

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-102097- -7	FECHA: 2013-11-20 15:39:30
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto: Radicación: 11-102097- -7
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 21612
 Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2010/051556				
Fecha de Presentación Internacional	09/02/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 11-102097-00000-0000	11/Agosto/2011
Reivindicaciones:	Radicado No. 11-102097-00006 -0000	10/Abril/2013
Prioridad	EP09360013.8	13/Febrero/2009

2. Análisis de la prioridad.

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

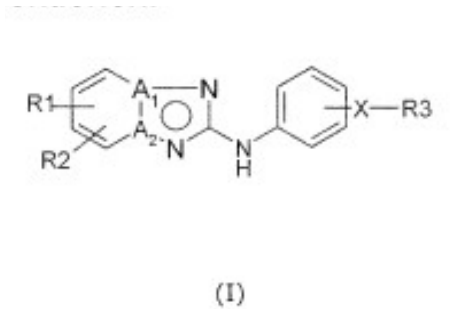
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 del capítulo reivindicatorio (Fls. 9 -15).

Título de la solicitud: “[1,2,4] Triazolo [1,5-A] piridinas como inhibidores de cinasa”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos oftálmicos, que involucran desregularización de la tirosina cinasa, tal trastorno asociado con la permeabilidad vascular incrementada o angiogenia.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/04; A62K31/437; A61P27/02

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22PCT)

El capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso porque la definición de la invención en término de sustituyentes “alquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, que corresponden a genero funcionales que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Esto debido a que no especifican el número de átomos de carbono, que los conforman, motivo por el cual se obtienen un sin número de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es conciso, porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se hayan obtenido los compuestos tal como se encuentran allí definidos. Se encuentran que los compuestos obtenidos corresponden a los que comprenden preferiblemente los siguientes sustituyentes.

Radical o Sustituyente	Realización preferida
R1	Ph -
R9 y r10	Cl o OH
R2	H
X	-O-, -SO2-, -CHOH-, -N-,
R3	Pirrolidin etoxi, dimetil-amino-pirrolidin, pirrolidin, OH, etoxi

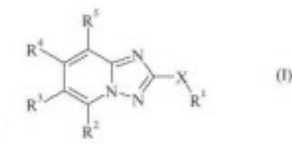
Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente nacional: febrero 08 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008025821	“Triazole derivatives as kinase inhibitors”	06/Março72008
D2	Biorganic and medicinal chemistry Letters 14 (2004) 6095-6099	“Aminoimidazo[1,2-a]pyridines as a new structural class of cyclin-dependent kinase inhibitors. Part 1: Design, synthesis, and biological evaluation”	Junio 2004

El documento D1 divulga compuestos de formula (I) utilizados como inhibidores de proteína cinasa.



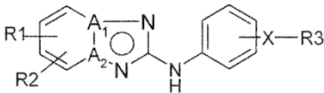
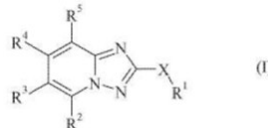
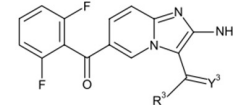
El documento D2 divulga compuestos con actividad inhibitoria sobre ciclinas dependientes de quinasa, que presentan en su estructura aminoimidazo[1,2-α] piridinas.

6 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Compuestos que tienen en la estructura.....” (Fl. 9).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2																												
Com puestos con estructura 	Estructuras (Pág.1), X es N con sustitución de R6 que es un H (Reivindicación 4 y 5) 																													
A1=N o C A2=N o C	Ver estructura posiciones poseen N o C																													
R1 es un fenilo sustituido por R ⁹ y R ¹⁰ donde pueden ser Cl o OH	R1 puede ser fenilo (Pág.13 Líneas 29-30) sustituido por Cl o OH (Pág.14 Líneas 1-14)	<table><tr><th>R³</th><th>Y³</th></tr><tr><td>Ph</td><td>O</td></tr><tr><td>2,6-Di-F-Ph</td><td>O</td></tr><tr><td>2-MeO-Ph</td><td>O</td></tr><tr><td>2-Thienyl</td><td>O</td></tr><tr><td>4-Cl-Ph</td><td>O</td></tr><tr><td>4-Piridyl</td><td>O</td></tr><tr><td>2,6-Di-Cl-Ph</td><td>O</td></tr><tr><td>2-Cl-6-F-Ph</td><td>O</td></tr><tr><td>2,6-Di-F-4-MeO-Ph</td><td>O</td></tr><tr><td>Ph</td><td>S</td></tr><tr><td>2,6-Di-F-Ph</td><td>S</td></tr><tr><td>2,6-Di-MeO-Ph</td><td>S</td></tr><tr><td>2,6-Di-F-4-MeO-Ph</td><td>S</td></tr></table>	R ³	Y ³	Ph	O	2,6-Di-F-Ph	O	2-MeO-Ph	O	2-Thienyl	O	4-Cl-Ph	O	4-Piridyl	O	2,6-Di-Cl-Ph	O	2-Cl-6-F-Ph	O	2,6-Di-F-4-MeO-Ph	O	Ph	S	2,6-Di-F-Ph	S	2,6-Di-MeO-Ph	S	2,6-Di-F-4-MeO-Ph	S
R ³	Y ³																													
Ph	O																													
2,6-Di-F-Ph	O																													
2-MeO-Ph	O																													
2-Thienyl	O																													
4-Cl-Ph	O																													
4-Piridyl	O																													
2,6-Di-Cl-Ph	O																													
2-Cl-6-F-Ph	O																													
2,6-Di-F-4-MeO-Ph	O																													
Ph	S																													
2,6-Di-F-Ph	S																													
2,6-Di-MeO-Ph	S																													
2,6-Di-F-4-MeO-Ph	S																													
R2 es hidrogeno, alquilo, CN, Halógeno CF3 o OR4 donde R4 H, alquilo de C1 a C4	R4 o R5 H o CH3 (Pág.13 Línea 10), con puestos con CN en la posición R4 de la estructura (Reivindicación 1) donde R4 CN, Hal, OH, M etoxi, hetoxi (Reivindicación 1)																													
R3 hidrogeno, alquilo C1 -c2, aribo, heteroaribo, heterocicbaquilo, aribo, X= O YW =SO2	-																													

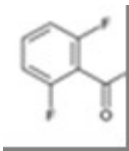
El documento D1 divulga compuestos de formula (I) utilizados como inhibidores de proteína cinasa.

El documento D2 divulga compuestos con actividad inhibitoria sobre ciclinas dependientes de quinasa, que presentan en su estructura aminoimidazo[1,2-α] piridinas.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1 corresponde a las sustituciones en R3.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados

en D2 corresponde a que en las posiciones R1 y R2 de la invención, el documento D2 divulga compuestos con el sustituyente

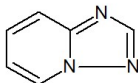


nitrogenos .

Según la solicitud el efecto que se logra con las sustituciones es aumentar la solubilidad, mejorar la actividad sobre la proteína cinasa y aumentar la penetrabilidad sobre membranas. (Fls. 12)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Como proporciones compuestos con actividad inhibitoria sobre la proteína cinasa que posea buena penetración de membrana y solubilidad mejorada ”.

Sin embargo, de acuerdo a las enseñanzas del documento D1 la presencia del núcleo



estructural , conllevara actividad sobre la proteina cinasa dado que corresponde alnucleo farmacoforo; por tanto la presencia de este conllevara actividad sobre la proteina cinasa. Por otra parte, una modificación estructural a moléculas con características estructurales cercanas a las de la invención como las divulgadas en el documento D2 da como resultado una mayor actividad sobre la proteina cinasa. Por lo anterior cambios estructurales a a moleculas conocidas por D1,dado por enseñanzas del documento D2 permitira obtener compuestos con actividad sobre la proteina cinasa y un cambios en las propiedades farmacocineticas y fisicoquimicas de las moléculas.

Sumado a esto los compuestos divulgados en el documento D2, muestran valores de IC50 entre 29-238nM valores iguales o mejores a los de la invención. A continuación se presenta una tabla de comparación respecto a los valores IC 50 entre los compuestos divulgados en D2 respecto a los de la invención:

Compuestos Invención	IC 50 (n M)	Documento D2	IC 50 (n M)
Compuesto 9	150	Compuesto 38	68
Compuesto 28	300	Compuesto 16	91
Compuesto 38	>300nM	Compuesto 21	52

Respecto a los compuestos citados en la tabla es claro que un cambio en el sustituyente, por radicales de mayor carácter lipófilo como es el caso de anillos aromáticos mejora la actividad inhibitoria y a su vez modifica características fisicoquímicas que conlleva a cambios en las propiedades farmacocinéticas de las moléculas, conllevando aumento de actividad y cambios en las propiedades fisicoquímicas de las moléculas.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tendría la suficiente motivación para realizar sustituciones en la estructura divulgada en D1 de acuerdo a las enseñanzas de D2 para obtener compuestos con actividad sobre la proteína cinasa realizando modificaciones estructurales con radicales de mayor carácter lipófilo y de esta forma favorecer la penetración de membrana dada su mayor lipoficidad para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1 – 12 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	“Triazole derivates as kinase inhibitors”	1-12	Nivel Inventivo
D2	“Aminoimidazo[1,2-a]pyridines as a new structural class of cyclin-dependent kinase inhibitors. Part 1: Design, synthesis, and biological evaluation”	1-12	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-11-26

Elaboró: Diego Armando Galvis Sanchez

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon

Aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines as a new structural class of cyclin-dependent kinase inhibitors. Part 1: Design, synthesis, and biological evaluation

Carlos Jaramillo,^{a,*} J. Eugenio de Diego,^a Chafiq Hamdouchi,^b Elizabeth Collins,^b Heather Keyser,^b Concha Sánchez-Martínez,^a Miriam del Prado,^a Bryan Norman,^b Harold B. Brooks,^b Scott A. Watkins,^b Charles D. Spencer,^b Jack Alan Dempsey,^b Bryan D. Anderson,^b Robert M. Campbell,^b Tellie Leggett,^b Bharvin Patel,^b Richard M. Schultz,^b Juan Espinosa,^a Michal Vieth,^b Faming Zhang^b and David E. Timm^b

^a*Centro de Investigación Lilly, Avenida de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain*

^b*Lilly Research Laboratories, A Division of Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46385, USA*

Received 15 June 2004; revised 14 September 2004; accepted 20 September 2004

Available online 12 October 2004

Abstract—We have identified a novel structural class of protein serine/threonine kinase inhibitors comprised of an aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine nucleus. Compounds from this family are shown to potently inhibit cyclin-dependent kinases by competing with ATP for binding to a catalytic subunit of the protein. Structure-based design approach was used to direct this chemical scaffold toward generating potent and selective CDK2 inhibitors. The discovery of this new class of ATP-site directed protein kinase inhibitors, aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines, provides the basis of new medicinal chemistry tool in search for an effective treatment of cancer and other diseases that involve protein kinase signaling pathways.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The primary function of the cell cycle is to manage the process of replication of DNA.^{1–4} Alterations in the key regulatory elements that control the phases of the cell cycle often result in uncontrolled proliferation, the basis of neoplastic disease.⁵ The basic cell cycle is divided into four phases, known as G₁, S, G₂, and M. When cells cease proliferation, they exit the cycle and enter a nondividing, quiescent state known as G₀.

Cyclin-dependent kinases (CDKs) are the key players in the control of this complex process. Family members of this class of serine/threonine kinases include at least nine CDKs and over 12 different cyclin families. The most relevant enzymes for cell cycle control are CDK4 and CDK6 (involved in early G₁), CDK2 (required to complete G₁ and initiate S phase), and CDK1 (controls the G₂ checkpoint and regulates entry into mitosis).

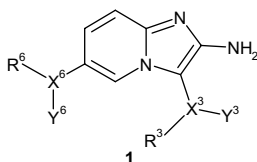
Because of the CDKs critical role in the regulation of cell cycle and the observed expression/activity pattern in most human cancers, considerable effort has been focused on the development of small molecule inhibitors^{6,7} that block CDK activity.^{8–17} However, the number of structural classes that act as CDKs inhibitors is limited and most of them derive from relatively nonspecific protein kinase inhibitor scaffolds that also inhibit CDKs such as staurosporins,¹⁸ flavonoids,¹⁹ indigoids,²⁰ paullones,²¹ and purines.²² Flavopiridol,²³ a flavonoid derived from an indigenous plant from India, was the first CDK modulator tested in clinical trials. Early-phase trials have shown activity in some patients with non-Hodgkin's lymphoma, renal, prostate, colon, and gastric carcinomas.²⁴

We have recently showed²⁵ that 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine scaffold **1** represents a new structural class of protein serine/threonine kinase inhibitors. These kind of compounds potently inhibit cyclin-dependent kinases by competing with ATP for binding to a catalytic subunit of the protein. The initial lead identification,

Keywords: Cyclin-dependent kinase; CDK; Imidazopyridine; Kinase.

* Corresponding author. Tel.: +34 916633408; fax: +34 916233591;
e-mail: c.jaramillo@lilly.com

structure-based analog design, kinase inhibition data, and X-ray crystallographic structures of CDK2/inhibitor complexes were reported. We now disclose a detailed SAR study of 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines around substituents 3 and 6 of the aromatic bicyclic nucleus.



Our initial research effort was directed to create a diversity of substituents at positions 3 and 6 of the imidazo[1,2-*a*]pyridine nucleus. The approaches for the synthesis of molecules described in this letter are based on two different routes: one makes use²⁶ of the reaction of 2-chloropyridines **2** with cyanamide **3** and α -bromoacetophenones **4** (route A, Scheme 1), while the other focuses on the selective and sequential functionalization²⁷ of 2-trifluoroamido-6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine **5**²⁸ (route B, Scheme 2).

Route A started (Scheme 1) from 2-chloronicotinic acid's Weinreb amide **2a**,²⁸ which was provided with the adequate functionality at R⁶ by treatment with the appropriate aryl lithium reagent, to give ketones **2b**. Targets **6–29** were directly prepared from **2b** using our one-pot procedure²⁶ for the formation of the 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine nucleus, by effecting chloride atom displacement with cyanamide, followed by *N*-alkylation with bromoacetophenone, and final ring-closure to target compounds.

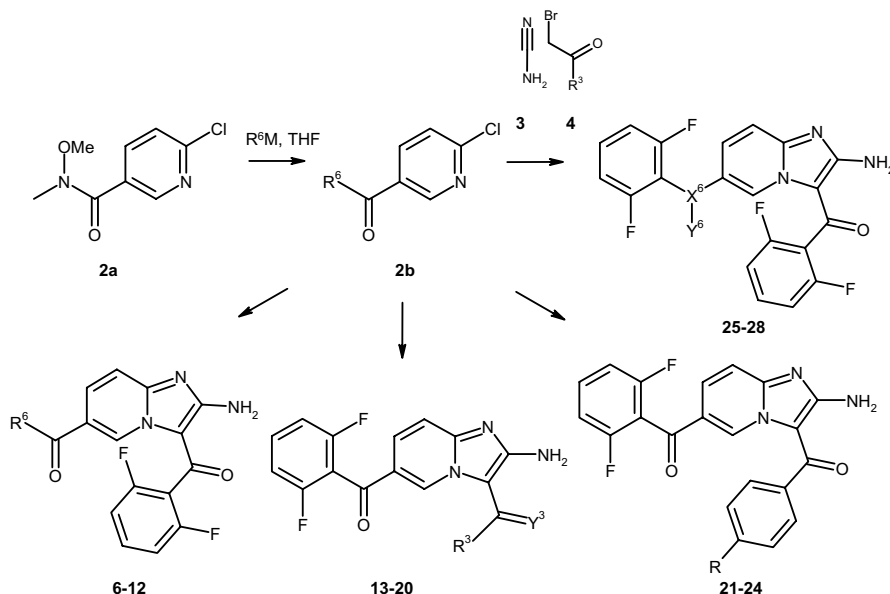
On the other hand, route B was based (Scheme 2) on the stepwise introduction of substituents at positions 6 and

3. Halogen–metal exchange of **5**,²⁷ followed by reaction with the appropriate aryl aldehyde, gave alcohols **29**, bearing the desired R⁶ functionality. Further protection of alcohol functional group, and then metalation at position 3, afforded, by reaction of the required electrophile, 3,6-disubstituted 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines, which were transformed into targets **30–41** by subsequent deprotection of the silyl ether, oxidation of the resulting alcohol, and final trifluoroacetamide removal.

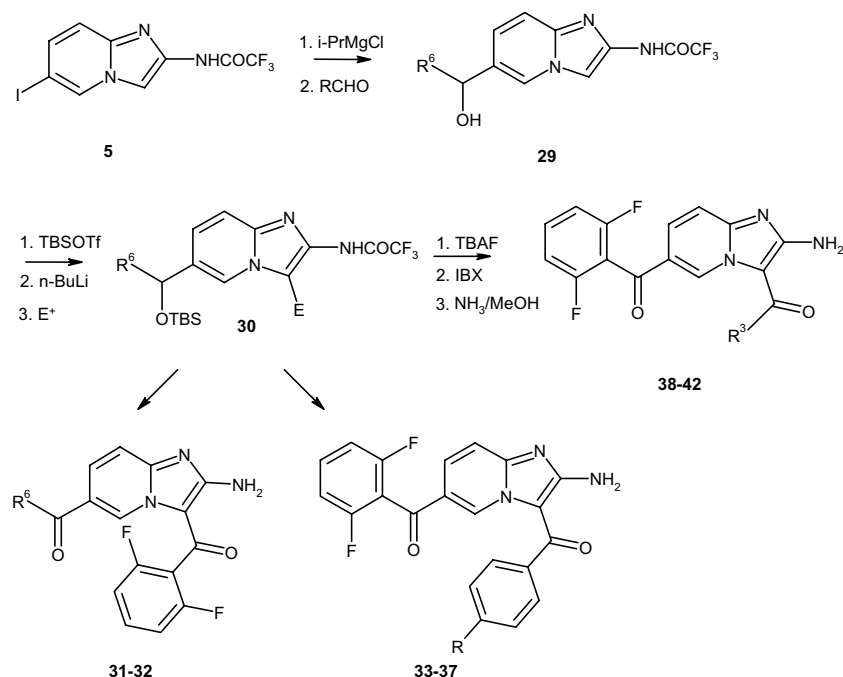
Our initial lead (**14**) proved to be quite potent as CDK2 inhibitor, and it was proved that its inhibitory activity was effected to competing with ATP for binding to catalytic subunit of the protein.²⁵ Initial SAR studies around R⁶ (Table 1) were focused to determine the best aryl substitution pattern, and it was found that the presence of at least one substituent at position 2 was necessary to keep the potency below 1 μ M. Disubstitution with electron-withdrawing functional groups at positions 2 and 6 provided the most active molecules and, among them, fluorine and chlorine (compounds **14**, **12**, and **31**) proved to be the best. The use of other functional groups, or substitution at other positions of the aryl ring, led to a significant loss in activity.

We next studied position 6 (Table 2) to map the optimal spacer X⁶–Y⁶ between phenyl and imidazopyridine rings. The presence of an sp² was shown to be critical to maintain activity. Carbonyl, vinyl, or *Z*-configured cyanovinyl substituents, were equally efficient, but activity was partially lost when either *E*-configured olefins (**27**) or bulkier Y⁶ such as tetrazole (**28**) substituents were introduced.

SAR around R³–Y³ (Table 3) was performed taking into consideration that the presence of a Y³ substituent bearing a lone pair might lead to a conformational change in the molecule, by the formation of a hydrogen acceptor



Scheme 1. Synthesis of 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines (route A).

Scheme 2. Synthesis of 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines (route B).Table 1. Enz. assay (IC_{50}) CDK2²⁹

Compound	R^6	IC_{50} (nM)
14	2,6-Di-F-Ph	122
6	Ph	1927
7	2-Cl-Ph	428
8	2- CF_3 -Ph	1068
9	2-Me-Ph	1294
10	2-MeO-Ph	603
11	2- CF_3O -Ph	2171
12	2,6-Di-Cl-Ph	53
31	2-Cl-6-F-Ph	33

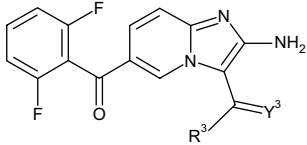
with one of the hydrogen atoms at $N\text{-}2$.³⁰ On the other hand, according to our modeling and X-ray studies,²⁵ this part of the molecule would need to fit in a narrow, hydrophobic pocket, and, therefore, a profound effect on activity should be expected in this region. It was found that substitution at positions 2 with electron-donating methoxy (**38**), or at positions 2 and 6 electron-withdrawing fluorine and chlorine (**14**, **42**, and **15**) functional groups, provided the most active molecules. In this regard, we also found that, when X was a sulfur atom, a fivefold improvement in activity was obtained with respect to the oxygenated analog, but only when a 2,6-disubstitution pattern containing

Table 2. Enz. assay (IC_{50}) CDK2²⁹

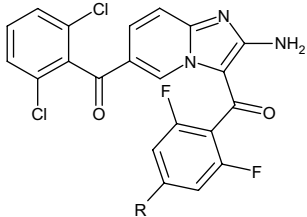
Compound	$\text{X}^6\text{-Y}^6$	IC_{50} (nM)
14	$\text{C}=\text{O}$	122
25	$\text{C}=\text{CH}_2$	63
26	(<i>Z</i>)- $\text{C}=\text{CHCN}$	160
27	(<i>E</i>)- $\text{C}=\text{CHCN}$	896
28	(<i>E,Z</i>)- $\text{C}=\text{CH}(1H\text{-tetrazol-}5\text{-yl})$	1691

electron-withdrawing groups (**18** and **20**) was present. On the other hand, it was also discovered that subtle changes in R^3 had a profound effect in the activity of the molecule. In this case, the presence of an electron-donating group at position 4 was well tolerated (**16** and **20**). We took advantage of this to introduce potentially solubilizing groups in the molecule.

For the introduction of potentially solubilizing side chains at 4-position of R^3 (Table 4), 2,6-dichlorophenyl substitution was used as R^3 . It was found, as we had expected, that only small substituents (**21**, **36**, and **37**) would fit in the molecule without losing activity; bulkier functional groups showed reduced activity (**22** and **23**). On the other hand, the nature of the substituent seemed to have little effect on the activity.

Table 3. Enz. assay (IC₅₀) CDK2²⁹


Compound	R ³	Y ³	IC ₅₀ (nM)
13	Ph	O	324
14	2,6-Di-F-Ph	O	122
38	2-MeO-Ph	O	68
39	2-Thienyl	O	547
40	4-Cl-Ph	O	1711
41	4-Piridyl	O	2538
42	2,6-Di-Cl-Ph	O	121
15	2-Cl-6-F-Ph	O	102
16	2,6-Di-F-4-MeO-Ph	O	91
17	Ph	S	214
18	2,6-Di-F-Ph	S	26
19	2,6-Di-MeO-Ph	S	462
20	2,6-Di-F-4-MeO-Ph	S	29

Table 4. Enz. assay (IC₅₀) CDK2²⁹


Compound	R	IC ₅₀ (nM)
21	OH	52
22	OCH ₂ CH ₂ NEt ₂	984
23	OCH ₂ CH ₂ (4-methylpiperazine)	812
36	CO ₂ H	95
37	CONH ₂	46

Table 5. Selectivity enz. assay (IC₅₀) with different kinases²⁹

Compound	CDK2 IC ₅₀ (nM)	CDK4 IC ₅₀ (nM)	CDK1 IC ₅₀ (nM)
14	122	1081	57
31	33	810	104
32	53	693	106
25	63	1033	93
26	160	1553	53
28	1691	1703	96
13	324	5053	326
38	68	1973	475
42	121	359	209
15	102	827	239
16	91	838	132
17	214	1894	165
18	26	786	105
20	29	464	143
33	52	455	81
36	95	2589	328
37	46	1144	154

We finally studied the selectivity profile of selected compounds against a variety of kinases. The results are summarized in Table 5. Most compounds proved to be selective for CDKs versus PKA, CAMKII, and GSK-3β, with selectivity ranging from 4 to >400-fold. Among the CDKs, all compounds showed less activity against CDK4 than against either CDK1 or CDK2; the best selectivity for CDK1 versus CDK2 was observed for 14, 26, and 28 (2–18-fold), while CDK2 versus CDK1 selectivity was achieved with 38, 31, 18, 20, and 37 (3–7-fold). In this sense, 20 was >5-fold selective for CDK2 versus CDK1 and CDK4, and >100-fold selective for CDK2 versus PKA, CAMKII, and GSK-3β. Overall, these results provided us with useful tools for the preparation of either selective or dual CDK inhibitors.

In summary, we have found a new structural class of protein serine/threonine kinase inhibitors based on the novel 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine core. Compounds from this family are shown to potently inhibit either CDK1 or CDK2 by competing with ATP for binding to catalytic subunit of the protein. The discovery of this new class of ATP-site directed protein kinase inhibitors, aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines, provides a new medicinal chemistry tool in the search for an effective treatment of cancer and other diseases that involve protein kinase signaling pathways.

References and notes

- Sherr, C. J. *Science* **1996**, 274, 1672.
- Grana, X.; Reddy, E. P. *Oncogene* **1995**, 11, 211.
- Hunter, T. *Cell* **1997**, 88, 333.
- (a) Malumbres, M.; Barbacid, M. *Nat. Rev. Cancer* **2001**, 1, 222–231; (b) Stein, G.; Baserga, R.; Giordano, A.; Denhardt, D. T. *The Molecular Basis of Cell Cycle and Growth Control*; John Wiley & Sons: New York, 1998; p 389; (c) Pines, J. *Trends Biochem. Sci.* **1993**, 18, 195; (d) Gillet, C. E.; Barnes, D. M. *J. Clin. Pathol.* **1998**, 51, 310; (e) Pavletich, N. P. *J. Mol. Biol.* **1999**, 287, 821.
- (a) Volm, M.; Koomagi, R. *Br. J. Cancer* **2000**, 82, 1747; (b) Dong, Y.; Sui, L.; Tai, Y.; Sugimoto, K.; Tokuda, M. *Anticancer Res.* **2001**, 21, 103; (c) Li, J. Q.; Miki, H.; Ohmori, M.; Wu, F.; Funamoto, Y. *Human Pathol.* **2001**, 32, 945; (d) Mihara, M.; Shintani, S.; Nakahara, Y.; Kiyota, A.; Ueyama, Y.; Matsumura, T.; Wong, D. T. W. *Jpn. J. Cancer Res.* **2001**, 92, 352; (e) Muller-Tidow, C.; Metzger, R.; Kugler, K.; Diederichs, S.; Idos, G.; Thomas, M.; Dockhorn-Dworniczak, B.; Schneider, P. M.; Koefler, H. P.; Berdel, W. E.; Serve, H. *Cancer Res.* **2001**, 61, 647.
- (a) Garrett, M. D.; Fattaey, A. *Curr. Opin. Genet. Dev. (England)* **1999**, 9, 104; (b) Lees, J. A.; Weinberg, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, 96, 4221.
- Webster, K. R. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1998**, 7, 865.
- Barvian, M.; Boschelli, D. H.; Cossrow, J.; Dobrusin, E.; Fattaey, A.; Fritsch, A.; Fry, D.; Harvey, P.; Keller, P.; Garrett, M.; La, F.; Leopold, W.; McNamara, D.; Quin, M.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Toogood, P.; Wu, Z.; Zhang, E. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4606.
- Gussio, R.; Zaharevitz, D. W.; McGrath, F.; Pattabiraman, N.; Kellogg, G. E.; Schultz, C.; Link, A.; Kunick, C.; Leost, M.; Meijer, L.; Sausville, E. A. *Anticancer Drug Des.* **2000**, 15, 53.

10. Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.-M. W. H.; Norman, T. C.; Kwon, S.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Barnes, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S.-H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. *Science* **1998**, *281*, 533.
11. Brooks, E. E.; Gray, N. S.; Joly, A.; Kerwar, S. S.; Lum, R.; Mackman, R. L.; Norman, T. C.; Rosete, J.; Rowe, M.; Schow, S. R.; Schultz, P. G.; Wang, X.; Wick, M. M.; Shiffman, D. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 29207.
12. Buquet-Fagot, C.; Lallemand, F.; Montagne, M.-N.; Mester, J. *Anticancer Drugs* **1997**, *8*, 623.
13. Legraverand, M.; Ludwig, O.; Bisagni, E.; Leclerc, S.; Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 793.
14. Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1.
15. Gray, N.; Detivaud, L.; Doerig, C.; Meijer, L. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 859.
16. Noble, M. E. M.; Endicott, J. A. *Pharmacol. Ther.* **1999**, *82*, 269.
17. Adams, J. L.; Lee, D. *Curr. Opin. Drug Discuss. Dev.* **1999**, *2*, 96.
18. Meijer, L.; Thunnissen, A. M.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Kim, S.-H.; Pettit, G. R. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 51.
19. Sedlacek, H. H.; Czech, J.; Naik, R.; Kaur, G.; Worland, P.; Losiewicz, M.; Parker, B.; Carlson, B.; Smith, A.; Senderowicz, A.; Sausville, E. *Int. J. Oncol.* **1996**, *9*, 1143.
20. Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J.; Nobel, M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M. E. D.; Marie, D.; Marko, D.; Niederberger, E.; Tang, W.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, 60.
21. Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A.; Lahusen, T.; Kunick, C.; Meijer, L.; Sausville, E. A. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2566.
22. Vesely, J.; Havlicek, L.; Strnad, M.; Blow, J.; Donella-Deana, A.; Pinna, L.; Letham, D.; Kato, J.; Detivaud, L.; Leclerc, S. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *224*, 771.
23. Senderowicz, A. M.; Headlee, D.; Stinson, S. F.; Lush, R. M.; Kalil, N. *J. Clin. Oncol.* **1998**, *16*, 2986.
24. Senderowicz, A. M.; Sausville, E. A. *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 376–387.
25. Hamdouchi, C.; Keyse, H.; Collins, E.; Jaramillo, C.; de Diego, J. E.; Spencer, C. D.; Dempsey, J. A.; Anderson, B. D.; Leggett, T.; Stamm, N. B.; Scyltz, R. M.; Watkins, S. A.; Cocke, K.; Lemke, S.; Burke, T. F.; Beckmann, R. P.; Dixon, J. T.; Gurganus, T. M.; Rankl, N. B.; Houck, K. A.; Zhang, F.; Vieth, M.; Espinosa, J.; Timm, D. E.; Campbell, R. M.; Patel, B. K. R.; Brooks, H. B. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1–9.
26. Jaramillo, C.; de Diego, J. E.; Hamdouchi, C. *Synlett* **2002**, 1544–1546.
27. Jaramillo, C.; Carretero, J. C.; de Diego, J. E.; del Prado, M.; Hamdouchi, C.; Roldan, J. L.; Sanchez-Martinez, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9051–9054.
28. Baxendale, R.; Brusotti, G.; Matsuoka, M.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 143–154.
29. See Ref. 25 for details.
30. Full results of this study will be reported elsewhere.