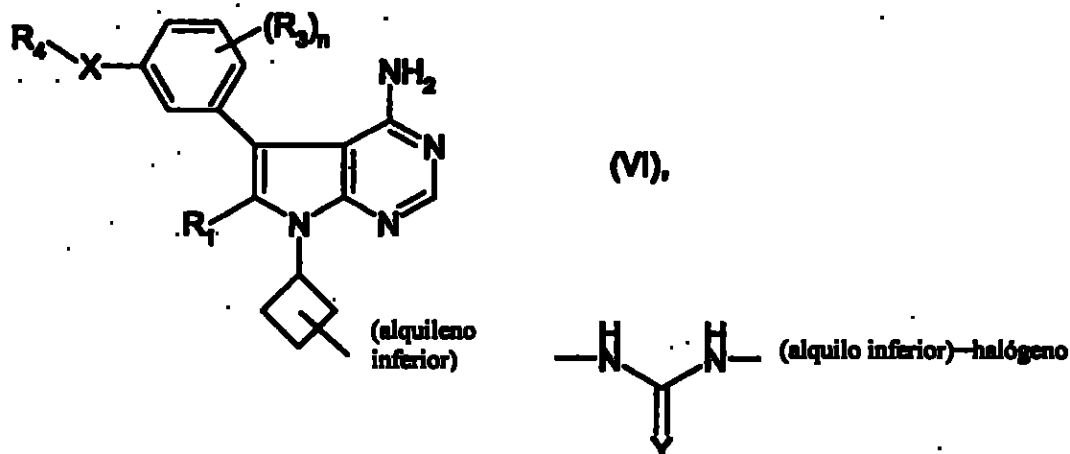
15

20

k) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R₂ es un radical R₅(C=Y)-Z-, en donde R₅ es alquilo inferior-amino, en donde la fracción de alquilo inferior está sustituida por amino insustituido, mono- ó disustituido, o por un radical heterocíclico que contiene

25

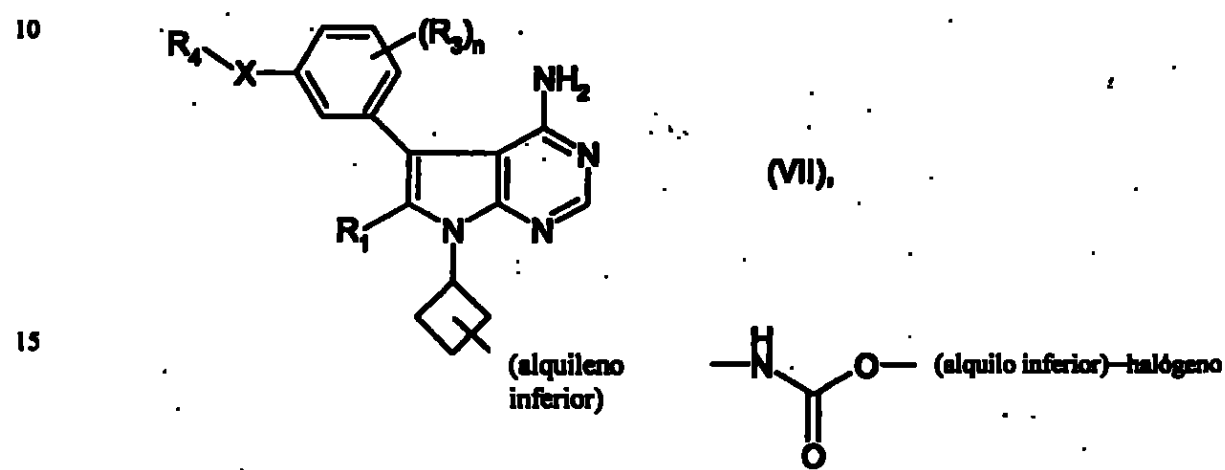
cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el enlace del radical heterocíclico con la fracción de alquilo inferior se presenta por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, Y es oxígeno o azufre, y Z es aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI:



en donde Y es oxígeno o azufre, y n, R₁, R₃, R₄, y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula R₁₃-H, en donde R₁₃ es amino insustituido, mono- ó disustituido, o un radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el radical heterocíclico se une al átomo de hidrógeno de R₁₃-H por medio de un átomo de nitrógeno del anillo;

1) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es un radical $R_5-(C=Y)-Z-$, en donde R_5

es alcoxilo inferior sustituido por amino insustituido, mono-
ó disustituido, o por un radical heterocíclico que contiene
cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo, en donde el
enlace del radical heterocíclico con la fracción de alquilo
inferior del alcoxilo inferior se presenta por medio de un
átomo de nitrógeno del anillo, Y es oxígeno, y Z es
aminoalquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la
fórmula VII:



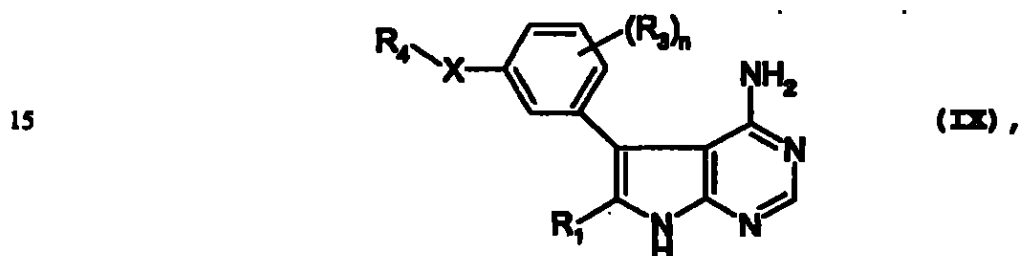
en donde n, R₁, R₃, R₄, y X tienen los significados
definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula R₁₄-H, en
donde R₁₄ es un amino insustituido, mono- ó disustituido, o un
radical heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de
nitrógeno del anillo, en donde el radical heterocíclico se
une al átomo de hidrógeno de R₁₄-H por medio de un átomo de

nitrógeno del anillo;

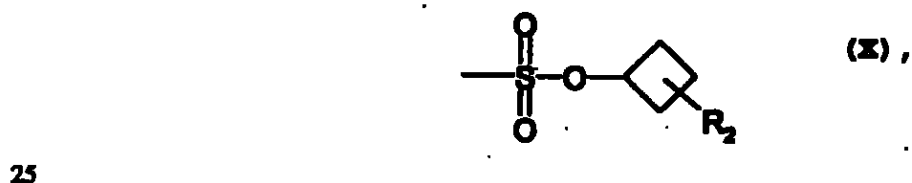
m) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es halógeno, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es hidrógeno, con N-halosuccinimida;

n) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es alquilo inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es halógeno, con tetra(alquilo inferior)estaño;

o) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IX:



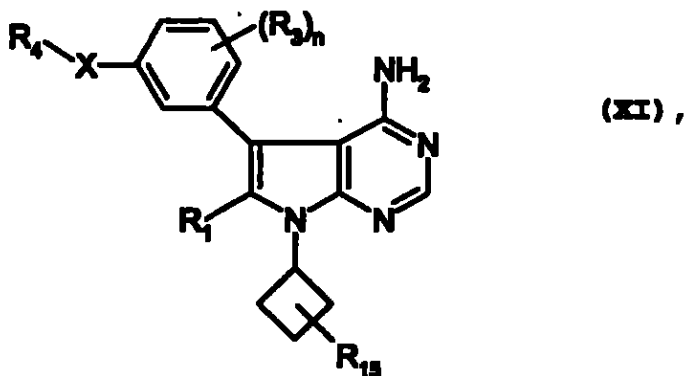
en donde n , R_1 , R_3 , R_4 , y X tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula X:



en donde R_2 tiene los significados definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1;

p) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, en donde hidroxilo está unido a un átomo de carbono primario, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es un radical $R_3-(C=Y)-Z-$, en donde R_3 es hidroxilo eterificado, Y es oxígeno, y Z no está presente o es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, con hidruro de litio y aluminio; ó

q) con el objeto de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, en donde hidroxilo está unido a un átomo de carbono secundario o terciario, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XI:



en donde R_{15} es un radical $R_{16}-(C=O)-Q-$, en donde R_{16}

es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y Q no está presente o es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, con un reactivo de Grignard de la fórmula haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-Mg;

5 en donde los grupos funcionales que estén presentes en los compuestos de partida de los procesos a) a q) y que no se pretenda que tomen parte en la reacción, están presentes en una forma protegida si es necesario, y los grupos protectores que estén presentes se disocian, mediante lo cual, los
10 compuestos de partida también pueden existir en la forma de sales, en el entendido de que esté presente un grupo formador de sal y de que sea posible una reacción en forma de sal;

 y si se desea, un compuesto de la fórmula I así obtenido, se convierte en otro compuesto de la fórmula I, un
15 compuesto libre de la fórmula I se convierte en una sal, una sal obtenida de un compuesto de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula I se separa en los isómeros individuales.

20

25

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 02 / 0 5 2 3 9 ✓
International Application No.13 MAY 2002 ✓ (13. 05. 02)
International Filing DateEUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -31991A

Box No. I TITLE OF INVENTION

4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine derivatives

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG ✓
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H.
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

- ☒ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
ATState (that is, country) of residence:
AT

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CAPRARO, Hans-Georg
Habsburgerstr. 60
4310 Rheinfelden
CH

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

FURET, Pascal
Rue du Riegelsbourg 24
68800 Thann
FR

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

FR

State (that is, country) of residence:

FR

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos
Rennweg 98
4052 Basel
CH

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

ES

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MANLEY, Paul William
Bruggweg 12
4144 Arlesheim
CH

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SE Sweden |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(I) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor-applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "parent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 14 May 2001 ✓ (14.05.01)	0111784.7 ✓	GB ✓		
item (2) 28 February 2002 ✓ (28.02.02)	0204752.0 ✓	GB ✓		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets) : 6
 description (excluding sequence listing part) : 70
 claims : 22
 abstract : 1
 drawings : -

Sub-total number of sheets : 99

sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : -

Total number of sheets : 99

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(II), in right column):

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

- | | | |
|---|---|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | : | 1 |
| 2. ☒ original separate power of attorney | : | 1 |
| 3. ☐ original general power of attorney | : | |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV. 36671 + 37586 | : | 2 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : | |
| 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): | : | 2 |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | : | |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | : | |
| 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) | : | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | : | |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | : | |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column | : | |
| 10. ☒ other (specify): COOP. of General sub-authorisation | : | 1 |

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
 The representative



18.04.2002

GROS, Florent, AV 36671 + 37586

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	13.04.02 (13.05.02)	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092599 A1(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61P 35/00(CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12,
CH-4144 Arlesheim (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/05239

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 13 May 2002 (13.05.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0111764.7 ✓

14 May 2001 (14.05.2001) ✓

GB ✓

0204752.0 ✓

28 February 2002 (28.02.2002) ✓

GB ✓

(81) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). ✓

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CAPRARO, Hans-Georg [CH/CH]; Habsburgerstr. 60, CH-4310 Rheinfelden (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegelbourg, F-68800 Thann (FR). GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos [ES/CH]; Rennweg 98, CH-4052 Basel

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

(54) Title: 4-AMINO-5-PHENYL-7-CYCLOBUTYL-PYRROLO (2,3-D) PYRIMIDINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention relates to new 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives, processes for the preparation thereof, the application thereof in a process for the treatment of the human or animal body, the use thereof-alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds-for the treatment of a disease, especially a proliferative disease, such as a tumour disease, a method for the treatment of such diseases in mammals, especially in humans, and the use of such a compound-alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds-for the preparation of a pharmaceutical composition (medicament) for the treatment especially of a proliferative disease, such as a tumour.

Corporate Intellectual Property

PATENT COOPERATION TREATY

7. Jan. 2003

APPL M/D F/L PS Copy:

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 10 January 2003 (10.01.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4-31991A	
International application No. PCT/EP02/05239	International filing date (day/month/year) 13 May 2002 (13.05.02)

1. The following indications appeared on record concerning:									
☒ the applicant	☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative								
Name and Address NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	<table border="1"> <tr> <td>State of Nationality AT</td> <td>State of Residence AT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Telephone No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Facsimile No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Teleprinter No.</td> </tr> </table>	State of Nationality AT	State of Residence AT	Telephone No.		Facsimile No.		Teleprinter No.	
State of Nationality AT	State of Residence AT								
Telephone No.									
Facsimile No.									
Teleprinter No.									
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:									
☐ the person	☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence								
Name and Address NOVARTIS PHARMA GMBH Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	<table border="1"> <tr> <td>State of Nationality AT</td> <td>State of Residence AT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Telephone No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Facsimile No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Teleprinter No.</td> </tr> </table>	State of Nationality AT	State of Residence AT	Telephone No.		Facsimile No.		Teleprinter No.	
State of Nationality AT	State of Residence AT								
Telephone No.									
Facsimile No.									
Teleprinter No.									
3. Further observations, if necessary:									
4. A copy of this notification has been sent to:									
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned								
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned								
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:								

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Peter WIMMER (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8996
--	---

18.11.2002
4-31991A
Thomas Geschwend

VT
PCT
EP02/05239

(25)
184

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Gros, Florent
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

18. Sep. 2002
(PCT Rule 44.1)

A/PL M/D F/L PG/IS

Region:

Date of mailing
(day/month/year)

18/09/2002

Applicant's or agent's file reference
4-31991A

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/EP 02/ 05239

International filing date
(day/month/year) 13/05/2002

Applicant

NOVARTIS AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sandrine Polenzani

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 18(1)" (see below, under "Statement under Article 18(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31991A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/05239	International filing date (day/month/year) 13/05/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/05/2001
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 02 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

4-AMINO-5-PHENYL-7-CYCLOBUTYL-PYRROLO (2,3-D) PYRIMIDINE DERIVATIVES

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 41525 A (KNOLL AG ;CALDERWOOD DAVID JOHN (GB); JOHNSTON DAVID NORMAN (GB);) 24 September 1998 (1998-09-24) page 63, line 30; page 65, lines 1, 2 page 18, line 17 -page 25, line 3; claims 1-30	1-17
A	WIDLER L ET AL: "7-Alkyl- and 7-Cycloalkyl-5-aryl-pyrrolo'2,3-d!pyrimidi nes-potent inhibitors of the tyrosine kinase c-Src" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 6, 26 March 2001 (2001-03-26), pages 849-852, XP004230947 ISSN: 0960-894X abstract; table 2, compounds 13g, 13i	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents:**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

10 September 2002

Date of mailing of the international search report

18/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/05239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9841525	A	24-09-1998	
		AU 748884 B2	13-06-2002
		AU 6829398 A	12-10-1998
		BG 103785 A	30-06-2000
		BR 9808281 A	16-05-2000
		CN 1259950 T	12-07-2000
		WO 9841525 A1	24-09-1998
		EP 0970084 A1	12-01-2000
		HU 0001507 A2	28-10-2000
		JP 2001516353 T	25-09-2001
		NO 994509 A	17-09-1999
		NZ 337529 A	27-10-2000
		PL 335685 A1	08-05-2000
		SK 125999 A3	16-05-2000
		TR 9902301 T2	21-12-1999
		US 6001839 A	14-12-1999

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below.

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPRA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -31991A	
International application No. PCT/EP 02/05239	International filing date (day/month/year) 13 May 2002 (13.05.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 14. May 2001 (14.05.01)	
Title of invention 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine derivatives			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) CAPRARO, Hans-Georg Habsburgerstr. 60 4310 Rheinfelden CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

FURET, Pascal
Rue du Riegelsbourg 24
68800 Thann
FR

State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
--	--

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos
Rennweg 98
4052 Basel
CH

State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: CH
--	--

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

MANLEY, Paul William
Bruggweg 12
4144 Arlesheim
CH

State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: CH
--	--

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
--	--

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | 1 sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general sub-authorisation |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



15.11.2002

GROS, Florent AV 36671 + 37586

For International Preliminary Examining Authority use only

- Date of actual receipt of DEMAND:
- Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
- ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
 ☐ The applicant has been informed accordingly.
- ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
- ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

22 Mai 2003

IC

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

APPL M/D F/L PS Copy:

PCT

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 20.05.2003

Applicant's or agent's file reference
4-31991A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP02/05239

International filing date (day/month/year)
13.05.2002

Priority date (day/month/year)
14.05.2001

Applicant
NOVARTIS AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the International application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27 (5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Brell, S

Tel. +49 89 2399-7271



TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4-31991A	PARA PROSEGUIR Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/EP02/05239	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 13/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14/05/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D487/04		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.
2. Este INFORME consiste de un total de 5 páginas, incluyendo esta hoja.

X Este Informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este Informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten en un total de 2 hojas.

3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

- X Base del Informe
- Prioridad
- El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- Falta de unidad de invención
- X Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- Ciertos documentos citados
- Ciertos defectos en la solicitud internacional
- Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 18/11/2002	Fecha en que se completó este informe 20.05.2003
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado Schmid, A Teléfono: +49 89 2399 8591

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/05008

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este Informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

2-25, 27-70 Como fueron presentadas originalmente

1,28 Presentadas con la carta de 08.04.2003

REIVINDICACIONES, No.:

1-17 Como fueron presentadas originalmente

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))

☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))

☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita

☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador

☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita

☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador

☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.

☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ El capítulo descriptivo páginas:

☐ Las reivindicaciones Nos.:

☐ Los dibujos hojas:

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/05008

5. ____ Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional.

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

V. Declaración motivada de conformidad con el artículo 35(2) en relación con la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial. Citaciones y explicaciones que suportan dicha opinión.

1. Declaración

Novedad SI: Reivindicaciones 1 - 17

NO: Reivindicaciones

Nivel inventivo SI: Reivindicaciones 1 - 17

NO: Reivindicaciones

Aplicación industrial SI: Reivindicaciones 1 - 17

NO: Reivindicaciones

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/05239

2. Citaciones y explicaciones

Re ítem V

Declaración motivada bajo la Regla 86.2 (a) (II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

(1) El arte previo mas cercano está representado por WO-A-98-41525 el cual revela derivados de pirrolo [2,3-D] pirimidina para ser usados como inhibidores de la proteína tirosina quinasa. Ejemplos específicos y su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas es mencionado en la página 19.

El documento WO-A-98-41525 revela por ejemplo en la reivindicación 24 (cf. Página 63, línea 30 y página 65, líneas 1,2) compuestos similares a los de la presente invención que difieren en el sustituyente en la posición 7 (cf. Grupo cicloalquilo) y el presente sustituyente X (corresponde a A de WO-A-98 41525) siendo CR₆R₆ el cual no es posible en WO-A-98 41525.

Por consiguiente, la presente solicitud de patente es nueva de conformidad con el artículo 33(2) del PCT.

(2) Como los presentes compuestos difieren de WO-A-98-41525 en los dos sustituyentes anteriormente mencionados, y el hecho de que los inhibidores de la proteína tirosina quinasa de la insulina como factor de crecimiento I (IGF-IR) no están revelados ni tampoco sugeridos en WO-A-98-41525, la presente invención tiene nivel inventivo del que habla el artículo 33 (3) del PCT teniendo en cuenta que el solicitante podrá probar los efectos ventajosos de inhibición (cf. Página 68 y 69).

La patentabilidad de los diferentes procesos para la preparación de los presentes compuestos, depende de las reivindicaciones 1-16 las cuales son novedosas e inventivas.

Por lo tanto, la presente materia tiene nivel inventivo de conformidad con el artículo 33(3) del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

198

Applicant's or agent's file reference 4-31991A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP02/05239	International filing date (day/month/year) 13.05.2002	Priority date (day/month/year) 14.05.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D487/04		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 86.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18.11.2002	Date of completion of this report 20.05.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 - 4485	Authorized Officer Schmid, A Telephone No. +49 89 2369-8581 

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/05239

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*):

Description, Pages

2-25,27-70

as originally filed

1,26

filed with the letter of 08.04.2003

Claims, Numbers

1-17

as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/05239**

6. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) The closest prior art, represented by WO-A-98 41525 discloses pyrrolo[2,3-D]pyrimidine derivatives for use as protein tyrosine kinase inhibitors, specific examples and the use in the treatment of proliferative diseases are mentioned on page 19.

WO-A-98 41525 discloses e.g. in claim 24 (cf. page 63, line 30 and page 65, lines 1,2) compounds which are similar to the present ones but differ in the substituent at the 7-position (cf. cycloalkyl group) and the present substituent X (corresponds to A of WO-A-98 41525) being CR_5R_6 which is not possible in WO-A-98 41525.

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 2) Since the present compounds differ from WO-A-98 41525 in the above two substituents and the fact that the use as protein tyrosine kinase inhibitors of the insulin-like growth factor I (IGF-IR) is neither disclosed nor suggested in WO-A-98 41525 an inventive step with regard to Article 33(3) PCT can be acknowledged since the applicant could prove the advantageous inhibition effects (cf. page 68 and 69)

The various processes for the preparation of the present compounds depend in their patentability of present claims 1-16 they are novel and inventive in consequence.

Accordingly, the present subject-matter involves an inventive step in accordance to Article 33(3) PCT.

4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives

The invention relates to new 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives, processes for the preparation thereof, the application thereof in a process for the treatment of the human or animal body, the use thereof – alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds – for the treatment of a disease, especially a proliferative disease, such as a tumour disease, a method for the treatment of such diseases in mammals, especially in humans, and the use of such a compound – alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds – for the preparation of a pharmaceutical composition (medicament) for the treatment especially of a proliferative disease, such as a tumour.

WO 98/41525 published on 24 September 1998 discloses substituted 4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines having therapeutic activity as protein tyrosine kinase inhibitors.

Surprisingly, it has now been found that the compounds of formula I, described below, are potent inhibitors of the tyrosine kinase activity of the insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) and inhibit IGF-IR-dependent cell proliferation. The presence of the substituents, preferably benzyloxy substituents, at position 3 of the phenyl group of the 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine scaffold together with the presence of the substituent R_2 as defined herein below is crucial for the efficacy and/or the specificity of the compounds of the present invention as IGF-IR tyrosine kinase inhibitors and their potential and/or selectivity to inhibit IGF-IR-dependent cell proliferation.

The compounds of formula I permit, for example, an unexpected new therapeutic approach, especially for diseases in the treatment of which, and also for the prevention of which, an inhibition of the IGF-IR tyrosine kinase and/or of the IGF-IR-dependent cell proliferation shows beneficial effects. Such diseases include proliferative diseases, such as tumours, like for example breast, renal, prostate, colorectal, thyroid, ovarian, pancreas, neuronal, lung, uterine and gastro-intestinal tumours as well as osteosarcomas and melanomas.

The invention relates to compounds of formula I

- 26 -

Regarding process l):

The reaction between a compound of formula VII and a compound of the formula R_4-H preferably takes place in a suitable inert solvent, such as for example acetonitrile, preferably at the reflux temperature of the solvent employed. In a compound of formula VII, Halogen is preferably bromine.

Regarding process m):

The reaction between a compound of formula I, in which R_1 is hydrogen, and N-halosuccinimide, preferably takes place in a suitable inert solvent, such as for example N,N-dimethylformamide, and in an inert, for example an argon, atmosphere, preferably at RT in the dark. N-halosuccinimide is preferably N-bromosuccinimide.

Regarding process n):

The reaction between a compound of formula I, in which R_1 is halogen, and tetra(lower alkyl)tin, preferably takes place in the presence of tetrakis(triphenyl)phosphine palladium, in a suitable inert solvent, such as for example N,N-dimethylformamide, and in an inert, for example an argon, atmosphere, preferably at elevated temperature such as around 100 °C.

Regarding process o):

The reaction between a compound of formula IX and a compound of formula X preferably takes place in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate, and in the presence of 18-crown-6 ether, in a suitable inert solvent, such as for example N,N-dimethylformamide, preferably at elevated temperature such as around 80 °C.

Regarding process p):

The reaction between a compound of formula I, in which R_2 is a radical $R_3-(C=Y)-Z$ wherein R_3 is etherified hydroxy, Y is oxygen and Z is not present or C_1-C_6 alkyl, and lithium aluminumhydride, preferably takes place in a suitable inert solvent, such as for example THF, preferably at around 0 °C.

Regarding process q):

The reaction between a compound of formula XI and a Grignard reagent of the formula C_1-C_6 alkyl-Mg-halide is carried out under conditions known in the art, for example at RT and using diethylether as the solvent.

AMENDED SHEET

4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives

The invention relates to new 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives, processes for the preparation thereof, the application thereof in a process for the treatment of the human or animal body, the use thereof – alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds – for the treatment of a disease, especially a proliferative disease, such as a tumour disease, a method for the treatment of such diseases in mammals, especially in humans, and the use of such a compound – alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds – for the preparation of a pharmaceutical composition (medicament) for the treatment especially of a proliferative disease, such as a tumour.

WO 98/41525 published on 24 September 1998 discloses substituted 4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines having therapeutic activity as protein tyrosine kinase inhibitors.

Surprisingly, it has now been found that the compounds of formula I, described below, are potent inhibitors of the tyrosine kinase activity of the Insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) and inhibit IGF-IR-dependent cell proliferation. The presence of the substituents, preferably benzyloxy substituents, at position 3 of the phenyl group of the 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine scaffold together with the presence of the substituent R_2 as defined herein below is crucial for the efficacy and/or the specificity of the compounds of the present invention as IGF-IR tyrosine kinase inhibitors and their potential and/or selectivity to inhibit IGF-IR-dependent cell proliferation.

The compounds of formula I permit, for example, an unexpected new therapeutic approach, especially for diseases in the treatment of which, and also for the prevention of which, an inhibition of the IGF-IR tyrosine kinase and/or of the IGF-IR-dependent cell proliferation shows beneficial effects. Such diseases include proliferative diseases, such as tumours, like for example breast, renal, prostate, colorectal, thyroid, ovarian, pancreas, neuronal, lung, uterine and gastro-intestinal tumours as well as osteosarcomas and melanomas.

The invention relates to compounds of formula I

- 26 -

Regarding process l):

The reaction between a compound of formula VII and a compound of the formula R_1-H preferably takes place in a suitable inert solvent, such as for example acetonitrile, preferably at the reflux temperature of the solvent employed. In a compound of formula VII, Halogen is preferably bromine.

Regarding process m):

The reaction between a compound of formula I, in which R_1 is hydrogen, and N-halosuccinimide, preferably takes place in a suitable inert solvent, such as for example N,N-dimethylformamide, and in an inert, for example an argon, atmosphere, preferably at RT in the dark. N-halosuccinimide is preferably N-bromosuccinimide.

Regarding process n):

The reaction between a compound of formula I, in which R_1 is halogen, and tetra(lower alkyl) tin, preferably takes place in the presence of tetrakis(triphenylphosphin) palladium, in a suitable inert solvent, such as for example N,N-dimethylformamide, and in an inert, for example an argon, atmosphere, preferably at elevated temperature such as around 100 °C.

Regarding process o):

The reaction between a compound of formula IX and a compound of formula X preferably takes place in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate, and in the presence of 18-crown-6 ether, in a suitable inert solvent, such as for example N,N-dimethylformamide, preferably at elevated temperature such as around 80 °C.

Regarding process p):

The reaction between a compound of formula I, in which R_2 is a radical $R_5-(C=Y)-Z-$ wherein R_5 is etherified hydroxy, Y is oxygen and Z is not present or C_1-C_6 alkyl, and lithium aluminumhydride, preferably takes place in a suitable inert solvent, such as for example THF, preferably at around 0 °C.

Regarding process q):

The reaction between a compound of formula XI and a Grignard reagent of the formula C_1-C_6 alkyl-Mg-halide is carried out under conditions known in the art, for example at RT and using diethylether as the solvent.

A: GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basilea Suiza		PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
		Fecha de Envío (día/mes/año) 16.01.2003	
		RESPUESTA VENCE dentro de 3 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente 4-31991A	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05239	13/05/2002	14/05/2001	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D487/04			
Solicitante NOVARTIS AG et al.			

1. Esta opinión escrita es la primera expedida por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I. X Base de la opinión
- II. Prioridad
- III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. Falta de unidad de invención
- V. X Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. Ciertas observaciones en la solicitud internacional

3. El solicitante está invitado a darle respuesta a esta opinión

Cuándo? Ver el tiempo límite indicado anteriormente. El solicitante podrá solicitar una prórroga antes del vencimiento de este término, ver regla 66.2 (d)

Cómo? Al suministrar una respuesta escrita, acompañada cuando sea apropiado de modificaciones de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.

Adicionalmente: Para una oportunidad adicional para someter modificaciones ver regla 66.4
 Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos ver regla 66.4b1
 Para una comunicación informal con el examinador, ver regla 66.6

Si no se presenta una respuesta, el informe del examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.

4. La fecha final para la cual el informe del examen preliminar internacional debe ser establecido conforme a la regla 66.2 es: 14/09/2003.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 -4465	Oficial Autorizado/ Examinador Schmid, A Oficial de formalidades (incluyendo prórrogas de términos) Ulrico, J Teléfono: +4 89 2399 8048
--	---

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este Informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-70 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-17 Como fueron presentadas originalmente

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta Autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

- ☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))
- ☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

- ☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita
- ☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador
- ☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.
- ☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ El capítulo descriptivo páginas:
- ☐ Las reivindicaciones Nos.:
- ☐ Los dibujos hojas:

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este informe.)

5. Observaciones adicionales, si necesarias:

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones
Nivel inventivo	SI:	Reivindicaciones (1-17)
	NO:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

VER HOJA ANEXA

Referencia Punto V

Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

(1) El arte previo mas cercano está representado por WO-A-98-41525 el cual revela derivados de pirrolo [2,3-D] pirimidina para ser usados como inhibidores de la proteína tirosina quinasa. El documento WO-A-98-41525 revela por ejemplo en la reivindicación 24 (cf. Página 63, línea 30 y página 65, líneas 1,2) compuestos similares pero no idénticos a los de la presente invención. Especialmente, en la página 65 línea 2 se revela un compuesto el cual difiere solamente en un residuo ciclopentil en vez de un grupo ciclobutil de acuerdo con los presentes compuestos.

Por consiguiente, la presente solicitud de patente es nueva de conformidad con el artículo 33(2) del PCT.

(2) Sin embargo, la diferencia estructural entre WO-A-98 41525 y los presentes compuestos es tan parcialmente pequeña que una persona versada en la materia que buscara alternativos inhibidores de la proteína tirosina quinasa muy seguramente trataría de reemplazar el residuo de ciclopentil por un grupo homólogo. En este contexto debe notarse que R₁ siendo un cicloalquilo esta generalmente revelado en WO-A-98 41525.

Los diferentes procesos para la preparación de los presentes compuestos, se encuentran en principio revelados en WO-A-98 41525 página 20, línea 11-página 25, línea 3 o son evidentes para un técnico experto en la síntesis orgánica.

Por lo tanto, la presente materia no tiene nivel inventivo de conformidad con el artículo 33(3) del PCT, ya que el solicitante no ha probado un efecto superior sobre la materia revelada en el citado arte previo.

(3) WO-A-98 41525 tiene que ser citada en la solicitud de conformidad con la regla 5(1)(a)(II) PCT.

Formato PCT/Hoja separada/408 (hoja 1) (EPO-Abril 1997)

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

20. Jan. 2003

IC

From
INTE

18.04.2003

4-31991A

Thomas Gschwend

VT

PCT

EP02/05239

APPL.

M/D

F/L

PS

Copy:

PCT

210

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing
(day/month/year)

18.01.2003

Applicant's or agent's file reference

4-31991A

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP02/05239

International filing date (day/month/year)

13/05/2002

Priority date (day/month/year)

14/05/2001

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

C07D487/04

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 14/09/2003.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer / Examiner

Schmid, A

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Ullrich, J
Telephone No. +49 89 2399 8048



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP02/05239

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the International application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-70 as originally filed

Claims, No.:

1-17 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Claims		
Inventive step (IS)	Claims	1-17	
Industrial applicability (IA)	Claims		

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) The closest prior art, represented by WO-A-98 41525 discloses pyrrolo[2,3-D]pyrimidine derivatives for use as tyrosine kinase inhibitors. WO-A-98 41525 discloses in claim 24 (cf. page 63, line 30 and page 65, lines 1,2) compounds which are very similar but not identical to the present ones. Especially page 65, line 2 discloses a compound which differs only in a cyclopentyl residue instead of a cyclobutyl group according to the present compounds.



Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 2) However, the structural difference between WO-A-98 41525 and the present compounds is partly so small (cf. above) that a skilled person looking for alternative tyrosine kinase inhibitors would surely try to replace the cyclopentyl residue by a homolog group. In this context it has to be noted that R₁ being a cycloalkyl is already generally disclosed in WO-A-98 41525.

The various processes for the preparation of the present compounds are either in principle disclosed in WO-A-98 41525. page 20, line 11-page 25, line 3 or self-evident for technician skilled in organic synthesis.

Accordingly, the present subject-matter does not involve an inventive step in accordance to Article 33(3) PCT since the applicant has not proved any superior effect over the closest prior art.

- 3) WO-A-98 41525 has to be cited in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT.



Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32
To: 004989 2399 4465

Total pages: 6

April 8, 2003

Your Ref:

Our Ref:
TG

International application No. PCT/EP02/05239 – Our Case 4-31991A

Ladies and Gentlemen

Thank you for the written opinion according to PCT Rule 66 dated January 16, 2003.

We herewith would like to present the following arguments:

Novelty:

Novelty of the claims of the present application has been acknowledged by the Examiner.

Inventive Step:

With regard to inventive step, the Examiner stated that the structural differences between the compounds disclosed in WO-A-98 41525 and the present compounds is partly so small that a skilled person looking for alternative tyrosine kinase inhibitors would surely try to replace the cyclopentyl residue by a homolog group.

The Applicant herewith respectfully disagrees with this view. First of all, it is well-known in the art that there is no such thing as a 'general tyrosine kinase inhibitor'. It is currently believed that there are up to 500 different kinases of which about 90 are tyrosine kinases. Even though the tyrosine kinase domains of this large number of different tyrosine kinases exhibit homologies among each other, it is a well-known fact that the binding and inhibitory activity of a compound varies to a great extent among different tyrosine kinases and in a manner which is barely predictable. The type and activation status of the tyrosine kinase inhibited, the binding mode and the extent of inhibition are thereby highly relevant with regard to the therapeutic utility of a compound since different tyrosine kinases are associated with different diseases.

WO-A-98 41525 mentions on page 19, 1st paragraph, that 'compounds of formula I which inhibit the kinase activity of c-kit, c-fms, EGFr, BCR, Abl, PDGFr, KDR/Flk-1, Flt-1, tie-1, tie-2 and other receptors may be of value in the treatment of benign and neoplastic proliferative diseases'. However, WO-A-98 41525 neither teaches which of the disclosed compounds of formula I inhibit the kinases listed in the above cited passage, nor does it teach that the disclosed compounds of formula I inhibit the Insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR).

Moreover, the compounds claimed in the present application differ from the compounds disclosed in WO-A-98 41525 in that according to the present claims, the cyclobutyl residue at position 7 of the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine scaffold has to carry a substituent and this substituent cannot be a radical OR_A as defined in WO-A-98 41525 (see e.g. claim 1 on page 57). Further, R₄ of the present

215

application and the corresponding R₁ radical of WO-A-98 41525 also differ, namely by the presence of the group -CR₂(R₉)- in the compounds claimed in the present application. Due to the above, it is evident that WO-A-98 41525 does by no means teach the person skilled in the art to modify the compounds disclosed therein in order to end up with the potent IGF-IR tyrosine kinase inhibitors as claimed in the present application. It is further also evident that it is not necessary to prove any superior effect of the present compounds over WO-A-98 41525 since the problem to be solved is not to provide alternative tyrosine kinase inhibitors to those disclosed in WO-A-98 41525 but to provide compounds that are IGF-IR tyrosine kinase inhibitors. Since WO-A-98 41525 provides no solution to this problem, the subject matter claimed in the present application involves an inventive step.

In view of the aforesaid, it is therefore respectfully requested that the Examiner reconsider the objection under Art. 33(3) PCT and withdraw it.

Finally, as regards the Examiner's request to cite WO-A-98 41525 in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT, please find enclosed amended retyped page 1 which is to replace the corresponding page now on file.

Further, the following voluntary amendment was made on page 26, first line under 'Regarding process n)': replacement of 'lower alkyl' by 'halogen' in order to correct this obvious mistake (see also definition of process n) on page 22, third paragraph).

The amendments are also evident from the enclosed draft pages 1 and 26 containing the amendments in handwriting.

Yours very truly
In the name of Novartis AG



Dr. Volker Buss
Professional Representative, GA No. 36671

Enclosed:

- Amended retyped replacement pages 1 and 26
- Draft pages 1 and 26 containing the handwritten amendments

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	(X)
- Descripción de la invención.		()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.		()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:

Edgar Navarro
01-12-2003

Fecha:

217

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092599 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61P 35/00

(CH) MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12,
CH-4144 Arlesheim (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/05239

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 13 May 2002 (13.05.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0111764.7
0204752.0

14 May 2001 (14.05.2001)
28 February 2002 (28.02.2002)

GB
GB

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(86) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brünner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CAPRARO, Hans-Georg [CH/CH]; Habburgerstr. 60, CH-4310 Rheinfelden (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegelebourg, F-68800 Thann (FR). GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos [ES/CH]; Remweg 98, CH-4052 Basel

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

WO 02/092599 A1

(54) Title: 4-AMINO-5-PHENYL-7-CYCLOBUTYL-PYRROLO (2,3-D) PYRIMIDINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention relates to new 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives, processes for the preparation thereof, the application thereof in a process for the treatment of the human or animal body, the use thereof-alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds-for the treatment of a disease, especially a proliferative disease, such as a tumour disease, a method for the treatment of such diseases in mammals, especially in humans, and the use of such a compound-alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds-for the preparation of a pharmaceutical composition (medicament) for the treatment especially of a proliferative disease, such as a tumour.

218

EXPEDIENTE 03-105541

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO.

SISTEMA DE REGISTRO.

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398

Fecha : 16/04/1997

Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

País : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

secncia	Codigo	Ctrl	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE JIMENA



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

Oficio N° 11399

ASUNTO:	Radicación N°	03-105541
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/05239
	Fecha inicio fase nacional	14/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

26 DIC. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.