

OlarteRaisbeck


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-069331- -00000-0000

Fecha: 2007-07-09 16:27.41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000118

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.



SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017. E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003975

Fecha Diciembre 28, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/072831

Fecha Julio 13, 2006



Título (54) PIRROLOPIRAZOLES, POTENTES INHIBIDORES DE CINASA

Clasificación Internacional (51) C07D 519/00, A61K 31/437, C07D 487/04, A61P
35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Enero 10, 2005

Noviembre 4, 2005

(31) Número de Solicitud

60/642.900

60/733.770



Comprobante de pago No. 07 - 51.883

Fecha 28 de Junio de 2007

LISTA DE INVENTORES PCT/ IB2005/003975

DJAMAL BOUZIDA

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

LIMING DONG

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Republica de China

CHUANGXING GUO

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

YUFENG HONG

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Republica de China

HAITAO LI

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Republica de China

JOSEPH TIMOTHY MARAKOVITS

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ANLE YANG

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Republica de China

JUNHU ZANG

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento Público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. ejerce funciones de Notario Público

4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

8. No. G210434

9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

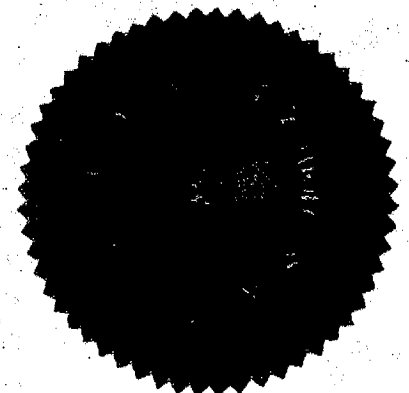
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

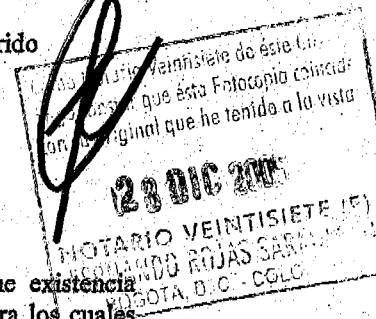
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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



NOTARY PUBLIC (Signature):

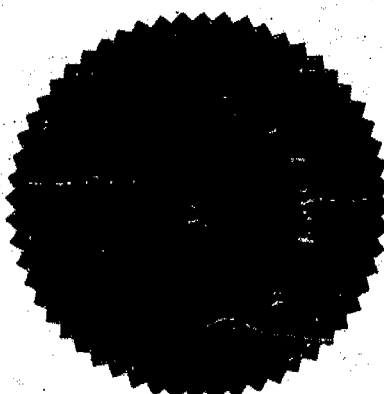
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **17 July 2003**
Certified/Attesté
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

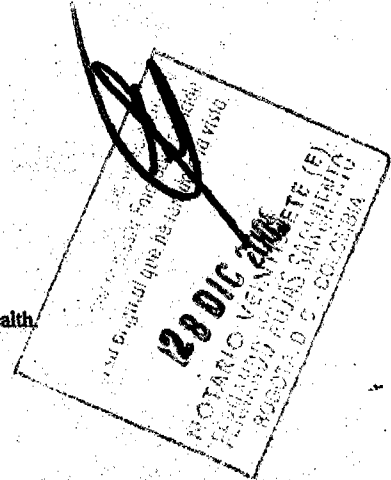
8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 July 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/072831 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2005/003975

(22) International Filing Date:

28 December 2005 (28.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/642,900 10 January 2005 (10.01.2005) US
60/733,770 4 November 2005 (04.11.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BOUZIDA, Djamel** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Agouron/Pfizer La Jolla, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **DONG, Liming** [CN/US]; Pfizer Global Research and Development, Agouron/Pfizer La Jolla, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **GUO, Chuangxing** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Agouron/Pfizer La Jolla, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **HONG, Yufeng** [CN/US]; Pfizer Global Research and Development, Agouron/Pfizer La Jolla, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **LI, Haitao** [CN/US]; Pfizer Global Research and Development, Agouron/Pfizer La Jolla, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **MARAKOVITS, Joseph, Timothy** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Agouron/Pfizer La Jolla, 10777 Science Center Drive, San

Diego, CA 92121 (US). **YANG, Anle** [CN/US]; Pfizer Global Research and Development, Agouron/Pfizer La Jolla, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **ZHANG, Junhu** [CA/US]; Pfizer Global Research and Development, Agouron/Pfizer La Jolla, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: **FULLER, Grover, F., Jr.** et al.; c/o Drouin, Stéphane, Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

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

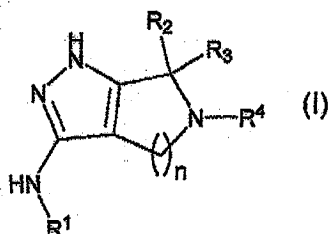
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

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

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: **PYRROLOPYRAZOLES, POTENT KINASE INHIBITORS**



(57) Abstract: Pyrrole pyrazole compounds of formula (I), compositions including these compounds and methods of their use are provided. Preferred compounds of formula I have activity as protein kinase inhibitors, including as inhibitors of PAK4.

PYRROLOPYRAZOLES, POTENT KINASE INHIBITORS

This application claims the benefit of United States Provisional Patent Application Nos. 60/642,900 filed January 10, 2005 and 60/733,770 filed November 4, 2005 the disclosures of which are
5 incorporated herein by reference in their entireties.

Field of the Invention

The present invention relates generally to novel chemical compounds and methods. More particularly, the invention provides novel amino pyrrolopyrazole compounds and their analogs, having protein kinase activity, and methods of synthesizing and using such compounds.

10

Background

Protein kinases are a family of enzymes that catalyze phosphorylation of the hydroxyl groups of specific tyrosine, serine, or threonine residues in proteins. Typically, such phosphorylation can dramatically change the function of the protein and thus protein kinases can be pivotal in the regulation of a wide variety of cellular process, including metabolism, cell proliferation, cell differentiation, and cell
15 survival. The mechanism of these cellular processes provides a basis for targeting protein kinases to treat disease conditions resulting from or involving disorder of these cellular processes. Examples of such diseases include, but are not limited to, cancer and diabetes.

Protein kinases can be broken into two types, protein tyrosine kinases (PTKs) and serine-threonine kinases (STKs). Both PTKs and STKs can be receptor protein kinases or non-receptor protein
20 kinases. PAK is a family of non-receptor STKs. The p21-activated protein kinase (PAK) family of serine/threonine protein kinases plays important roles in cytoskeletal organization and cellular morphogenesis (Daniels et al., *Trends Biochem. Sci.* 24: 350-355 (1999); Sells et al., *Trends Cell. Biol.* 7: 162-167 (1997)). PAK proteins were initially identified by their interaction with the active small GTPases, Cdc42, and Rac, and their homology to yeast kinase Ste20 (Manser et al., *Nature* 367: 40-46 (1994)). In
25 addition to mediating the regulation of actin cytoskeleton and cell adhesion by Cdc42 and Rac (Daniels et al., *Trends Biochem. Sci.* 24: 350-355 (1999)), it was determined that some PAK proteins protect cells from apoptosis (Gnesutta et al., *J. Biol. Chem.* 276: 14414-14419 (2001); Rudel et al., *Science* 276: 1571-1574 (1997); Schurmann et al., *Mol. Cell. Biol.* 20: 453-461 (2000)); modulate mitogen activated protein (MAP) kinase pathways (Bagrodia et al., *J. Biol. Chem.* 270: 27995-27998 (1995); Brown et al., *Curr. Biol.*
30 6: 598-605 (1996); Chaudhary et al., *Curr. Biol.* 10: 551-554 (2000); Frost et al., *EMBO J.* 16: 6426-6438 (1997); King et al., *Nature* 396: 180-183 (1998); Sun et al., *Curr. Biol.* 10: 281-284 (2000)); mediate T-cell antigen receptor (TCR) signaling (Yablonski et al., *EMBO J.* 17: 5647-5657 (1998)); and respond to DNA damage (Roig et al., *J. Biol. Chem.* 274: 31119-31122 (1999)). Through these diverse functions, PAK proteins regulate cell proliferation and migration.

35 The full-length PAK4 nucleic acid and amino acid sequences are disclosed in U.S. Patent No. 6,013,500 and have been deposited in GenBank under accession numbers AF005046 (mRNA) and AAD01210 (amino acid). Modulation of human PAK4 activity is reported to result in alterations in cellular processes affecting cell growth and adhesion. For example, overexpression of PAK4 in fibroblasts leads to morphological changes that are characteristic of oncogenic transformation through induction of

40
10

- 2 -

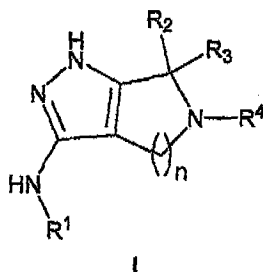
anchorage-independent growth and inhibition of apoptosis (Gnesutta et al., *J. Biol. Chem.* 276:14414-14419 (2001); Qu et al., *Mol. Cell. Biol.* 21: 3523-2533 (2001)).

PAK4 is an attractive target for developing therapeutic agents effective for use in processes and disorders involving cytoskeletal alterations, such as, for example, cancer.

5 For other background references, see U.S. Patent Application Publication No. 2003/0171357 and PCT Publication WO02/12242.

Summary

In one embodiment, the invention provides a compound of formula I,



wherein:

R^1 is chosen from $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, C_1-C_{12} alkyl, C_1-C_{12} alkyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_3-C_{12} cycloalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkenyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_4-C_{12} cycloalkenyl, C_4-C_{12} cycloalkenyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_2-C_{12} alkynyl, C_2-C_{12} alkynyl substituted by 1 to 6 R^5 , 3-12 member heterocyclyl, 3-12 member heterocyclyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_1-C_6 aralkyl, C_1-C_6 aralkyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_1-C_6 heteroaralkyl, C_1-C_6 heteroaralkyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_6-C_{10} aryl, C_6-C_{10} aryl substituted by 1 to 6 R^5 , 5-12 member heteroaryl, and 5-12 member heteroaryl substituted by 1 to 6 R^5 , wherein any two adjacent R^5 together with the atoms to which they are attached may form a fused 4-7 member ring, and the said fused ring is optionally further substituted by 1-3 R^f ;

R^2 and R^3 are each independently chosen from $-H$, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, $-(L)_m\text{-halide}$, $-(L)_m\text{-CN}$, $-(L)_m\text{-OH}$, $-(L)_m\text{-NH}_2$, $-(L)_m\text{-(C}_1\text{-C}_6 \text{ monoalkylamino)}$ and $-(L)_m\text{-(C}_2\text{-C}_8 \text{ dialkylamino)}$, provided that R^2 and R^3 are not both H ; or R^2 and R^3 may form a ring selected from C_3-C_6 cycloalkyl, C_4-C_6 cycloalkenyl and 3-6 member heterocyclyl, the said ring is optionally further substituted by 1 to 2 groups selected from C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, C_1-C_3 alkoxy, oxo, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-halide}$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-CN}$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-OH}$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-NH}_2$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-(C}_1\text{-C}_6 \text{ monoalkylamino)}$ and $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-(C}_2\text{-C}_8 \text{ dialkylamino)}$;

R^4 is selected from R^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CH(R^b)R^a$, $-C(O)NHCH(R^a)R^b$, $-C(O)OCH(R^a)R^b$, $-C(O)CH(R^b)CH(R^a)R^b$, $-C(O)SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ and $-S(O)_2OR^a$, wherein R^t is H or C_1-C_3 alkyl;

each R^5 is independently selected from R^c , $-(L)_m\text{-halide}$, $-(L)_m\text{-CN}$, $-(L)_m\text{-C(O)R}^c$, $-(L)_m\text{-C(O)OR}^c$, $-(L)_m\text{-C(O)NR}^cR^d$, $-(L)_m\text{-C(O)SR}^c$, $-(L)_m\text{-OR}^c$, $-(L)_m\text{-OC(O)R}^c$, $-(L)_m\text{-OC(O)NR}^cR^d$, $-(L)_m\text{-O-C(O)OR}^c$, $-(L)_m\text{-NO}_2$, $-(L)_m\text{-NR}^cR^d$, $-(L)_m\text{-N(R}^d\text{)C(O)R}^d$, $-(L)_m\text{-N(R}^d\text{)C(O)OR}^d$, $-(L)_m\text{-NR}^c\text{S(O)R}^d$, $-(L)_m\text{-NR}^c\text{S(O)OR}^d$, $-(L)_m\text{-}$

$\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^d$, $-(\text{L})_m\text{-NR}^c\text{S(O)}_2\text{OR}^d$, $-(\text{L})_m\text{-SR}^c$, $-(\text{L})_m\text{-S(O)R}^c$, $-(\text{L})_m\text{-S(O)OR}^c$, $-(\text{L})_m\text{-S(O)}_2\text{R}^c$, $-(\text{L})_m\text{-S(O)}_2\text{OR}^c$, $-(\text{L})_m\text{-S(O)NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{L})_m\text{-S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{L})_m\text{-O-L-NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{L})_m\text{-O-L-OR}^c$ and $-(\text{L})_m\text{-NR}^c\text{-L-OR}^d$;

each R^a , R^b , R^c , and R^d is independently selected from H, $-(\text{L})_m\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ perfluoroalkyl)}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(C}_3\text{-C}_{12}\text{ cycloalkyl)}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_5\text{ cycloalkylene})_m\text{-(C}_2\text{-C}_{12}\text{ alkenyl)}$, $-(\text{L})_m\text{-(C}_4\text{-C}_{12}\text{ cycloalkenyl)}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_5\text{ cycloalkylene})_m\text{-(C}_2\text{-C}_{12}\text{ alkynyl)}$, $-(\text{L})_m\text{-(3-12 member heterocyclyl)}$, $-(\text{L})_m\text{-(C}_6\text{-C}_{10}\text{ aryl)}$ and $-(\text{L})_m\text{-(5-12 member heteroaryl)}$, each R^a , R^b , R^c and R^d is independently optionally further substituted by 1-6 R^f ; R^a and R^b , or R^c and R^d , together with the atom to which they are attached, may optionally form a ring selected from 3-12 member heterocycle and 5-12 member heteroaryl, the said ring is optionally further substituted by 1-6 R^f ;

each R^f is independently selected from oxo, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ perfluoroalkyl)}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{ cycloalkyl)}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(3-7 member heterocyclyl)}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(5-7 member heteroaryl)}$, $-(\text{L})_m\text{-halide}$, $-(\text{L})_m\text{-CN}$, $-(\text{L})_m\text{-C(O)R}^k$, $-(\text{L})_m\text{-C(O)OR}^k$, $-(\text{L})_m\text{-C(O)NR}^k\text{R}^l$, $-(\text{L})_m\text{-OR}^k$, $-(\text{L})_m\text{-OC(O)R}^k$, $-(\text{L})_m\text{-NO}_2$, $-(\text{L})_m\text{-NR}^k\text{R}^l$, $-(\text{L})_m\text{-N(R}^k\text{)C(O)R}^l$, $-(\text{L})_m\text{-O-L-NR}^k\text{R}^l$, $-(\text{L})_m\text{-SR}^k$, $-(\text{L})_m\text{-S(O)R}^k$, $-(\text{L})_m\text{-S(O)}_2\text{R}^k$, each R^f is independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, halide and $\text{C}_1\text{-C}_3$ perfluoroalkyl;

each R^k and R^l is independently -H, -OH, $\text{C}_1\text{-C}_3$ perfluoroalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{ cycloalkyl)}$ or $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(3 to 6 member heterocyclyl)}$, R^k and R^l may optionally form a ring selected from 3-7 member heterocycle and 5-7 member heteroaryl, the said ring is optionally further substituted by 1 to 2 groups selected from $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ perfluoroalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, oxo, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-halide}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-NH}_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ monoalkylamino)}$ and $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{ dialkylamino)}$;

each L is independently a bivalent radical selected from $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ alkylene})$ -, $-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{ cycloalkylene})$ -, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ alkylene})\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{ cycloalkylene})$ - and $-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{ cycloalkylene})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ alkylene})$ -;

each m is independently 0 or 1; and

n is 1, 2, or 3;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

In one particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, n is 1. More particularly, each R^2 and R^3 is independently selected from H, unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl and unsubstituted $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, or R^2 and R^3 form a ring selected from unsubstituted cyclopropyl, unsubstituted cyclobutyl and unsubstituted cyclopentyl. Even more particularly, R^2 is unsubstituted methyl, R^3 is unsubstituted methyl.

In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, R^4 is selected from $-\text{C(O)NHCH(R}^a\text{)R}^b$, $-\text{C(O)OCH(R}^a\text{)R}^b$ and $-\text{C(O)CH(R}^a\text{)CH(R}^a\text{)R}^b$. More particularly, R^a is selected from $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-phenyl}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(5-12 member heteroaryl)}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(C}_3\text{-C}_{12}\text{ cycloalkyl)}$ and $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(3-12 member heterocyclyl)}$, and R^a is optionally further substituted by 1-6 R^f ; R^b is selected from $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl substituted by $-\text{NR}^b\text{R}^k$, and $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkylene})_m\text{-(C}_3\text{-C}_{12}\text{ heterocyclyl)}$ optionally substituted by 1-6 R^f . Even more particularly, R^b is a methyl group substituted by $-\text{NR}^b\text{R}^k$. Yet even more particularly, R^a is selected from phenyl, 5-12 member heteroaryl, 3-12 member heterocyclyl and 3-12 member cycloalkyl, R^a is optionally further substituted by 1-6 R^f , and R^b is a methyl group substituted by NR^bR^k .

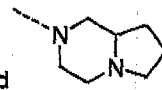
12
12

- 4 -

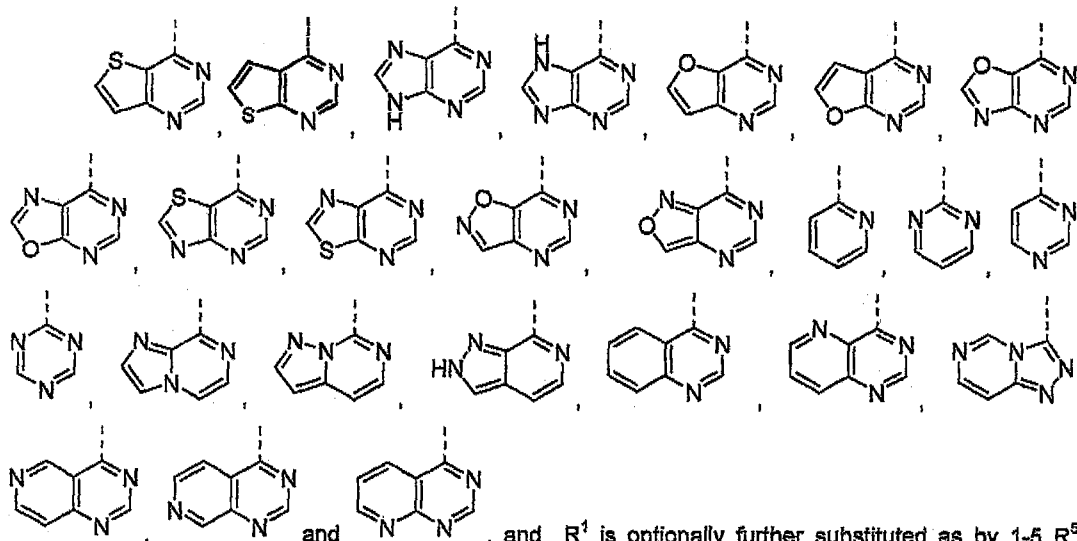
In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, R^4 is selected from $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ and $-C(O)CH(R^b)R^a$, wherein R^b is selected from H and C_1 - C_3 alkyl, and R^1 is selected from H and C_1 - C_3 alkyl. More particularly, R^a is selected from $-(C_3$ - C_5 cycloalkylene)-phenyl, $-(C_3$ - C_5 cycloalkylene)-(5-12 member heteroaryl) and $-(C_3$ - C_5 cycloalkylene)-(3-12 member heterocyclyl), and R^a is optionally further substituted by 1-6 R^f . Even more particularly, R^a is $-(cyclopropylene)$ -phenyl, and R^a is optionally further substituted by 1-6 R^f .

In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, n is 1, R^4 is $-C(O)NR^aR^b$, and wherein R^a and R^b form a ring selected from 3-12 member heterocyclyl and 5-12 member heteroaryl, the said ring contains 1-3 heteroatoms selected from N, O and S, and the said ring is optionally further substituted by 1-6 R^f . More particularly, the ring formed by R^a

and R^b is selected from piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridinyl and optionally further substituted by 1-6 R^f .



In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, R^1 is 5-12 member heteroaryl, and R^1 is optionally further substituted by 1-6 R^5 . More particularly, R^1 is selected from from:



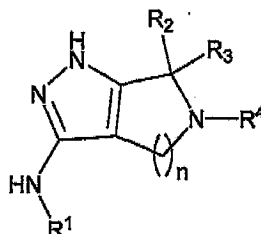
and R^1 is optionally further substituted as by 1-5 R^5 .
 20 Even more particularly, each R^5 is independently $-(L^1)_m-(C_1$ - C_8 perfluoroalkyl), C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_1$ - C_3 alkylene) $_m$ -(C_3 - C_4 cycloalkyl), $-(C_1$ - C_3 alkylene) $_m$ -(3-4 member heterocyclyl) optionally substituted by 1-2 C_1 - C_3 alkyl, $-(L^1)_m$ -halide, $-(L^1)_m$ -CN, $-(L^1)_m$ - $C(O)R^k$, $-(L^1)_m$ - $C(O)OR^k$, $-(L^1)_m$ - $C(O)NR^kR^j$, $-(L^1)_m$ - $C(O)SR^j$, $-(L^1)_m$ - OR^k , $-(L^1)_m$ - $OC(O)R^k$, $-(L^1)_m$ - $OC(O)NR^kR^j$, $-(L^1)_m$ - NO_2 , $-(L^1)_m$ - NR^kR^j , $-(L^1)_m$ - $N(R^k)C(O)R^j$, $-(L^1)_m$ - $N(R^k)C(O)OR^j$, $-(L^1)_m$ - $O-L^1-NR^kR^j$, $-(L^1)_m$ - $O-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m$ - $NR^j-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m$ - SR^k , $-(L^1)_m$ - $S(O)R^k$, $-(L^1)_m$ - $S(O)OR^k$, $-(L^1)_m$ - $S(O)NR^kR^j$, $-(L^1)_m$ - $S(O)_2R^k$, $-(L^1)_m$ - $S(O)_2OR^k$ or $-(L^1)_m$ - $S(O)_2NR^kR^j$, wherein each R^j and R^k is independently H, OH, C_1 - C_3 alkyl or C_1 - C_3 perfluoroalkyl, or R^j and R^k on the same nitrogen forms a 3-4 member ring selected from aziridinyl and azetidiny; L^1 is a bivalent radical selected from $-(C_1$ - C_3 alkylene)-, $-(C_3$ - C_4 cycloalkylene)-, $-(3$ -4 member heterocyclylene)-, $-(C_1$ - C_3

- 5 -

alkylene)-(C₃-C₄ cycloalkylene)-, -(C₃-C₄ cycloalkylene)-(C₁-C₃ alkylene)-, -(C₁-C₃ alkylene)-(3-4 member heterocyclylene)- and -(3-4 member heterocyclylene)-(C₁-C₃ alkylene)-. Yet even more particularly, each R⁵ is independently halide or C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment, the present teachings provide a compound of the formula I,

5



I

wherein:

R¹ is chosen from -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, C₁-C₁₂ alkyl, C₁-C₁₂ alkyl substituted by at least one R^f, C₃-C₁₂ cycloalkyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl substituted by at least one R^f, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkenyl substituted by at least one R^f, C₂-C₁₂ alkynyl, C₂-C₁₂ alkynyl substituted by at least one R^f, 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by at least one R^f, C₁-C₆ aralkyl, C₁-C₆ aralkyl substituted by at least one R^f, C₁-C₆ heteroaralkyl, C₁-C₆ heteroaralkyl substituted by at least one R^f, C₆-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ aryl substituted by at least one R⁵, 5-10 membered heteroaryl, and 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R⁵, wherein any two adjacent R⁵ together with the atoms to which they are attached may form a fused 4-7 membered ring;

R² and R³ are each independently chosen from -H, halide, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₆ alkoxyalkyl, unsubstituted C₁-C₆ aliphatic, C₁-C₆ alkylamine, C₁-C₁₂ alkyl, C₁-C₁₂ alkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C₃-C₁₂ cycloalkyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkenyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C₂-C₁₂ alkynyl, and C₂-C₁₂ alkynyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN;

R⁴ is selected from R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)SR^a, -S(O)R^a, and -S(O)₂R^a;

R⁵ is selected from R^c, -OH, halide, -CN, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -OC(O)R^c, -NO₂, -NHR^c, -NR^cR^d, -N(R^c)C(O)R^d, -NHC(O)R^c, -SR^c, -S(O)R^c, and -S(O)₂R^c;

R^a, R^b, R^c, and R^d are each independently selected from C₁-C₁₂ alkyl, C₁-C₁₂ alkyl substituted by at least one R^f, C₃-C₁₂ cycloalkyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl substituted by at least one R^f, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkenyl substituted by at least one R^f, C₂-C₁₂ alkynyl, C₂-C₁₂ alkynyl substituted by at least one R^f, 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by at least one R^f, C₆-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ aryl substituted by at least one R^f, 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^f, C₁-C₆ aralkyl, C₁-C₆ aralkyl substituted by at least one R^f, C₁-C₆ heteroaralkyl, C₁-C₆ heteroaralkyl substituted by at least one R^f, and C₁-C₆ perfluoroalkyl; or R^a and R^b, together with the atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered ring; or R^c and R^d, together with the atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered ring;

14
25

- 6 -

each R^f , which may be the same or different, is selected from halide, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -C(O)NR $^kR^j$, oxo, -OR k , -OC(O) R^k , -NO $_2$, -NR $^kR^j$, -N(R k)C(O) R^j , -SR k , -S(O) R^k , -S(O) $_2R^k$, C $_1$ -C $_{12}$ alkyl, C $_1$ -C $_{12}$ alkyl substituted by at least one R^m , C $_3$ -C $_{12}$ cycloalkyl, C $_3$ -C $_{12}$ cycloalkyl substituted by at least one R^m , C $_2$ -C $_{12}$ alkenyl, C $_2$ -C $_{12}$ alkenyl substituted by at least one R^m , C $_2$ -C $_{12}$ alkynyl, C $_2$ -C $_{12}$ alkynyl substituted by at least one R^m , 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by 1 to 4 R^m , C $_6$ -C $_{10}$ aryl, C $_6$ -C $_{10}$ aryl substituted by 1 to 4 R^m , 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by 1 to 4 R^m , C $_1$ -C $_3$ aralkyl, C $_1$ -C $_3$ aralkyl substituted by 1 to 4 R^m , C $_1$ -C $_3$ heteroaralkyl, C $_1$ -C $_3$ heteroaralkyl substituted by 1 to 4 R^m , and C $_1$ -C $_6$ perfluoroalkyl;

R^k and R^j are each independently selected from -H, -OH, C $_1$ -C $_6$ aliphatic, and C $_1$ -C $_3$ perfluoroalkyl;

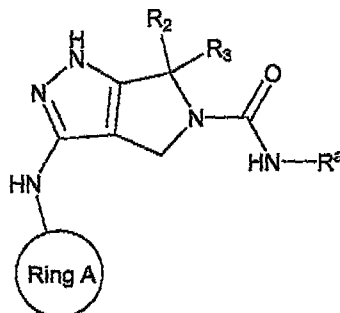
R^m is selected from halide, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -CONR $^kR^j$, oxo, -OR k , -OC(O) R^k , -NO $_2$, -NR $^kR^j$, -N(R k)C(O) R^j , -SR k , -S(O) R^k , -S(O) $_2R^k$, and C $_1$ -C $_3$ perfluoroalkyl;

n is 1, 2, or 3;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

In a particular aspect of this embodiment, n is 1.

In another embodiment, the present invention provides a compound of formula II,



II

wherein:

R^2 and R^3 are each independently chosen from -H, halide, -CN, -OH, -NO $_2$, -NH $_2$, C $_1$ -C $_3$ perfluoroalkyl, C $_1$ -C $_3$ alkoxy, C $_1$ -C $_6$ alkoxyalkyl, unsubstituted C $_1$ -C $_6$ aliphatic, C $_1$ -C $_6$ alkylamine, C $_1$ -C $_{12}$ alkyl, C $_1$ -C $_{12}$ alkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH $_2$ and -CN, C $_3$ -C $_{12}$ cycloalkyl, C $_3$ -C $_{12}$ cycloalkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH $_2$ and -CN, C $_2$ -C $_{12}$ alkenyl, C $_2$ -C $_{12}$ alkenyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH $_2$ and -CN, C $_2$ -C $_{12}$ alkynyl, and C $_2$ -C $_{12}$ alkynyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH $_2$ and -CN;

Ring A is selected from C $_6$ -C $_{10}$ aryl, C $_6$ -C $_{10}$ aryl substituted by at least one R^5 , 5-10 membered heteroaryl, and 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^5 , wherein any two adjacent R^5 together with the atoms to which they are attached may form a fused 4-7 membered ring;

R^5 is selected from R^c , -OH, halide, -CN, -C(O) R^c , -C(O)OR c , -C(O)NHR c , -C(O)NR $^cR^d$, -OR c , -OC(O) R^c , -NO $_2$, -NHR c , -NR $^cR^d$, -N(R c)C(O) R^d , -NHC(O) R^c , -SR c , -S(O) R^c , and -S(O) $_2R^c$;

R^a , R^c , and R^d are each independently selected from C $_1$ -C $_{12}$ alkyl, C $_1$ -C $_{12}$ alkyl substituted by at least one R^f , C $_3$ -C $_{12}$ cycloalkyl, C $_3$ -C $_{12}$ cycloalkyl substituted by at least one R^f , C $_2$ -C $_{12}$ alkenyl, C $_2$ -C $_{12}$

15
15

- 7 -

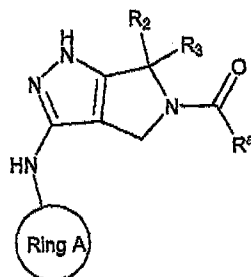
alkenyl substituted by at least one R^f , C_2 - C_{12} alkynyl, C_2 - C_{12} alkynyl substituted by at least one R^f , 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by at least one R^f , C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl substituted by at least one R^f , 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^f , C_1 - C_6 aralkyl, C_1 - C_6 aralkyl substituted by at least one R^f , C_1 - C_6 heteroaralkyl, C_1 - C_6 heteroaralkyl substituted by at least one R^f , and C_1 - C_6 perfluoroalkyl; or R^c and R^d , together with the atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered ring;

each R^f , which may be the same or different, is selected from halide, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -C(O)NR $^kR^j$, oxo, -OR k , -OC(O) R^k , -NO $_2$, -NR $^kR^j$, -N(R k)C(O) R^j , -SR k , -S(O) R^k , -S(O) $_2R^k$, C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_{12} alkyl substituted by at least one R^m , C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl substituted by at least one R^m , C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkenyl substituted by at least one R^m , C_2 - C_{12} alkynyl, C_2 - C_{12} alkynyl substituted by at least one R^m , 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by 1 to 4 R^m , C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl substituted by 1 to 4 R^m , 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by 1 to 4 R^m , C_1 - C_3 aralkyl, C_1 - C_3 aralkyl substituted by 1 to 4 R^m , C_1 - C_3 heteroaralkyl, C_1 - C_3 heteroaralkyl substituted by 1 to 4 R^m , and C_1 - C_6 perfluoroalkyl;

R^k and R^j are each independently selected from -H, -OH, C_1 - C_6 aliphatic, and C_1 - C_3 perfluoroalkyl; and

R^m is selected from halide, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -CONR $^kR^j$, oxo, -OR k , -OC(O) R^k , -NO $_2$, -NR $^kR^j$, -N(R k)C(O) R^k , -SR k , -S(O) R^k , -S(O) $_2R^k$, and C_1 - C_3 perfluoroalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

In another embodiment, the present invention provides a compound of formula III,



III

wherein:

R^2 and R^3 are each independently chosen from -H, halide, -CN, -OH, -NO $_2$, -NH $_2$, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, unsubstituted C_1 - C_6 aliphatic, C_1 - C_6 alkylamine, C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_{12} alkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH $_2$ and -CN, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH $_2$ and -CN, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkenyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH $_2$ and -CN, C_2 - C_{12} alkynyl, and C_2 - C_{12} alkynyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH $_2$ and -CN;

Ring A is selected from C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl substituted by at least one R^5 , 5-10 membered heteroaryl, and 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^5 , wherein any two adjacent R^5 together with the atoms to which they are attached may form a fused 4-7 membered ring;

R^5 is selected from R^c , -OH, halide, -CN, -C(O) R^c , -C(O)OR c , -C(O)NHR c , -C(O)NR $^cR^d$, -OR c , -OC(O) R^c , -NO $_2$, -NHR c , -NR $^cR^d$, -N(R c)C(O) R^d , -NHC(O) R^c , -SR c , -S(O) R^c , and -S(O) $_2R^c$;

76
16

- 8 -

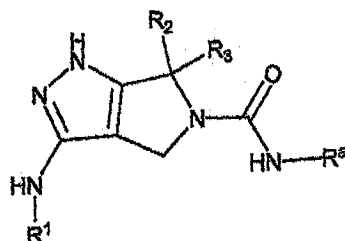
R^a , R^c , and R^d are each independently selected from C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_{12} alkyl substituted by at least one R^f , C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl substituted by at least one R^f , C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkenyl substituted by at least one R^f , C_2 - C_{12} alkynyl, C_2 - C_{12} alkynyl substituted by at least one R^f , 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by at least one R^f , C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl substituted by at least one R^f , 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^f , C_1 - C_6 aralkyl, C_1 - C_6 aralkyl substituted by at least one R^f , C_1 - C_6 heteroaralkyl, C_1 - C_6 heteroaralkyl substituted by at least one R^f , and C_1 - C_6 perfluoroalkyl; or R^c and R^d , together with the atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered ring;

each R^f , which may be the same or different, is selected from halide, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -C(O)NR $^kR^j$, oxo, -OR k , -OC(O) R^k , -NO $_2$, -NR $^kR^j$, -N(R k)C(O) R^j , -SR k , -S(O) R^k , -S(O) $_2R^k$, C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_{12} alkyl substituted by at least one R^m , C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl substituted by at least one R^m , C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkenyl substituted by at least one R^m , C_2 - C_{12} alkynyl, C_2 - C_{12} alkynyl substituted by at least one R^m , 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by 1 to 4 R^m , C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl substituted by 1 to 4 R^m , 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by 1 to 4 R^m , C_1 - C_3 aralkyl, C_1 - C_3 aralkyl substituted by 1 to 4 R^m , C_1 - C_3 heteroaralkyl, C_1 - C_3 heteroaralkyl substituted by 1 to 4 R^m , and C_1 - C_6 perfluoroalkyl;

R^k and R^j are each independently selected from -H, -OH, C_1 - C_6 aliphatic, and C_1 - C_3 perfluoroalkyl; and

R^m is selected from halide, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -CONR $^kR^j$, oxo, -OR k , -OC(O) R^k , -NO $_2$, -NR $^kR^j$, -N(R k)C(O) R^j , -SR k , -S(O) R^k , -S(O) $_2R^k$, and C_1 - C_3 perfluoroalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

In another embodiment, the present invention provides a compound of formula IV;



IV

wherein:

R^1 is chosen from -S(O) R^a , -S(O) $_2R^a$, C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_{12} alkyl substituted by at least one R^f , C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl substituted by at least one R^f , C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkenyl substituted by at least one R^f , C_2 - C_{12} alkynyl, C_2 - C_{12} alkynyl substituted by at least one R^f , 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by at least one R^f , C_1 - C_6 aralkyl, C_1 - C_6 aralkyl substituted by at least one R^f , C_1 - C_6 heteroaralkyl, C_1 - C_6 heteroaralkyl substituted by at least one R^f , C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl substituted by at least one R^f , 5-10 membered heteroaryl, and 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^f , wherein any two adjacent R^f together with the atoms to which they are attached may form a fused 4-7 membered ring;

R^2 and R^3 are each independently chosen from -H, halide, -CN, -OH, -NO $_2$, -NH $_2$, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, unsubstituted C_1 - C_6 aliphatic, C_1 - C_6 alkylamine, C_1 - C_{12}

17
17

- 9 -

alkyl, C₁-C₁₂ alkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C₃-C₁₂ cycloalkyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkenyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C₂-C₁₂ alkynyl, and C₂-C₁₂ alkynyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN;

5 R^b is selected from R^c, -OH, halide, -CN, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -OC(O)R^c, -NO₂, -NHR^c, -NR^cR^d, -N(R^c)C(O)R^d, -NHC(O)R^c, -SR^c, -S(O)R^c, and -S(O)₂R^c;

R^a, R^c, and R^d are each independently selected from C₁-C₁₂ alkyl, C₁-C₁₂ alkyl substituted by at least one R^f, C₃-C₁₂ cycloalkyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl substituted by at least one R^f, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkenyl substituted by at least one R^f, C₂-C₁₂ alkynyl, C₂-C₁₂ alkynyl substituted by at least one R^f, 3-10
10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by at least one R^f, C₆-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ aryl substituted by at least one R^f, 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^f, C₁-C₆ aralkyl, C₁-C₆ aralkyl substituted by at least one R^f, C₁-C₆ heteroaralkyl, C₁-C₆ heteroaralkyl substituted by at least one R^f, and C₁-C₆ perfluoroalkyl; or R^c and R^d, together with the atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered ring;

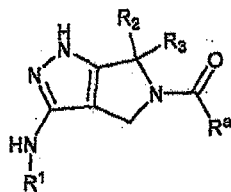
15 each R^f, which may be the same or different, is selected from halide, -OH, -CN, -C(O)R^k, -C(O)OR^k, -C(O)NR^kR^l, oxo, -OR^k, -OC(O)R^k, -NO₂, -NR^kR^l, -N(R^k)C(O)R^l, -SR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, C₁-C₁₂ alkyl, C₁-C₁₂ alkyl substituted by at least one R^m, C₃-C₁₂ cycloalkyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl substituted by at least one R^m, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkenyl substituted by at least one R^m, C₂-C₁₂ alkynyl, C₂-C₁₂ alkynyl substituted by at least one R^m, 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by 1
20 to 4 R^m, C₆-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ aryl substituted by 1 to 4 R^m, 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by 1 to 4 R^m, C₁-C₆ aralkyl, C₁-C₆ aralkyl substituted by 1 to 4 R^m, C₁-C₆ heteroaralkyl, C₁-C₆ heteroaralkyl substituted by 1 to 4 R^m, and C₁-C₆ perfluoroalkyl;

R^k and R^l are each independently selected from -H, -OH, C₁-C₆ aliphatic, and C₁-C₆ perfluoroalkyl;

25 R^m is selected from halide, -OH, -CN, -C(O)R^k, -C(O)OR^k, -CONR^kR^l, oxo, -OR^k, -OC(O)R^k, -NO₂, -NR^kR^l, -N(R^k)C(O)R^l, -SR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, and C₁-C₆ perfluoroalkyl; and

when the atoms of any two adjacent R^b groups that are attached directly to R¹ are chosen from carbon, nitrogen, oxygen and sulfur, then said adjacent R^b groups may form a fused 4-7 membered ring;
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

In another embodiment, the present invention provides a compound of formula V,



V

wherein:

35 R¹ is chosen from -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, C₁-C₁₂ alkyl, C₁-C₁₂ alkyl substituted by at least one R^f, C₃-C₁₂ cycloalkyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl substituted by at least one R^f, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkenyl substituted by at least one R^f, C₂-C₁₂ alkynyl, C₂-C₁₂ alkynyl substituted by at least one R^f, 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by at least one R^f, C₁-C₆ aralkyl, C₁-C₆ aralkyl substituted by at

18
18

- 10 -

least one R^f , C_1-C_6 heteroaralkyl, C_1-C_6 heteroaralkyl substituted by at least one R^f , C_6-C_{10} aryl, C_6-C_{10} aryl substituted by at least one R^f , 5-10 membered heteroaryl, and 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^f , wherein any two adjacent R^f together with the atoms to which they are attached may form a fused 4-7 membered ring;

5 R^2 and R^3 are each independently chosen from -H, halide, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, C_1-C_3 perfluoroalkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_6 alkoxyalkyl, unsubstituted C_1-C_6 aliphatic, C_1-C_6 alkylamine, C_1-C_{12} alkyl, C_1-C_{12} alkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkenyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN, C_2-C_{12} alkynyl, and C_2-C_{12} alkynyl substituted by 1 or 2 groups selected from -OH, -NH₂ and -CN;

R^5 is selected from R^c , -OH, halide, -CN, -C(O) R^c , -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^c R^d , -OR^c, -OC(O) R^c , -NO₂, -NHR^c, -NR^c R^d , -N(R^c)C(O) R^d , -NHC(O) R^c , -SR^c, -S(O) R^c , and -S(O)₂ R^c ;

15 R^a , R^c , and R^d are each independently selected from C_1-C_{12} alkyl, C_1-C_{12} alkyl substituted by at least one R^f , C_3-C_{12} cycloalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl substituted by at least one R^f , C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkenyl substituted by at least one R^f , C_2-C_{12} alkynyl, C_2-C_{12} alkynyl substituted by at least one R^f , 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by at least one R^f , C_6-C_{10} aryl, C_6-C_{10} aryl substituted by at least one R^f , 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^f , C_1-C_6 aralkyl, C_1-C_6 aralkyl substituted by at least one R^f , C_1-C_6 heteroaralkyl, C_1-C_6 heteroaralkyl substituted by at least one R^f , and C_1-C_6 perfluoroalkyl; or R^c and R^d , together with the atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered ring;

20 each R^f , which may be the same or different, is selected from halide, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -C(O)NR^k R^l , oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NR^k R^l , -N(R^k)C(O) R^l , -SR^k, -S(O) R^k , -S(O)₂ R^k , C_1-C_{12} alkyl, C_1-C_{12} alkyl substituted by at least one R^m , C_3-C_{12} cycloalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl substituted by at least one R^m , C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkenyl substituted by at least one R^m , C_2-C_{12} alkynyl, C_2-C_{12} alkynyl substituted by at least one R^m , 3-10 membered heterocycle, 3-10 membered heterocycle substituted by 1 to 4 R^m , C_6-C_{10} aryl, C_6-C_{10} aryl substituted by 1 to 4 R^m , 5-10 membered heteroaryl, 5-10 membered heteroaryl substituted by 1 to 4 R^m , C_1-C_3 aralkyl, C_1-C_3 aralkyl substituted by 1 to 4 R^m , C_1-C_3 heteroaralkyl, C_1-C_3 heteroaralkyl substituted by 1 to 4 R^m , and C_1-C_3 perfluoroalkyl;

25 R^k and R^l are each independently selected from -H, -OH, C_1-C_6 aliphatic, and C_1-C_3 perfluoroalkyl; R^m is selected from halide, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -CONR^k R^l , oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NR^k R^l , -N(R^k)C(O) R^l , -SR^k, -S(O) R^k , -S(O)₂ R^k , and C_1-C_3 perfluoroalkyl; and

when the atoms of any two adjacent R^5 groups that are attached directly to R^1 are chosen from carbon, nitrogen, oxygen and sulfur, then said adjacent R^5 groups may form a fused 4-7 membered ring; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

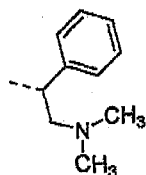
35 In some embodiments, R^2 and R^3 are -CH₃. In some embodiments, R^4 is selected from -COR^a, -C(O)NHR^a, and -C(O)NR^a R^b ; and R^a is selected from C_1-C_{12} alkyl, C_1-C_{12} alkyl substituted by at least one R^f , C_3-C_{12} cycloalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl substituted by at least one R^f , C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkenyl substituted by at least one R^f , C_2-C_{12} alkynyl, and C_2-C_{12} alkynyl substituted by at least one R^f . In some embodiments, R^a is selected from cycloalkyl, and cycloalkyl substituted by at least one R^f . In some

40 embodiments, R^a is selected from cyclopropyl, and cyclopropyl substituted by at least one R^f . In some

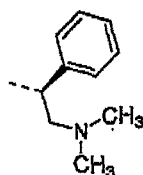
19
19

- 11 -

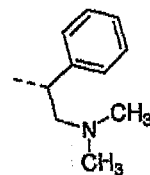
embodiments, R^a is selected from cyclopropyl, and trans-2-phenylcyclopropyl. In some embodiments, R^a is selected from ethyl and ethyl substituted by at least one R^f . In some embodiments, R^a is



. In some embodiments, R^a is

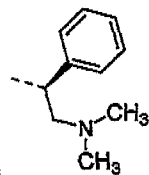


. In some embodiments, R^a is selected from

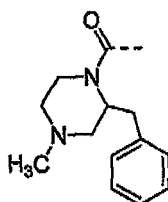


ethyl and ethyl substituted by at least one R^f . In some embodiments, R^a is

. In some

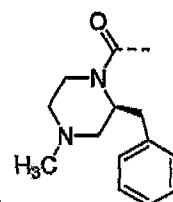


5 embodiments, R^a is



In some embodiments, R^4 is

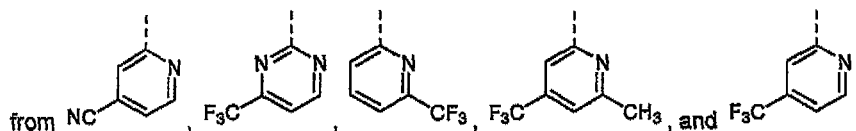
. In some embodiments, R^4 is



In some embodiments, R^1 is selected from 5-10 membered heteroaryl, and 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^5 . In some embodiments, Ring A is 5-10 membered heteroaryl. In some embodiments, Ring A is 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^5 .

10 In some embodiments, the 5-10 membered heteroaryl is selected from pyrrole, furan, thiophene, oxazole, thiazole, pyrazole, pyridine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, purine, tetrazole, triazine, and carbazole.

In some embodiments, the 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^5 is selected



15

20
20

- 14 -

each R^5 is independently R^x ;

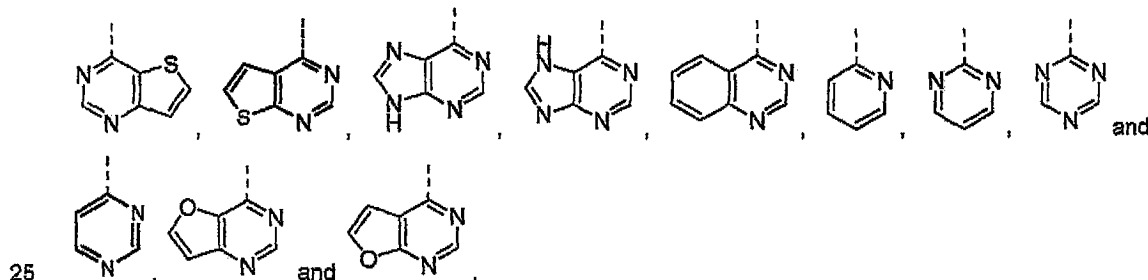
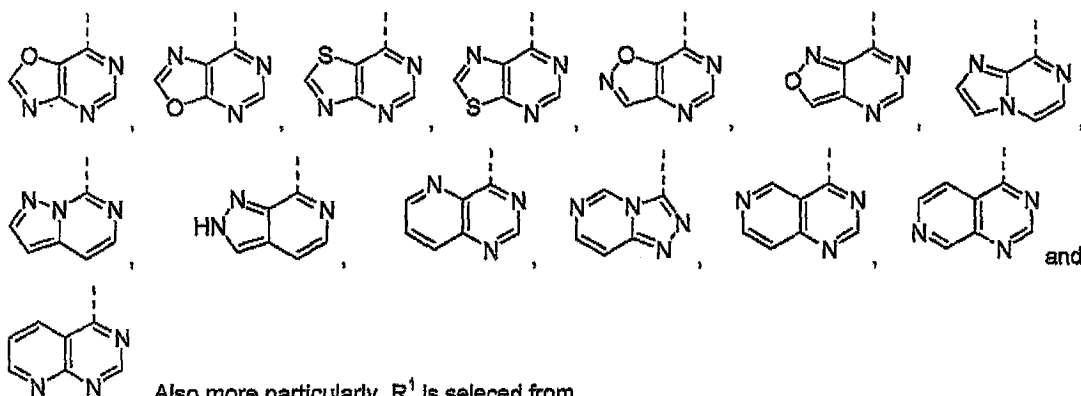
each R^x is independently $-(L^1)_m-(C_1-C_6 \text{ perfluoroalkyl})$, $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $C_2-C_6 \text{ alkenyl}$, $C_2-C_6 \text{ alkynyl}$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_3-C_4 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(3-4 \text{ member heterocyclyl})$ optionally substituted by 1-2 $C_1-C_3 \text{ alkyl}$, $-(L^1)_m\text{-halide}$, $-(L^1)_m\text{-CN}$, $-(L^1)_m\text{-C(O)R}^k$, $-(L^1)_m\text{-C(O)OR}^k$, $-(L^1)_m\text{-C(O)NR}^k\text{R}^l$, $-(L^1)_m\text{-C(O)SR}^l$, $-(L^1)_m\text{-OR}^k$, $-(L^1)_m\text{-OC(O)R}^k$, $-(L^1)_m\text{-OC(O)NR}^k\text{R}^l$, $-(L^1)_m\text{-NO}_2$, $-(L^1)_m\text{-NR}^k\text{R}^l$, $-(L^1)_m\text{-N(R}^k\text{)C(O)R}^l$, $-(L^1)_m\text{-N(R}^k\text{)C(O)OR}^l$, $-(L^1)_m\text{-O-L}^1\text{-NR}^k\text{R}^l$, $-(L^1)_m\text{-O-L}^1\text{-OR}^k$, $-(L^1)_m\text{-NR}^l\text{-L}^1\text{-OR}^k$, $-(L^1)_m\text{-SR}^k$, $-(L^1)_m\text{-S(O)R}^k$, $-(L^1)_m\text{-S(O)OR}^k$, $-(L^1)_m\text{-S(O)NR}^k\text{R}^l$, $-(L^1)_m\text{-S(O)}_2\text{R}^k$, $-(L^1)_m\text{-S(O)}_2\text{OR}^k$ or $-(L^1)_m\text{-S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^l$, wherein each R^l and R^k is independently H, OH, $C_1-C_3 \text{ alkyl}$ or $C_1-C_3 \text{ perfluoroalkyl}$, or R^l and R^k on the same nitrogen forms a 3-4 member ring selected from aziridinyl and azetidiny; L^1 is a bivalent radical selected from $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})$ -, $-(C_3-C_4 \text{ cycloalkylene})$ -, $-(3-4 \text{ member heterocyclylene})$ -, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-(C_3-C_4 \text{ cycloalkylene})$ -, $-(C_3-C_4 \text{ cycloalkylene})-(C_1-C_3 \text{ alkylene})$ -, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-(3-4 \text{ member heterocyclylene})$ - and $-(3-4 \text{ member heterocyclylene})-(C_1-C_3 \text{ alkylene})$ -;

R^a is selected from $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})\text{-phenyl}$, $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})\text{-(5-12 member heteroaryl)}$, $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})\text{-(3-12 member heterocyclyl)}$ and $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})\text{-(C}_3\text{-C}_{12} \text{ cycloalkyl)}$, R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x ; and

each m is independently 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

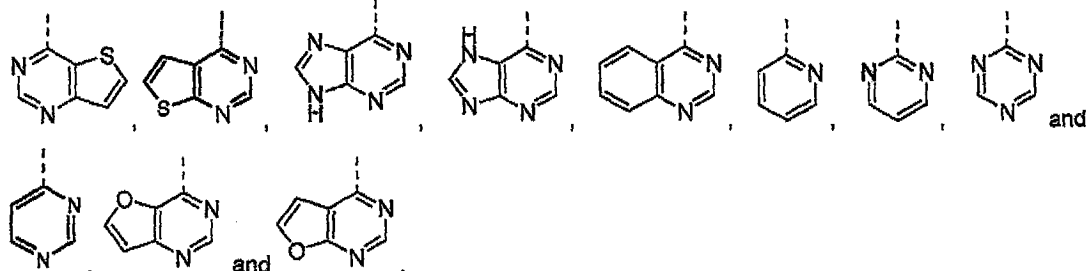
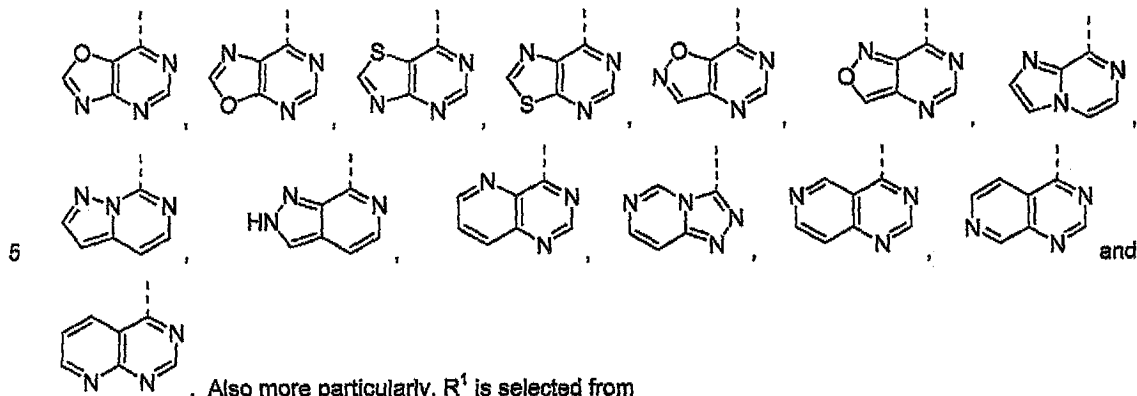
In one particular aspect of this embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, B is $-\text{O}-$, R^2 is unsubstituted methyl, R^3 is unsubstituted methyl. More particularly, R^1 is selected from



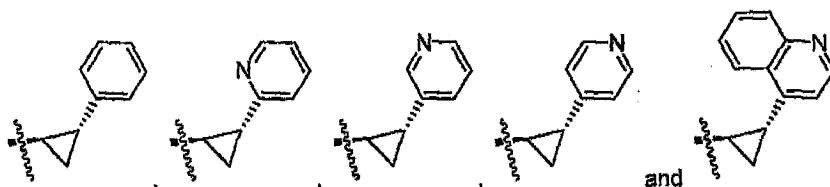
21
21

- 15 -

In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, B is -NH-, R² is unsubstituted methyl, R³ is unsubstituted methyl. More particularly, R¹ is selected from

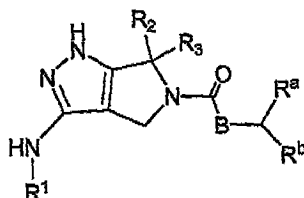


10 In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, R^a is selected from -cyclopropylene-phenyl, -cyclopropylene-(5-12 member heteroaryl) and -cyclopropylene-(3-12 member heterocyclyl), R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x. More particularly, R^a is selected from



15 wherein the stereochemistry indicated herein represents that the two substituents of the cyclopropylene group are *trans*, R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x. Even more particularly, the stereochemistry indicated herein represents the absolute stereochemistry at the carbon centers of the cyclopropylene group.

In yet another embodiment, the current invention provides a compound of formula VII,

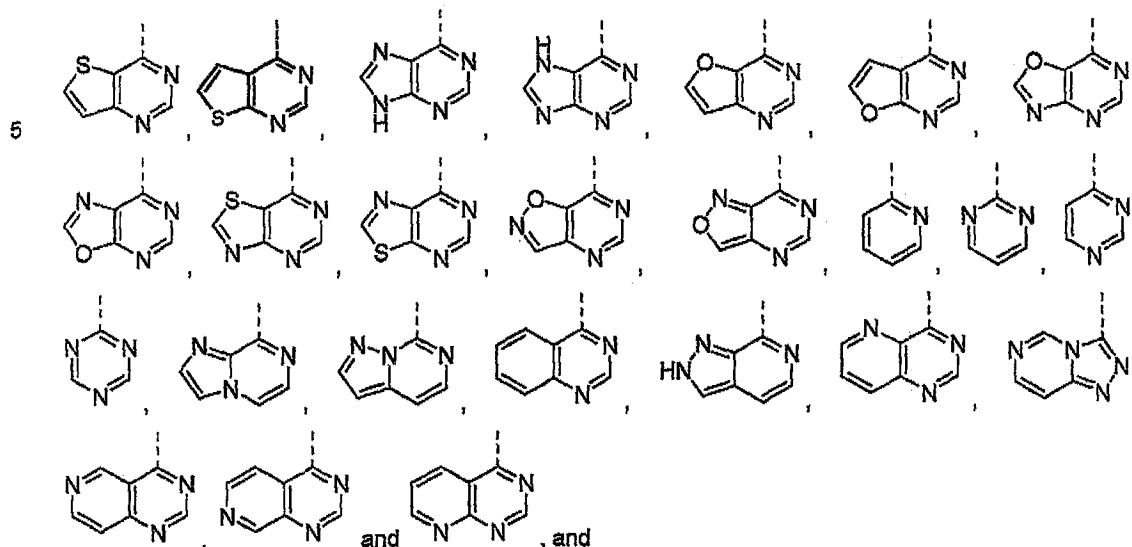


22
22

- 16 -

VII

wherein:

B is a bond, $-\text{CHR}^t$, $-\text{O}-$ or $-\text{NH}-$, wherein R^t is H or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl; R^1 is selected from R^1 is optionally further substituted by 1-5 R^5 ;

10 R^2 is unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, R_3 is unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, or R^2 and R^3 form a ring selected from unsubstituted cyclopropyl and unsubstituted cyclobutyl;

R^a is selected from $-(\text{L}^2)_m\text{-phenyl}$, $-(\text{L}^2)_m\text{-(5-12 member heteroaryl)}$, $-(\text{L}^2)_m\text{-(C}_3\text{-C}_{12} \text{ cycloalkyl)}$, and $-(\text{L}^2)_m\text{-(3-12 member heterocyclyl)}$, wherein L^2 is a bivalent radical selected from $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})\text{-(C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})\text{-(C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, $-\text{O}-$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})\text{-O-}$ and $-\text{O}\text{-(C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, and R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x ;

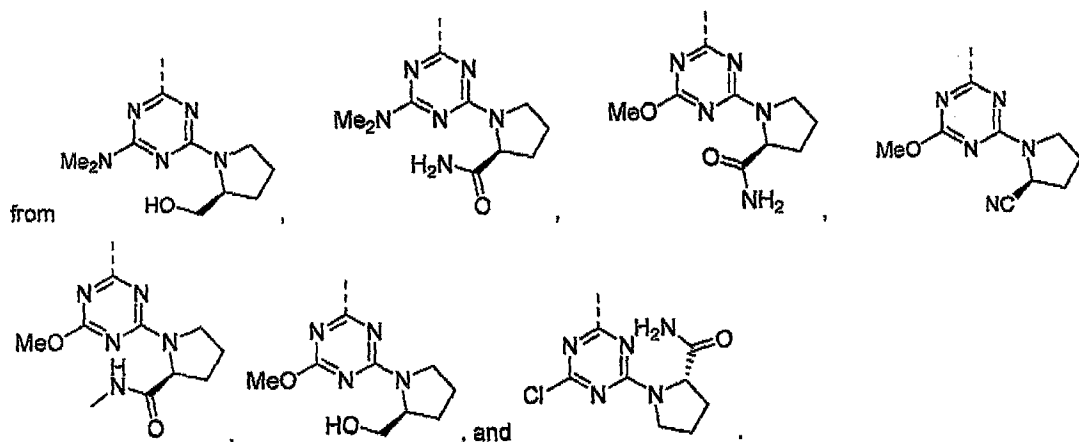
15 R^b is $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylene})_m\text{-NR}^p\text{R}^q$, wherein each R^p and R^q is independently H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, or R^p and R^q forms a 3-7 member heterocyclyl containing 1-2 heteroatoms selected from O and N, the said 3-7 member heterocyclyl is optionally further substituted by 1-3 groups selected from halide and $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl;

20 each R^5 is independently R^x ;

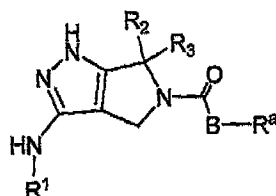
each R^x is independently $-(\text{L}^1)_m\text{-(C}_1\text{-C}_6 \text{ perfluoroalkyl)}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})_m\text{-(C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkyl)}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})_m\text{-(3-4 member heterocyclyl)}$ optionally substituted by 1-2 $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $-(\text{L}^1)_m\text{-halide}$, $-(\text{L}^1)_m\text{-CN}$, $-(\text{L}^1)_m\text{-C(O)R}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-C(O)OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-C(O)NR}^k\text{R}^l$, $-(\text{L}^1)_m\text{-C(O)SR}^l$, $-(\text{L}^1)_m\text{-OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-OC(O)R}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-OC(O)NR}^k\text{R}^l$, $-(\text{L}^1)_m\text{-NO}_2$, $-(\text{L}^1)_m\text{-NR}^k\text{R}^l$, $-(\text{L}^1)_m\text{-N(R}^k\text{)C(O)R}^l$, $-(\text{L}^1)_m\text{-N(R}^k\text{)C(O)OR}^l$, $-(\text{L}^1)_m\text{-O-L}^1\text{-NR}^k\text{R}^l$, $-(\text{L}^1)_m\text{-O-L}^1\text{-OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-NR}^l\text{-L}^1\text{-OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-SR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)R}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)NR}^k\text{R}^l$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)}_2\text{R}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)}_2\text{OR}^k$ or $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^l$, wherein each R^l and R^k is independently H, OH, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_3$ perfluoroalkyl, or R^l and R^k on the same nitrogen forms a 3-4 member ring selected from aziridinyl and azetidiny; L^1 is a bivalent radical selected from $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(3\text{-4 member heterocyclylene})-$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})\text{-(C}_3\text{-C}_4$

- 13 -

In some embodiments, the 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^5 is selected



In another embodiment, the current invention provides a compound of formula VI,

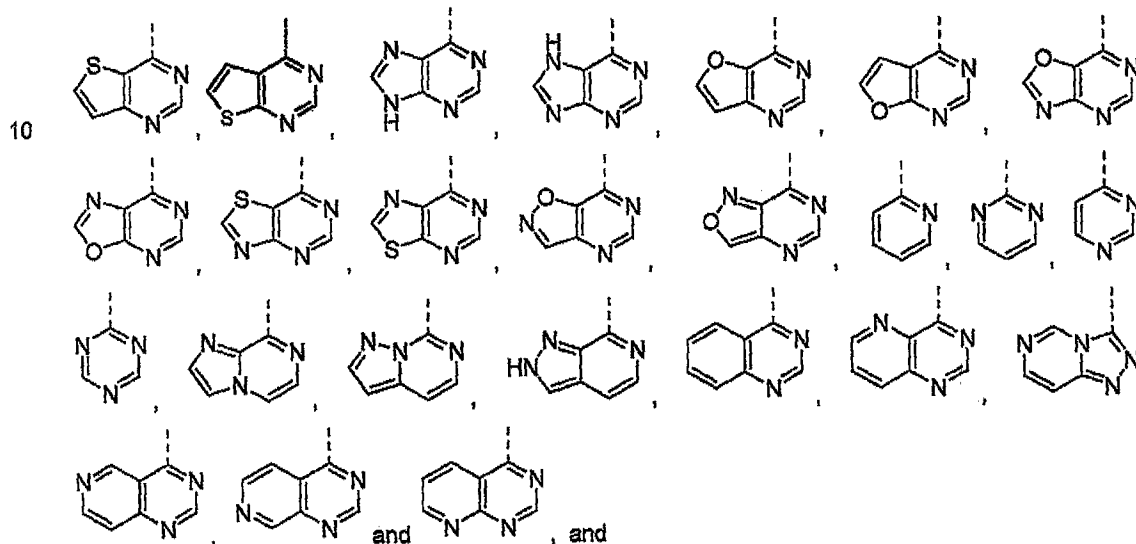


VI

wherein:

B is a bond, $-CHR^1$, $-O-$ or $-NH-$, wherein R^1 is H or C_1-C_3 alkyl;

R^1 is selected from



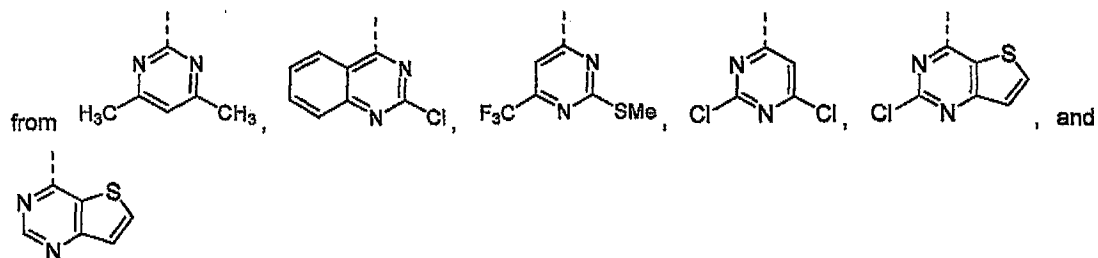
R^1 is optionally further substituted by 1-5 R^6 ;

15 R^2 is unsubstituted C_1-C_3 alkyl, R^3 is unsubstituted C_1-C_3 alkyl, or R^2 and R^3 forms a ring selected from unsubstituted cyclopropyl and unsubstituted cyclobutyl;

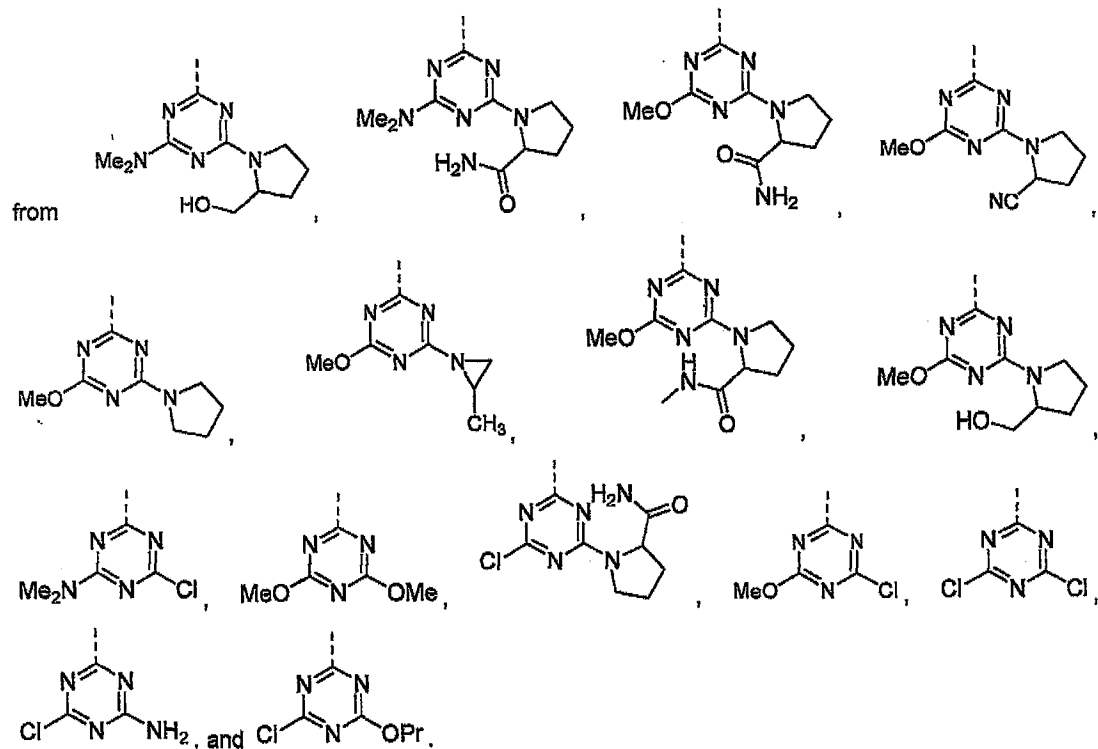
24
2A

- 12 -

In some embodiments, the 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^5 is selected



5 In some embodiments, the 5-10 membered heteroaryl substituted by at least one R^5 is selected



10

25
25

- 17 -

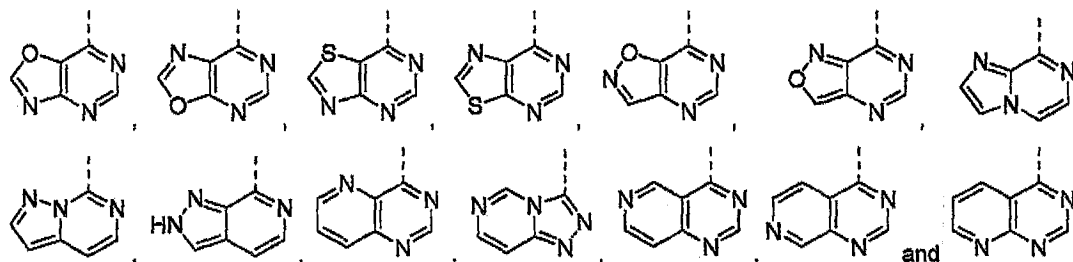
cycloalkylene)-, -(C₃-C₄ cycloalkylene)-(C₁-C₃ alkylene)-, -(C₁-C₃ alkylene)-(3-4 member heterocycliyene)- and -(3-4 member heterocycliyene)-(C₁-C₃ alkylene)-; and

each m is independently 0 or 1;

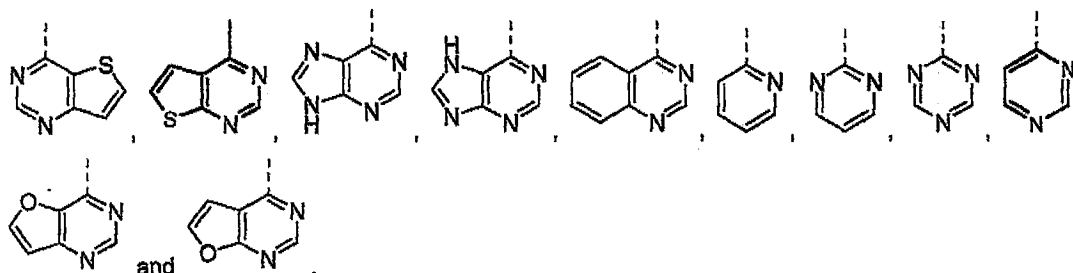
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

- 5 In one particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, B, R^a, R^b and the carbon that connects them form a S chiral center at the carbon. More particularly, the compound is no less than 90% enantiomerically pure regarding the S chiral center.

In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, B is -O-, R² is unsubstituted methyl, R³ is unsubstituted methyl. More particularly, R¹ is selected from

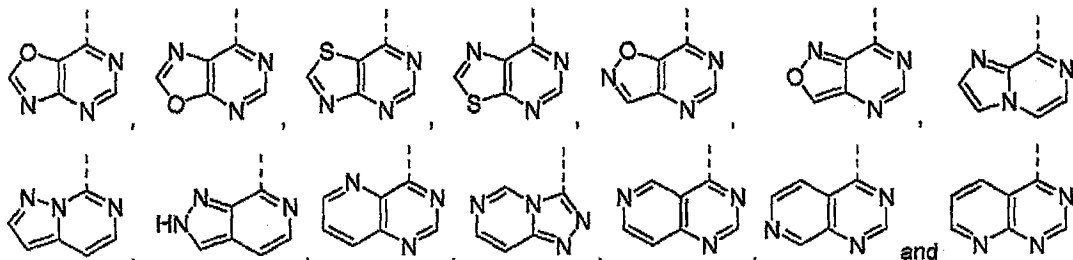


Also more particularly, R¹ is selected from



15

In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, B is -NH-, R² is unsubstituted methyl, R³ is unsubstituted methyl. More particularly, R¹ is selected from

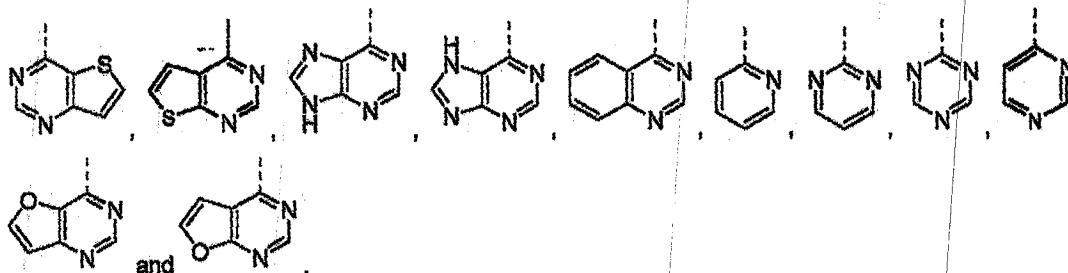


20

Also more particularly, R¹ is selected from

26
26

- 18 -



In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, R^b is selected from $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ and pyrrolyl.

5 In another particular aspect of the embodiment, and in combination of any other particular aspect not inconsistent, R^a is selected from phenyl, 5-12 member heteroaryl, 3-12 member heterocyclyl and 3-12 member cycloalkyl, R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x .

In yet another embodiment, the current invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention.

10 In yet another embodiment, the current invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

In yet another embodiment, the current invention provides a method of treating a mammalian disease condition mediated by protein kinase activity, comprising administering to a mammal a therapeutically acceptable amount of a compound, salt, hydrate or solvate of the invention. In one aspect
15 of this embodiment, mammalian disease condition is tumor growth or abnormal cell proliferation.

In yet another embodiment, the current invention provides a method of modulating the activity of a protein kinase, comprising contacting the protein kinase with an effective amount of a compound, or pharmaceutically acceptable salt, solvate of any of the invention. In one aspect of this embodiment, the protein kinase is a PAK4 protein kinase.

20 In some embodiments, the present teachings provide pharmaceutical compositions comprising any of the compounds described herein and a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of such compositions are described below.

In some embodiments, the present teachings provide a method of treating abnormal cell growth in a mammal, including a human, the method comprising administering to the mammal any of compound or
25 pharmaceutical composition of the present teachings.

In some embodiments, the abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the
30 endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the
35 renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors,

27
27

- 19 -

brain stem glioma, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers. In some embodiments, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or restinosis.

In some embodiments, the method further comprises administering to the mammal an amount of one or more substances selected from anti-tumor agents, anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents, which amounts are together effective in treating said abnormal cell growth. Such substances include those disclosed in PCT Publication Nos. WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 and WO 00/38786, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties.

Examples of anti-tumor agents include mitotic inhibitors, for example vinca alkaloid derivatives such as vinblastine, vinorelbine, vindesine and vincristine; colchines, allochochine, halichondrine, N-benzoyltrimethyl-methyl ether colchicinic acid, dolastatin 10, maytansine, rhizoxine, taxanes such as taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-N-[3-(dimethylamino)propyl]glutaramate (taxol derivative), thiocholicine, trityl cysteine, teniposide, methotrexate, azathioprine, fluorouracil, cytosine arabinoside, 2'2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine), adriamycin and mitamycin. Alkylating agents, for example cis-platin, carboplatin, oxiplatin, iproplatin, Ethyl ester of N-acetyl-DL-sarcosyl-L-leucine (Asaley or Asalex), 1,4-cyclohexadiene-1,4-dicarbamic acid, 2,5-bis(1-aziridinyl)-3,6-dioxo-, diethyl ester (diaziquone), 1,4-bis(methanesulfonyloxy)butane (bisulfan or leucosulfan), chlorozotocin, ciomesone, cyanomorpholinodoxorubicin, cyclodisone, dianhydroglactitol, fluorodopan, hepsulfam, mitomycin C, hycanthone, mitomycin C, mitozolamide, 1-(2-chloroethyl)-4-(3-chloropropyl)-piperazine dihydrochloride, piperazinedione, pipobroman, porfiromycin, spirohydantoin mustard, teroxirone, tetraplatin, thiotepe, triethylenemelamine, uracil nitrogen mustard, bis(3-mesyloxypropyl)amine hydrochloride, mitomycin, nitrosourea agents such as cyclohexyl-chloroethylnitrosourea, methylcyclohexyl-chloroethylnitrosourea 1-(2-chloroethyl)-3-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1-nitroso-urea, bis(2-chloroethyl)nitrosourea, procarbazine, dacarbazine, nitrogen mustard-related compounds such as mechlorethamine, cyclophosphamide, ifosamide, melphalan, chlorambucil, estramustine sodium phosphate, streptozin, and temozolamide. DNA anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, cytosine arabinoside, hydroxyurea, 2-[(3-hydroxy-2-pyridinodonyl)methylene]-hydrazinecarbothioamide, deoxyfluorouridine, 5-hydroxy-2-formylpyridine thiosemicarbazone, alpha-2'-deoxy-6-thioguanosine, aphidicolin glycinate, 5-azadeoxycytidine, beta-thioguanine deoxyriboside, cyclocytidine, guanazole, inosine glycodialdehyde, macebecin II, pyrazolimidazole, cladribine, pentostatin, thioguanine, mercaptopurine, bleomycin, 2-chlorodeoxyadenosine, inhibitors of thymidylate synthase such as raltitrexed and pemetrexed disodium, clofarabine, flouxuridine and fludarabine. DNA/RNA antimetabolites, for example, L-alanosine, 5-azacytidine, acivicin, aminopterin and derivatives thereof such as N-[2-chloro-5-[(2,4-diamino-5-methyl-6-quinazolinyl)-methyl]amino]benzoyl]-L-aspartic acid, N-[4-[(2,4-diamino-5-ethyl-6-quinazolinyl)methyl]amino]benzoyl]-L-aspartic acid, N-[2-chloro-4-[(2,4-diaminopteridinyl)methyl]amino]benzoyl]-L-aspartic acid, soluble Baker's antifol, dichloroallyl lawson, brequinar, floraf, dihydro-5-azacytidine, methotrexate, N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid tetrasodium salt, pyrazofuran, trimetrexate, plicamycin, actinomycin D, cryptophycin, and analogs such as cryptophycin-52 or, for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-

28
28

- 20 -

2-thenoyl)-L-glutamic acid; growth factor inhibitors; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; proteins, for example interferon; and anti-hormones, for example anti-estrogens such as NolvadexTM (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as CasodexTM (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide). Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment.

Anti-angiogenesis agents include MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREXTM (celecoxib), valdecoxib, and rofecoxib. Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 96/33172 (published October 24, 1996), WO 96/27583 (published March 7, 1996), European Patent Application No. 97304971.1 (filed July 8, 1997), European Patent Application No. 99308617.2 (filed October 29, 1999), WO 98/07697 (published February 26, 1998), WO 98/03516 (published January 29, 1998), WO 98/34918 (published August 13, 1998), WO 98/34915 (published August 13, 1998), WO 98/33768 (published August 6, 1998), WO 98/30566 (published July 16, 1998), European Patent Publication 606,046 (published July 13, 1994), European Patent Publication 931,788 (published July 28, 1999), WO 90/05719 (published May 31, 1990), WO 99/52910 (published October 21, 1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/29667 (published June 17, 1999), PCT International Application No. PCT/IB98/01113 (filed July 21, 1998), European Patent Application No. 99302232.1 (filed March 25, 1999), Great Britain patent application number 9912961.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No. 60/148,464 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,863,949 (issued January 26, 1999), United States Patent 5,861,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780,386 (published June 25, 1997), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (*i.e.* MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Examples of MMP inhibitors include AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, and the following compounds:

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-cyclopentyl)-amino]-propionic acid; 3-exo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide; (2R, 3R) 1-[4-(2-chloro-4-fluoro-benzyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide; 4-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide; 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-cyclobutyl)-amino]-propionic acid; 4-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide; 3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carboxylic acid hydroxyamide; (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-methyl-benzyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide; 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methyl-ethyl)-amino]-propionic acid; 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(4-hydroxy-carbamoyltetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-propionic acid; 3-exo-3-[4-(4-chloro-phenoxy)benzene-sulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide; 3-endo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide;

29
29

- 21 -

3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid hydroxyamide; and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof.

5 Examples of signal transduction inhibitors include agents that can inhibit EGFR (epidermal growth factor receptor) responses, such as EGFR antibodies, EGF antibodies, and molecules that are EGFR inhibitors; VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitors; and erbB2 receptor inhibitors, such as organic molecules or antibodies that bind to the erbB2 receptor, for example, HERCEPTINTM (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

10 EGFR inhibitors are described in, for example in WO 95/19970 (published July 27, 1995), WO 98/14451 (published April 9, 1998), WO 98/02434 (published January 22, 1998), and United States Patent 5,747,498 (issued May 5, 1998). EGFR-inhibiting agents include, but are not limited to, the monoclonal antibodies C225 and anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), the compounds ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA), and OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) and EGF fusion toxin (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

15 VEGF inhibitors, for example SU-5416 and SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), can also be combined or co-administered with the composition. VEGF inhibitors are described in, for example in WO 99/24440 (published May 20, 1999), PCT International Application PCT/IB99/00797 (filed May 3, 1999), in WO 95/21613 (published August 17, 1995), WO 99/61422 (published December 2, 1999), United States Patent 5,834,504 (issued November 10, 1998), WO 98/50356 (published November 12, 1998), United States Patent 5,883,113 (issued March 16, 1999), United States Patent 5,886,020 (issued March 23, 1999), United States Patent 5,792,783 (issued August 11, 1998), WO 99/10349 (published March 4, 1999), WO 97/32856 (published September 12, 1997), WO 97/22596 (published June 26, 1997), WO 98/54093 (published December 3, 1998), WO 98/02438 (published January 22, 1998), WO 99/16755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Other examples of some specific VEGF inhibitors are IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); and angiozyme, a synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder, Colorado) and Chiron (Emeryville, California).

30 ErbB2 receptor inhibitors, such as GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), and the monoclonal antibodies AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) and 2B-1 (Chiron), may be administered in combination with the composition. Such erbB2 inhibitors include those described in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 99/35146 (published July 15, 1999), WO 99/35132 (published July 15, 1999), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13760 (published April 17, 1997), WO 95/19970 (published July 27, 1995), United States Patent 5,587,458 (issued December 24, 1996), and United States Patent 5,877,305 (issued March 2, 1999), each of which is herein incorporated by reference in its entirety. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also described in United States Provisional Application No. 60/117,341, filed January 27, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/117,346, filed January 27, 1999, both of which are herein incorporated by reference in their entirety.

30
30

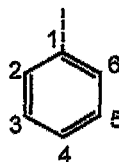
- 22 -

Other antiproliferative agents that may be used include inhibitors of the enzyme farnesyl protein transferase and inhibitors of the receptor tyrosine kinase PDGFr, including the compounds disclosed and claimed in the following United States patent applications: 09/221946 (filed December 28, 1998); 09/454058 (filed December 2, 1999); 09/501163 (filed February 9, 2000); 09/539930 (filed March 31, 2000); 09/202796 (filed May 22, 1997); 09/384339 (filed August 26, 1999); and 09/383755 (filed August 26, 1999); and the compounds disclosed and claimed in the following United States provisional patent applications: 60/168207 (filed November 30, 1999); 60/170119 (filed December 10, 1999); 60/177718 (filed January 21, 2000); 60/168217 (filed November 30, 1999), and 60/200834 (filed May 1, 2000). Each of the foregoing patent applications and provisional patent applications is herein incorporated by reference in its entirety.

Compositions of the invention can also be used with other agents useful in treating abnormal cell growth or cancer, including, but not limited to, agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4; and anti-proliferative agents such as other farnesyl protein transferase inhibitors. Specific CTLA4 antibodies that can be used in the present invention include those described in United States Provisional Application 60/113,647 (filed December 23, 1998) which is herein incorporated by reference in its entirety.

Unless otherwise stated, the following terms used in the specification and claims have the meanings discussed below. Variables defined in this section, such as R, X, n and the like, are for reference within this section only, and are not meant to have the same meaning as may be used outside of this definitions section. Further, many of the groups defined herein can be optionally substituted. The listing in this definitions section of typical substituents is exemplary and is not intended to limit the substituents defined elsewhere within this specification and claims.

As used herein, the symbol [-----] when incorporated into the chemical structure of a substituent means that the atom to which [-----] is attached is the point of attachment of that substituent to some position on another molecule. For example, X in the hypothetical molecule CH_3CH_2 -



X might be defined as X is . In which case, the placement of [-----] attached to the arbitrarily numbered position C-1, means that C-1 of the phenyl ring is attached to the methylene carbon.

The symbols "|||||" and "▲", when used together in a single molecule without further indication otherwise, merely indicate relative stereochemistry of *trans* or *cis* where applicable. The symbol "|||||" and the symbol "▲", used together or separately, in combination with an indication of them representing the absolute stereochemistry, or an indication of "S" or "R" in the corresponding chemical structure or the accompanying chemical name, indicate the absolute stereochemistry of the corresponding chiral center.

"Aliphatic" refers to straight-chain, branched or cyclic C_1 - C_{12} hydrocarbons which are completely saturated or which contains one or more units of unsaturation but which are not aromatic. Examples of aliphatic groups include linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof such

34
31

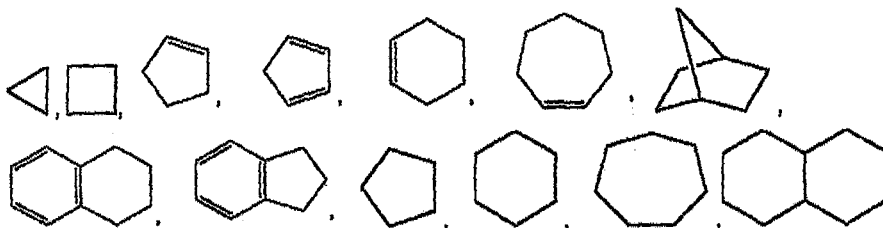
- 23 -

as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl, etc. An aliphatic group may be optionally substituted by 1-6 substituents. Suitable substituents on an aliphatic group include: 3-12 member heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, 5-12 member heteroaryl, halide, -NO₂, -NH₂, -NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, wherein R is H, C₁-C₁₀ alkyl, 3-10 member heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, 5-12 member heteroaryl.

"C₁-C₁₂ alkyl" refers to a straight chain or branched saturated hydrocarbon radical having from 1 to 12 carbon atoms. A C₁-C₁₂ alkyl group may be optionally substituted by at least one substituent. Suitable substituents on a C₁-C₁₂ alkyl group include, but are not limited to, 3-12 member heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, 5-12 member heteroaryl, halide, -NO₂, -NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, wherein each R is independently -H, C₁-C₁₀ alkyl, 3-12 member heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, 5-12 member heteroaryl. Examples of C₁-C₁₂ alkyl groups include, but are not limited to methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, neo-pentyl, sec-pentyl, hexyl, heptyl, octyl, and the like, including substituted forms thereof. Further, the term "alkyl" refers to a straight chain or branched saturated hydrocarbon radical of 1 to 20 carbon atoms, or 1 to 12 carbon atoms, or 1 to 8 carbon atoms, or 1 to 6 carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms. "Lower alkyl" refers specifically to an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms. Alkyl may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents on an alkyl group are the same as those described for a C₁-C₁₂ alkyl group.

"Cycloalkyl" refers to a cyclic saturated hydrocarbon radical having from 3 to 20 carbon atoms. A cycloalkyl group may be monocyclic and where permissible may be bicyclic or polycyclic. A cycloalkyl group may be optionally substituted by at least one substituent. Suitable substituents on a cycloalkyl group are the same as those described for an alkyl group. Examples of cycloalkyl groups include, but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, nobornyl, adamantyl, and the like, including substituted forms thereof.

"Nonaromatic carbocyclyl" refers to a 3 to 12 member all-carbon monocyclic ring group, all-carbon bicyclic or multicyclic ring system group wherein one or more of the rings may contain one or more double bonds but none of the rings has a completely conjugated pi-electron system. Examples, without limitation, of nonaromatic carbocyclyl are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexadienyl, adamantanyl, cycloheptyl, cycloheptatrienyl, and the like. A nonaromatic carbocyclyl may be substituted or unsubstituted. Typical substituent groups are the same with those of alkyl group, as defined herein. Illustrative examples of nonaromatic carbocyclyl are derived from, but not limited to, the following:



32
32

- 24 -



"Unsaturated nonaromatic carbocyclyl" refers to a nonaromatic carbocyclyl, as defined herein, that contains at least one carbon carbon double bond, one carbon carbon triple bond or a benzene ring.

5 "C₂-C₁₂ alkenyl" refers to a straight chain or branched unsaturated hydrocarbon radical having from 2 to 12 carbon atoms. A C₂-C₁₂ alkenyl group may have one or more points of unsaturation (i.e.- one or more carbon-carbon double bonds). In the case where C₂-C₁₂ alkenyl has more than one carbon-carbon double bond, the carbon-carbon double bonds can be conjugated or unconjugated. A C₂-C₁₂ alkenyl group may be optionally substituted by at least one substituent. Suitable substituents on a C₂-C₁₂ alkenyl group are the same as those described for a C₁-C₁₂ alkyl group. Examples of C₂-C₁₂ alkenyl include, but are not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, iso-butenyl, and the like, including substituted forms thereof. Further, the term "alkenyl" refers to a straight chain or branched unsaturated hydrocarbon radical having from 2 to 20 carbon atoms, or 2 to 12 carbon atoms, or 2 to 8 carbon atoms, or 2 to 6 carbon atoms, or 2 to 4 carbon atoms. An alkenyl group may have one or more points of unsaturation (i.e.- one or more carbon-carbon double bonds). In the case where an alkenyl group has more than one carbon-carbon double bond, the carbon-carbon double bonds can be conjugated or unconjugated. An alkenyl group may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents on an alkenyl group are the same as those described for a C₁-C₁₂ alkyl group.

20 "Alkoxy" refers to -OR^c wherein R^c is C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl or (C₁-C₆ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl). A "C₁-C₁₂ alkoxy" refers to an alkoxy group, as defined herein, wherein R^c has 1 to 12 total carbon atoms.

"Alkoxyalkyl" refers to an alkyl, as defined herein, that is substituted by at least one alkoxy group as defined herein. A "C₂-C₆ alkylalkoxy" refers an alkylalkoxy wherein the total carbon number of the alkyl and its alkoxy substituents are from 2 to 6.

25 "Alkylamino" refers to -NR^pR^q wherein each R^p and R^q is independently H, C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl, (C₁-C₆ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl) provided R^p and R^q are not both H. A "monoalkylamino" refers to an alkylamino group, as defined herein, wherein one of R^p and R^q is H. A "dialkylamino" refers to an alkylamino group, as defined herein, wherein none of R^p and R^q is H. A "C₁₋₁₂ alkylamino" refers to an alkylamino group that contains 1 to 10 carbon atoms.

30 "C₂-C₁₂ alkynyl" refers to a straight chain or branched hydrocarbon radical having from 2-12 carbon atoms and at least one carbon-carbon triple bond. In the case where C₂-C₁₂ alkynyl has more than one carbon-carbon double bond, the carbon-carbon double bonds can be conjugated or unconjugated. A C₂-C₁₂ alkynyl group may be optionally substituted by at least one substituent. Suitable substituents on a C₂-C₁₂ alkynyl group are the same as those described for a C₁-C₁₂ alkyl group. Examples of C₂-C₁₂ alkynyl include, but are not limited to, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne, and the like, including substituted forms thereof. Further, the term "alkynyl" refers to a straight chain or branched hydrocarbon radical of 2 to 20 carbon atoms, or 2 to 12 carbon atoms, or 2 to 8 carbon atoms, or 2 to 6 carbon atoms,

or 2 to 4 carbon atoms, and having at least one carbon-carbon triple bond. Alkynyl may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents on an alkynyl group are the same as those described for a C₁-C₁₂ alkyl group.

"Amino" refers to -NH₂.

5 "C₆-C₁₀ aryl" refers to an all-carbon monocyclic ring or polycyclic ring of 6 to 10 carbon atoms having a completely conjugated pi-electron system. A C₆-C₁₀ aryl group may be optionally substituted by at least one substituent. Suitable substituents on a C₆-C₁₀ aryl group are the same as those described for a C₁-C₁₂ alkyl group. Examples of C₆-C₁₀ aryl include, but are not limited to, phenyl and naphthyl. Further, the term "aryl" refers to an all-carbon monocyclic ring or polycyclic ring of 6 to 20 carbon atoms
10 having a completely conjugated pi-electron system. The aryl group may be substituted or unsubstituted. Examples of aryl include, but are not limited to, anthracenyl, phenanthrenyl and perylenyl.

"Aralkyl" refers to alkyl, as defined herein, that is substituted with an C₆-C₁₀ aryl group as defined above; e.g., -CH₂phenyl, -(CH₂)₂phenyl, -(CH₂)₃phenyl, CH₃CH(CH₃)CH₂phenyl, and the like and derivatives thereof. A C₁-C₆ aralkyl refers to a C₁-C₆ alkyl that is substituted with a C₆-C₁₀ aryl group.

15 "Heteroaralkyl" group means alkyl, as defined herein, that is substituted with a 5-12 membered heteroaryl group; e.g., -CH₂pyridinyl, -(CH₂)₂pyrimidinyl, -(CH₂)₃imidazolyl, and the like, and derivatives thereof. A C₁-C₆ heteroaralkyl refers to a C₁-C₆ alkyl that is substituted with an 5-12 membered heteroaryl group.

"Heteroaryl" refers to a monocyclic or fused ring group of 5 to 12 ring atoms containing one, two,
20 three or four ring heteroatoms selected from N, O, and S, the remaining ring atoms being C, and, in addition, having a completely conjugated pi-electron system. Examples, without limitation, of unsubstituted heteroaryl groups are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, oxazole, thiazole, pyrazole, pyridine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, purine, tetrazole, triazine, and carbazole. The heteroaryl group may be substituted or unsubstituted. Typical substituents include C₁₋₁₂ aliphatic, 3-10 membered
25 heterocycle, 6-10 membered aryl, halide, -NO₂, NH₂, NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, wherein R is a C₁₋₁₀ aliphatic, 3-10 membered heterocycle, C₆₋₁₀ aryl, 5-10 membered heteroaryl.

A "pharmaceutically acceptable heteroaryl" is one that is sufficiently stable to be attached to a
30 compound of the invention, formulated into a pharmaceutical composition and subsequently administered to a patient in need thereof.

Examples of typical monocyclic heteroaryl groups include, but are not limited to:



pyrrole
(pyrrolyl)



furan
(furyl)



thiophene
(thiophenyl)



pyrazole
(pyrazolyl)



imidazole
(imidazolyl)



isoxazole
(isoxazolyl)



oxazole
(oxazolyl)



isothiazole
(isothiazolyl)



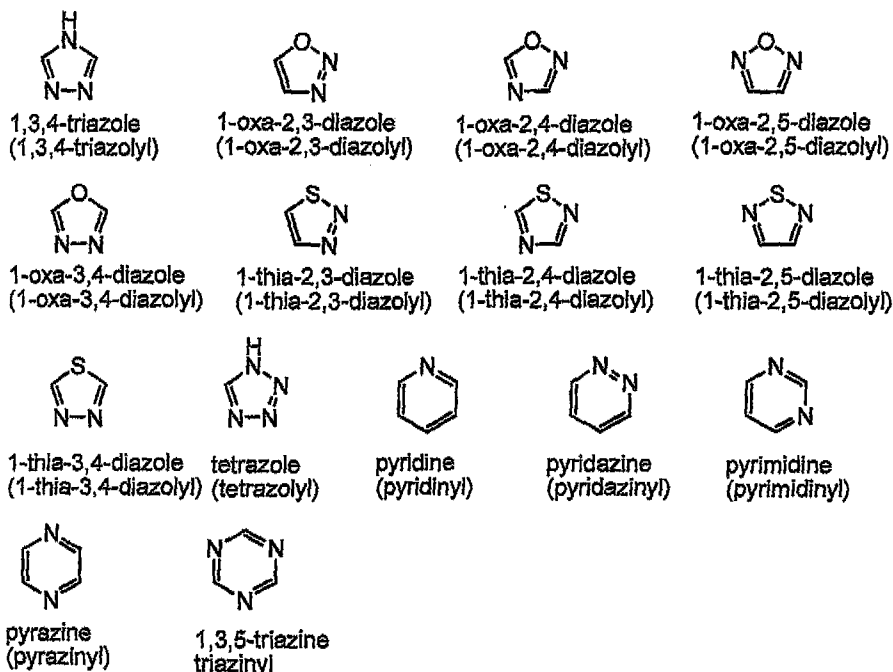
thiazole
(thiazolyl)



1,2,3-triazole
(1,2,3-triazolyl)

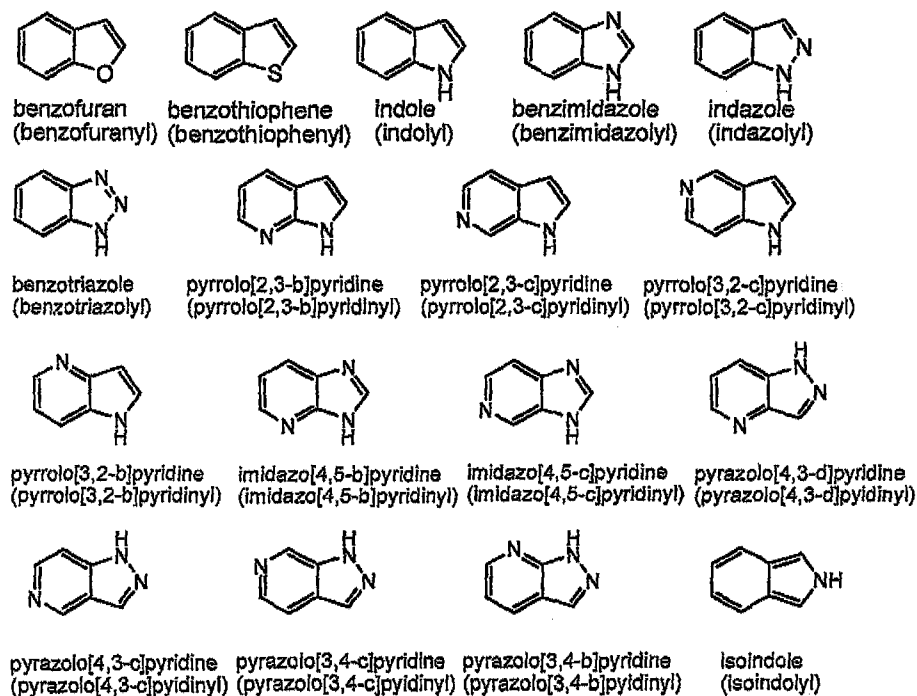
34
3A

- 26 -



5

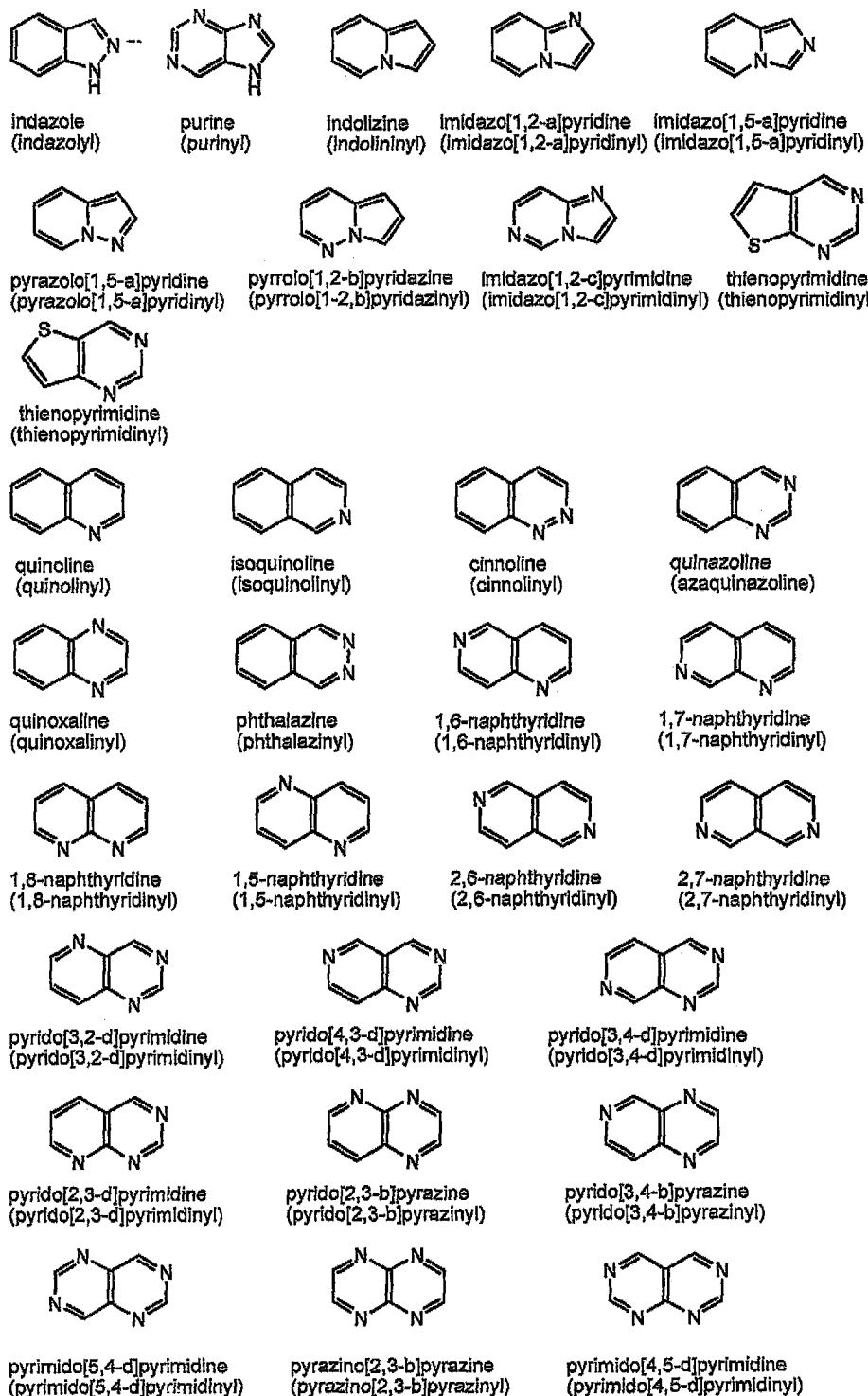
Examples of bicyclic heteroaryl groups include, but are not limited to:



0

35
35

- 27 -

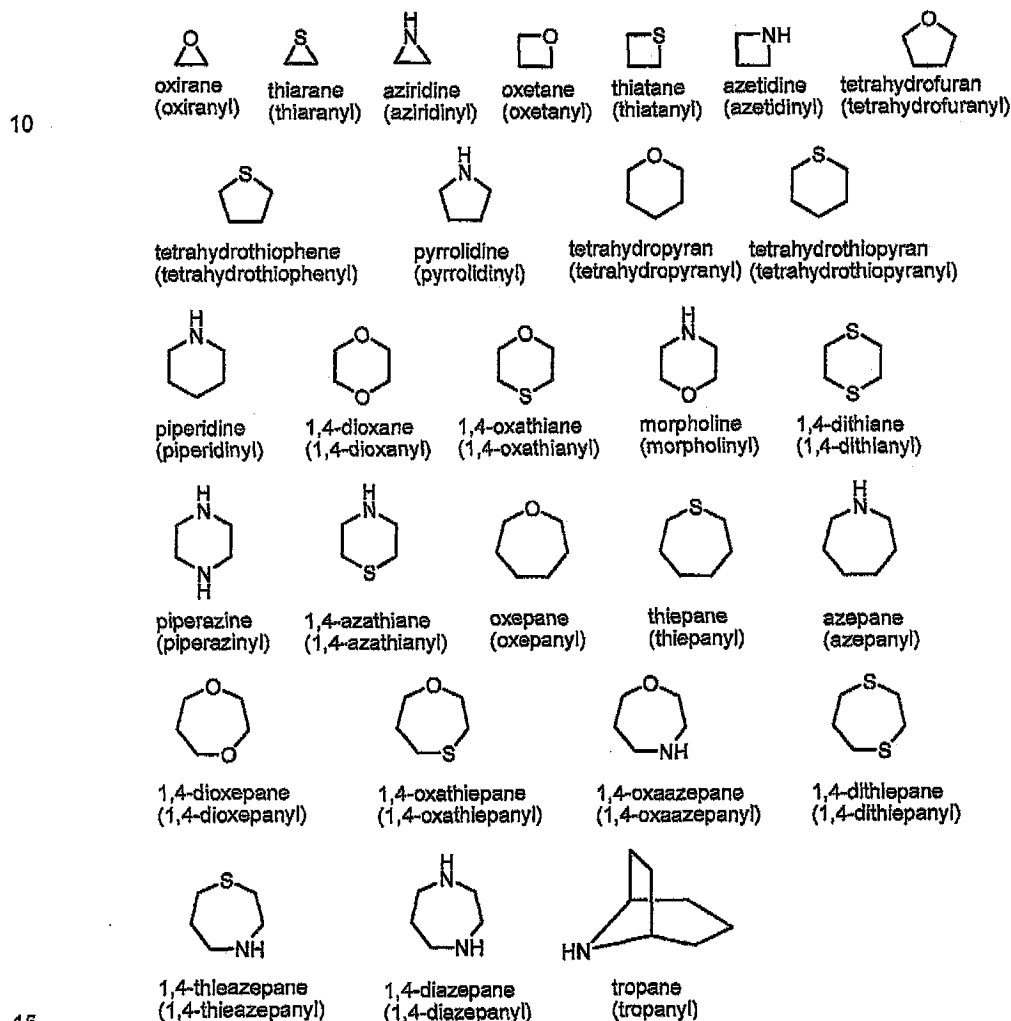


36
36

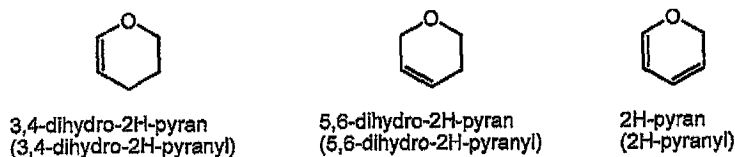
- 28 -

"Heteroalicyclic" or "heterocyclyl" refers to a monocyclic or polycyclic group having from 3 to 12 ring atoms, wherein from 1 to 4 ring atoms are heteroatoms selected from N, O, and S. "Heteroalicyclic" or "heterocyclyl" may also have one or more double bonds. However, "Heteroalicyclic" or "heterocyclyl" do not have a completely conjugated pi-electron system. "Heteroalicyclic" or "heterocyclyl" can be substituted or unsubstituted. Typical substituents include, but are not limited to, C₁-C₁₂ aliphatic, 6-10 membered aryl, 6-10 membered aryl, halide, -NO₂, NH₂, NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, wherein R is a C₁-C₁₀ alkyl, 3-10 member heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, 5-10 member heteroaryl.

Examples of saturated heterocyclyl groups include, but are not limited to:

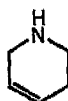


Examples of partially unsaturated heterocyclyl groups include, but are not limited to:



37
27

- 29 -

1,2,3,4-tetrahydropyridine
(1,2,3,4-tetrahydropyridinyl)1,2,5,6-tetrahydropyridine
(1,2,5,6-tetrahydropyridinyl)

When "ene" is added after "yl" at the end a term to form a new term, the new term refers to a diradical formed by removing one hydrogen atom from the original term of which the new term derived from. For example, an alkylene refers to a diradical group formed by removing one hydrogen atom from an alkyl group and that a "methylene" refers to a divalent radical $-\text{CH}_2-$ derived from removing one hydrogen atom from methyl. More examples of such diradicals include, but are not limited to: alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, phenylene, heterocyclylene, heteroarylene and (nonaromatic unsaturated carbocyclylene), which are derived from alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl, heterocyclyl, heteroaryl and

(nonaromatic unsaturated carbocyclyl), respectively. For example, "cyclopropylene" refers to both

and . For example, " $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylene" refers to all of the following: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ and $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

"oxo" refers to an oxygen double bond " $=\text{O}$ " substitution.

"Hydroxy" refers to $-\text{OH}$.

"Perfluoroalkyl" refers to an alkyl group in which all of its hydrogen atoms are replaced by fluorine atoms.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstance may but need not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "heterocycle group optionally substituted with an alkyl group" means that the alkyl may but need not be present, and the description includes situations where the heterocycle group is substituted with an alkyl group and situations where the heterocycle group is not substituted with the alkyl group.

A "pharmaceutical composition" refers to a mixture of one or more of the compounds described herein, or physiologically/pharmaceutically acceptable salts, solvates, hydrates or prodrugs thereof, with other chemical components, such as physiologically/pharmaceutically acceptable carriers and excipients.

The purpose of a pharmaceutical composition is to facilitate administration of a compound to an organism.

As used herein, a "physiologically/pharmaceutically acceptable carrier" refers to a carrier or diluent that does not cause significant irritation to an organism and does not abrogate the biological activity and properties of the administered compound.

A "pharmaceutically acceptable excipient" refers to an inert substance added to a pharmaceutical composition to further facilitate administration of a compound. Examples, without limitation, of excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, various sugars and types of starch, cellulose derivatives, gelatin, vegetable oils and polyethylene glycols.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts that retain the biological effectiveness and properties of the parent compound. Such salts include:

38
250

- 30 -

(1) acid addition salts, which can be obtained by reaction of the free base of the parent compound with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, phosphoric acid, sulfuric acid, and perchloric acid and the like, or with organic acids such as acetic acid, oxalic acid, (D) or (L) malic acid, maleic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, salicylic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid or malonic acid and the like; or

(2) salts formed when an acidic proton present in the parent compound either is replaced by a metal ion, e.g., an alkali metal ion, an alkaline earth ion, or an aluminum ion; or coordinates with an organic base such as ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine, N-methylglucamine, and the like.

"PK" refers to receptor protein tyrosine kinase (RTKs), non-receptor or "cellular" tyrosine kinase (CTKs) and serine-threonine kinases (STKs).

"Modulation" or "modulating" refers to the alteration of the catalytic activity of RTKs, CTKs and STKs. In particular, modulating refers to the activation of the catalytic activity of RTKs, CTKs and STKs, preferably the activation or inhibition of the catalytic activity of RTKs, CTKs and STKs, depending on the concentration of the compound or salt to which the RTK, CTK or STK is exposed or, more preferably, the inhibition of the catalytic activity of RTKs, CTKs and STKs.

"Catalytic activity" refers to the rate of phosphorylation of tyrosine under the influence, direct or indirect, of RTKs and/or CTKs or the phosphorylation of serine and threonine under the influence, direct or indirect, of STKs.

"Contacting" refers to bringing a compound of the present teachings and a target PK together in such a manner that the compound can affect the catalytic activity of the PK, either directly, i.e., by interacting with the kinase itself, or indirectly, i.e., by interacting with another molecule on which the catalytic activity of the kinase is dependent. Such "contacting" can be accomplished "*in vitro*," i.e., in a test tube, a petri dish or the like. In a test tube, contacting may involve only a compound and a PK of interest or it may involve whole cells. Cells may also be maintained or grown in cell culture dishes and contacted with a compound in that environment. In this context, the ability of a particular compound to affect a PK related disorder, i.e., the IC₅₀ of the compound, can be determined before use of compounds *in vivo* with more complex living organisms is attempted. For cells outside the organism, multiple methods exist, and are well-known to those skilled in the art, to get the PKs in contact with the compounds including, but not limited to, direct cell microinjection and numerous transmembrane carrier techniques.

"*In vitro*" refers to procedures performed in an artificial environment such as, e.g., without limitation, in a test tube or culture medium.

"*In vivo*" refers to procedures performed within a living organism such as, without limitation, a mouse, rat or rabbit.

"PK related disorder," "PK driven disorder," and "abnormal PK activity" all refer to a condition characterized by inappropriate, i.e., under or, more commonly, over, PK catalytic activity, where the particular PK can be an RTK, a CTK or an STK. Inappropriate catalytic activity can arise as the result of either: (1) PK expression in cells which normally do not express PKs, (2) increased PK expression leading to unwanted cell proliferation, differentiation and/or growth, or, (3) decreased PK expression leading to unwanted reductions in cell proliferation, differentiation and/or growth. Over-activity of a PK refers to either

39
25

- 31 -

amplification of the gene encoding a particular PK or production of a level of PK activity which can correlate with a cell proliferation, differentiation and/or growth disorder (that is, as the level of the PK increases, the severity of one or more of the symptoms of the cellular disorder increases). Under-activity is, of course, the converse, wherein the severity of one or more symptoms of a cellular disorder increase
5 as the level of the PK activity decreases.

"Treat", "treating" and "treatment" refer to a method of alleviating or abrogating a PK mediated cellular disorder and/or its attendant symptoms. With regard particularly to cancer, these terms simply mean that the life expectancy of an individual affected with a cancer will be increased or that one or more of the symptoms of the disease will be reduced.

10 "Organism" refers to any living entity comprised of at least one cell. A living organism can be as simple as, for example, a single eukariotic cell or as complex as a mammal, including a human being.

"Therapeutically effective amount" refers to that amount of the compound being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disorder being treated. In reference to the treatment of cancer, a therapeutically effective amount refers to that amount which has at least one
15 of the following effects:

- (1) reducing the size of the tumor;
- (2) inhibiting (that is, slowing to some extent, preferably stopping) tumor metastasis;
- (3) inhibiting to some extent (that is, slowing to some extent, preferably stopping) tumor growth, and
- 20 (4) relieving to some extent (or, preferably, eliminating) one or more symptoms associated with the cancer.

"Monitoring" means observing or detecting the effect of contacting a compound with a cell expressing a particular PK. The observed or detected effect can be a change in cell phenotype, in the catalytic activity of a PK or a change in the interaction of a PK with a natural binding partner. Techniques
25 for observing or detecting such effects are well-known in the art. The effect is selected from a change or an absence of change in a cell phenotype, a change or absence of change in the catalytic activity of said protein kinase or a change or absence of change in the interaction of said protein kinase with a natural binding partner in a final aspect of this invention.

"Cell phenotype" refers to the outward appearance of a cell or tissue or the biological function of
30 the cell or tissue. Examples, without limitation, of a cell phenotype are cell size, cell growth, cell proliferation, cell differentiation, cell survival, apoptosis, and nutrient uptake and use. Such phenotypic characteristics are measurable by techniques well-known in the art.

"Natural binding partner" refers to a polypeptide that binds to a particular PK in a cell. Natural binding partners can play a role in propagating a signal in a PK-mediated signal transduction process. A
35 change in the interaction of the natural binding partner with the PK can manifest itself as an increased or decreased concentration of the PK/natural binding partner complex and, as a result, in an observable change in the ability of the PK to mediate signal transduction.

Detailed Description

Compounds of formulas I-VII can be made following the synthetic routes in Scheme 1 and
40 Scheme 2. In Scheme 1 and Scheme 2 and the descriptions following, "BOC", "Boc" or "boc" means N-

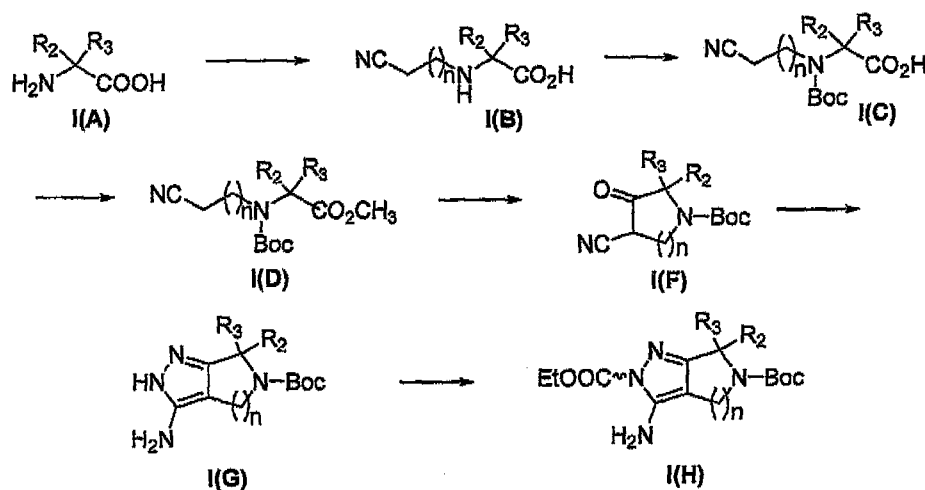
40
20

- 32 -

tert-butoxycarbonyl, DCM means CH_2Cl_2 , DIPEA (also known as Hunig's base) means diisopropyl ethyl amine, DMA means *N,N*-dimethylacetamide, "DMF" means dimethyl formamide, "DMSO" means dimethylsulfoxide, Et means $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, "MTBE" means methyl *t*-butyl ether, NMP means 1-methyl-2-pyrrolidinone, TEA means triethyl amine, TFA means trifluoro acetic acid, THF means tetrahydrofuran.

- 5 While schemes 1 and 2 and the description refer to compound I, schemes 1 and 2 and the description are equally applicable to compounds II, III, IV, V, VI and VII.

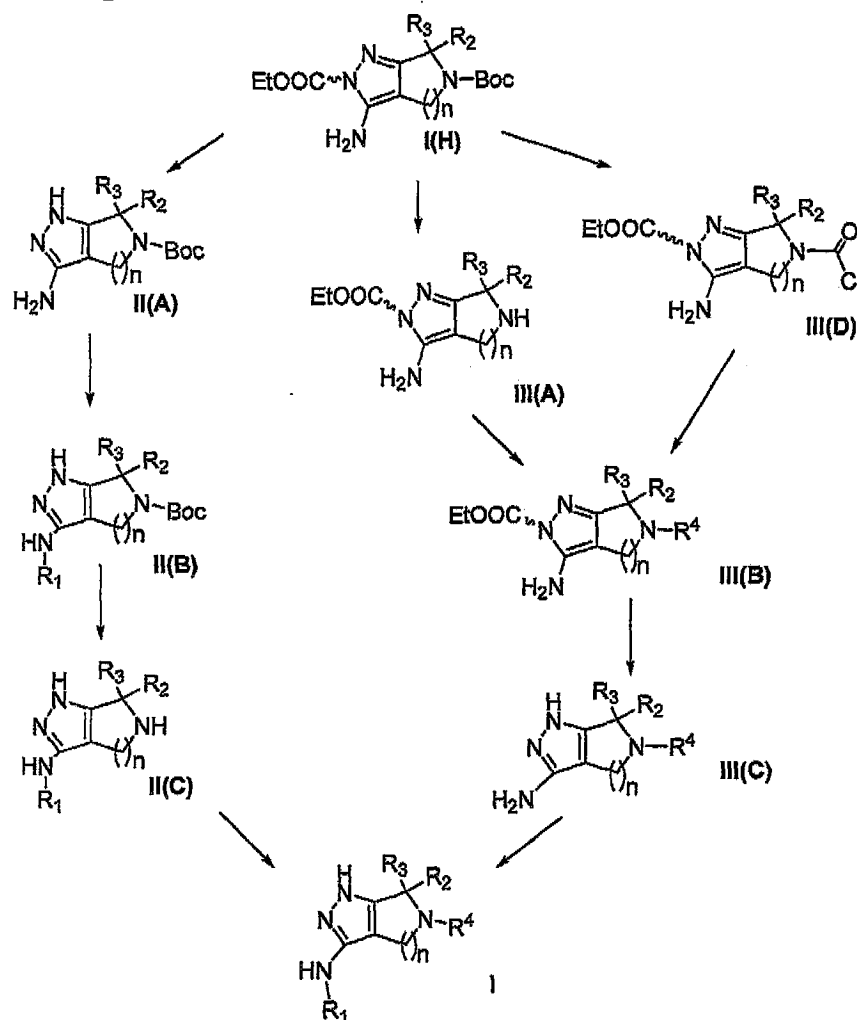
Scheme 1



41
A

- 33 -

Scheme 2



Scheme 1 illustrates the synthesis of the intermediate I(H) used to make compounds of formula I. The amino group of the substituted amino acid I(A) is alkylated to give compound I(B). This can typically be done by treating compound I(A) with an alkylating agent in the presence of a base. An activated electrophilic double bond moiety is a commonly used alkylating reagent. A typical reaction condition of alkylating I(A) with an activated electrophilic double bond moiety is to treat I(A) with the activated double bond moiety in the presence of a strong base. Subsequent aqueous work up affords compound I(B). The amino group of compound I(B) is then protected with a boc group to give compound I(C). This can typically be done by treating compound I(B) with Boc agent in the presence of a base. A typical condition is to treat compound I(B) with (Boc)₂O in the presence of Me₄NOH in MeCN as a solvent. The carboxylic acid group of compound I(C) is then converted into a methyl ester of compound I(D). A typical condition of converting the carboxylic acid group into the methyl ester group is to treat I(C) with methyl iodide in DMF in the presence of a base. Compound I(D) then undergoes an intramolecular aldol condensation to give compound I(F). This can typically be done by treating compound I(D) with a strong base in an aprotic

42
42

- 34 -

solvent. A typical condition is to treat compound I(D) with t-BuOK in toluene. Subsequent aqueous workup gives compound I(F). Compound I(F) then undergoes a 2+3 cyclization with a hydrazine moiety to form compound I(G). A typical condition of the cyclization is to reflux compound I(F) with hydrazine and acetic acid in EtOH. The free base pyrazole nitrogen of compound I(G) is then acylated to give compound I(H). A typical condition of the acylation is to treat compound I(G) with chloro ethyl carbonate in THF.

More detailed synthetic conditions of Scheme 1 can be found in U.S. Patent Application Publication No. 2003/0171357 and PCT Publication WO 02/12242, the disclosure of which are incorporated herein by reference.

Scheme 2 illustrates two routes through which compounds of formula I can be made from intermediate I(H). In the first route of Scheme 2, the ethyl ester protecting group of the pyrazole nitrogen of I(H) is cleaved to give compound II(A). This reaction can typically be carried out by treating the substrate I(H) with a base. A typical reaction condition is to reflux the substrate I(H) in dioxane and DCM in the presence of 2-3 equivalents of LiOH followed by aqueous workup. Compound II(A) undergoes a nucleophilic reaction with an electrophilic R¹ moiety to give compound II(B). This nucleophilic reaction can be alkylation, acylation, sulfonylation, reductive amination, and many other reactions that can be carried out for the pyrazole amino group of compound II(A). A typical alkylation condition for the transformation of II(A) to II(B) is to react II(A) with R¹-Cl in the presence of excess base, such as DMA and TEA at an elevated temperature of 80 – 140 °C, and optionally under microwave radiation. Subsequent aqueous workup gives compound II(B). The Boc group on the pyrrole nitrogen of compound II(B) is then removed to give compound II(C). This can typically be done by treating II(B) with a strong acid. A typical condition is to treat compound II(B) with 1:1 TFA : DCM at room temperature for two hours. Subsequent aqueous work up affords compound II(C). Alternatively, the transformation of compound II(A) to compound II(C) can be carried out in a single step. The alkylation of compound II(A) and the removal of the boc protecting group of the pyrrole nitrogen can be carried out in an one pot reaction. A typical reaction condition is to mix substrate II(A) with the alkylating reagent R¹-Cl, excess DMA, one equivalent HCl, in dioxane at an elevated temperature and under microwave radiation. Compound II(C) then undergoes a nucleophilic reaction with an R⁴ electrophile to give compound I. The nucleophilic reaction can be alkylation, acylation, sulfonylation, reductive amination and other reactions that a secondary alkyl amine can carry out. An acylation reaction of compound II(C) can be carried out by reacting compound II(C) with an acylating R⁴ moiety. A typical acylation reaction condition is to react II(C) with an isocyanate R⁴ moiety in the presence of TEA at room temperature. Subsequent aqueous workup gives compound I.

In the second route of Scheme 2, the boc group on the pyrrole nitrogen is removed to give compound III(A). This can typically be carried out by treating compound I(H) with a strong acid. A typical reaction condition is to treat compound I(H) with 4N HCl in dioxane and DCM. Subsequent aqueous workup affords compound III(A). Compound III(A) can then undergoes a nucleophilic reaction with an R⁴ electrophile give compound III(B). Because the -NH₂ group attached to the pyrazole in compound III(A) is less reactive than the pyrrole nitrogen of III(A), the transformation of III(A) to III(B) can be carried out without protecting the pyrazole -NH₂ group of compound III(A). The nucleophilic reaction carried out for this transformation can be an alkylation, acylation, sulfonylation, reductive amination. Relative mild reaction conditions are preferred to achieve the reaction selectivity. An acylation reaction of III(A) to give

43
23

- 35 -

III(B) is carried out by treating compound III(A) with an acylating reagent in the presence of base. A typical reaction condition is to mix compound III(A) with excess of base, such as DIPEA in DCM and adding the resulting solution to an isocyanate at 0°C. The reaction mixture is held at 0°C for about two hours for the reaction to go complete. Subsequent aqueous workup gives compound III(B).

- 5 Selective acylation of the pyrrole nitrogen in the presence of the unprotected -NH₂ attached to the pyrazole to obtain compound III(B) can also be done from compound I(H), through the intermediate of III(D). The pyrrole nitrogen of I(H) is deprotected and further acylated to give compound III(D). This can be done by treating compound I(H) with a strong acid, reducing the reaction mixture to a residue and then reacting the residue with an acylating agent. A typical reaction condition is to treat compound I(H) with 4N
- 10 HCl in dioxane at room temperature for two hours and subsequently remove all solvent. The residue is dissolved and basified by a base such as DIPEA. The resulting solution is then added to triphosgene at 0°C. The reaction mixture is allowed to stir at 0°C for an hour. Subsequent aqueous work up affords compound III(D). The crude compound III(D) then reacts with a nucleophile to give compound III(B). A typical reaction condition is to mix compound III(D) with a R⁴ nucleophilic amine moiety in the presence of
- 15 a non-nucleophilic amine in DCM at room temperature. The reaction mixture is held at room temperature for about two hours. Subsequent aqueous workup afford compound III(B).

- The ethyl ester protecting group on the pyrazole nitrogen of compound III(B) is removed to give the free base compound III(C). This can typically be done by treating compound III(B) with a base. A typical reaction condition is to reflux compound III(B) in dioxane and DCM in the presence of 2-3
- 20 equivalents of LiOH. Subsequent aqueous workup affords compound III(C). Compound III(C) then undergoes a nucleophilic reaction with an R¹ electrophile moiety. This nucleophilic reaction can be an acylation, alkylation, sulfonylation, reductive amination or one of many other reactions that an amine functionality carries out. A typical alkylation reaction condition is to treating compound III(C) with an alkylating agent such as R¹-Cl, in the presence of a base such as 2 equivalents of DMA, in a solvent such
- 25 as NMP, the reaction mixture is then heated under microwave radiation to 140°C for hour hours. Subsequent aqueous workup and purification gives compound of formula I.

Unless indicated otherwise, all references herein to the inventive compounds include references to salts, solvates, hydrates and complexes thereof, and to solvates, hydrates and complexes of salts thereof, including polymorphs, stereoisomers, and isotopically labeled versions thereof.

- 30 Pharmaceutically acceptable salts include acid addition and base salts (including disalts). Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulfate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate,
- 35 maleate, malonate, mesylate, methylsulfate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

- Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminum, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium,
- 40 meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

44
27

- 36 -

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

5 A pharmaceutically acceptable salt of the inventive compounds can be readily prepared by mixing together solutions of the compound and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the salt may vary from completely ionized to almost non-ionized.

10 The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when the solvent is water. Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include hydrates and solvates wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

15 Also included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionized, partially ionized, or non-ionized. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975), the disclosure of which is
20 incorporated herein by reference in its entirety.

Also within the scope of the invention are polymorphs, prodrugs, and isomers (including optical, geometric and tautomeric isomers) of the inventive compounds

25 Derivatives of compounds of the invention which may have little or no pharmacological activity themselves but can, when administered to a patient, be converted into the inventive compounds, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties.

30 Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the inventive compounds with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

35 (I) where the compound contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkyl;

(II) where the compound contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and

45
45

- 37 -

(iii) where the compound contains a primary or secondary amino functionality ($-NH_2$ or $-NHR$ where $R \neq H$), an amide thereof, for example, replacement of one or both hydrogens with (C_1-C_{10}) alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and
5 examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Finally, certain inventive compounds may themselves act as prodrugs of other of the inventive compounds.

Compounds of the invention containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of the invention contains an alkenyl or alkenylene group,
10 geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where the compound contains, for example, a keto or oxime group or an aromatic moiety, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. A single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the inventive compounds, including compounds exhibiting more than one type of
15 isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallization.

20 Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound contains an acidic or basic
25 moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to one skilled in the art.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in
30 enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those
35 skilled in the art; see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

The invention also includes isotopically-labeled compounds of the invention, wherein one or more atoms is replaced by an atom having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes suitable for
40 inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as 2H and 3H , carbon,

46
46

- 38 -

such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulfur, such as ^{35}S . Certain isotopically-labeled compounds of the invention, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, ^3H , and carbon-14, ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium, ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products, or mixtures thereof. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

The compounds can be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention, or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation can be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Oral Administration

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

47
27

- 39 -

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be used as fillers in soft or hard capsules and typically include a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinized starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinized starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally include surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents are typically in amounts of from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants typically from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally are present in amounts from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

Other conventional ingredients include anti-oxidants, colorants, flavoring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80 wt% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may include one or more layers and may be coated or uncoated; or encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in detail in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

48
48

- 40 -

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations are described in U.S. Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles can be found in Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298. The disclosures of these references are incorporated herein by reference in their entireties.

Parenteral Administration

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilization, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of the invention used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

Topical Administration

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibers, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated; see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection. The disclosures of these references are incorporated herein by reference in their entireties.

49
29

- 41 -

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Inhaled/Intranasal Administration

5 The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurized container, pump, spray, atomizer (preferably an atomizer using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebulizer, with or without the use of a
10 suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may include a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurized container, pump, spray, atomizer, or nebulizer contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilizing, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent
15 and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronized to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

20 Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and
25 trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomizer using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 µL to 100 µL. A typical formulation includes a compound of the invention, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used
30 instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavors, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or
35 modified release using, for example, poly(DL-lactic-co-glycolic acid (PLGA)). Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing a desired amount of the compound of the invention. The

50
50

- 42 -

overall daily dose may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

Rectal/Intravaginal Administration

Compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

10 Ocular Administration

Compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronized suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

Other Technologies

Compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubilizer. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in PCT Publication Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties.

35 Dosage

The amount of the active compound administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disorder or condition, the rate of administration, the disposition of the compound and the discretion of the prescribing physician. However, an effective dosage is typically in the range of about 0.001 to about 100 mg per kg body weight per day, preferably about 0.01 to about 35 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.07 to about 7000 mg/day, preferably about

51
3.5

- 43 -

0.7 to about 2500 mg/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be used without causing any harmful side effect, with such larger doses typically divided into several smaller doses for administration throughout the day.

5

Kit-of-Parts

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions. Thus the kit of the invention includes two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

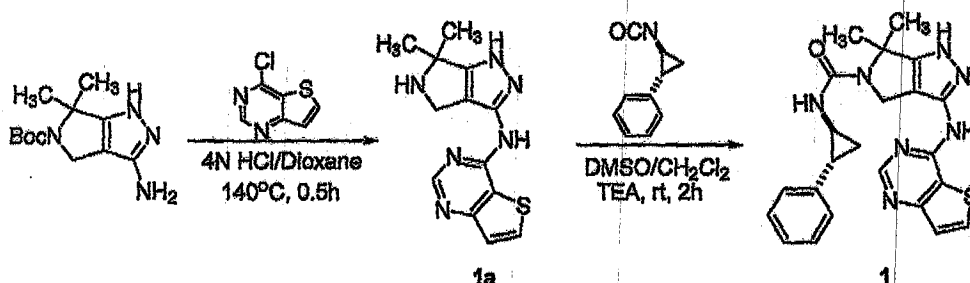
The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically includes directions for administration and may be provided with a memory aid.

Examples

In the following examples and preparations, "BOC", "Boc" or "boc" means *N*-*tert*-butoxycarbonyl, DCM means CH_2Cl_2 , DIPEA or DIEA means diisopropyl ethyl amine, DMA means *N,N*-dimethylacetamide, "DMF" means dimethyl formamide, "DMSO" means dimethylsulfoxide, "DPPP" means 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, "HOAc" means acetic acid, "IPA" means isopropyl alcohol. "MTBE" means methyl *t*-butyl ether, "NMP" means 1-methyl 2-pyrrolidinone, TEA means triethyl amine, TFA means trifluoro acetic acid.

Specific examples:

Example 1: 6,6-dimethyl-*N*-[*trans*-2-phenylcyclopropyl]-3-(thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxamide.



Preparation of Compound 1a: *N*-(6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amine.

To a stirring solution of *tert*-butyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxylate (0.62g, 2.46 mmol) in DMA (3mL) was added 4-chlorothieno[3,2-*d*]pyrimidine (0.44g, 1.05eq) and 4N HCl solution in 1,4-dioxane (0.65ml, 1.05eq). The resulting mixture was heated to 140°C for 0.5

30

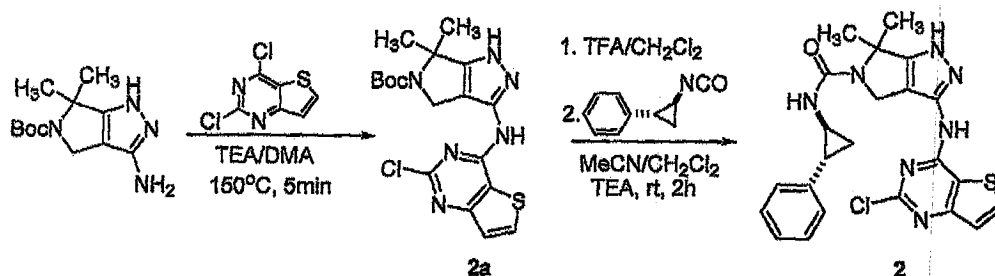
52
K2

- 44 -

hours in microwave reactor. It was cooled to room temperature and the compound 1a was precipitated. Filtration and washing with CH₂Cl₂ provided compound 1a as a yellow solid (0.48 g, 68% yield). Compound 1a was directly carried onto the next reaction without further purification. LCMS (API-ES, M+H⁺): 287.0.

- 5 To a stirring mixture compound 1a(0.12g, 0.42mmol), and TEA (0.117ml, 2eq) in DMSO (1ml) and CH₂Cl₂ (2ml) was added trans-2-phenylcyclopropyl isocyanate (0.068ml, 1.1eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction mixture was purified by prep-HPLC to provide the title compound 1 as a white solid (0.019g, 10%). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.06 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.68 (d, J=4.04 Hz, 6 H), 1.98 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 7.01 - 7.07 (m, 3 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.34 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H). Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS.0.3HOAc.0.8H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity.
- 10

Example 2: 3-[(2-chlorothieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide.



15

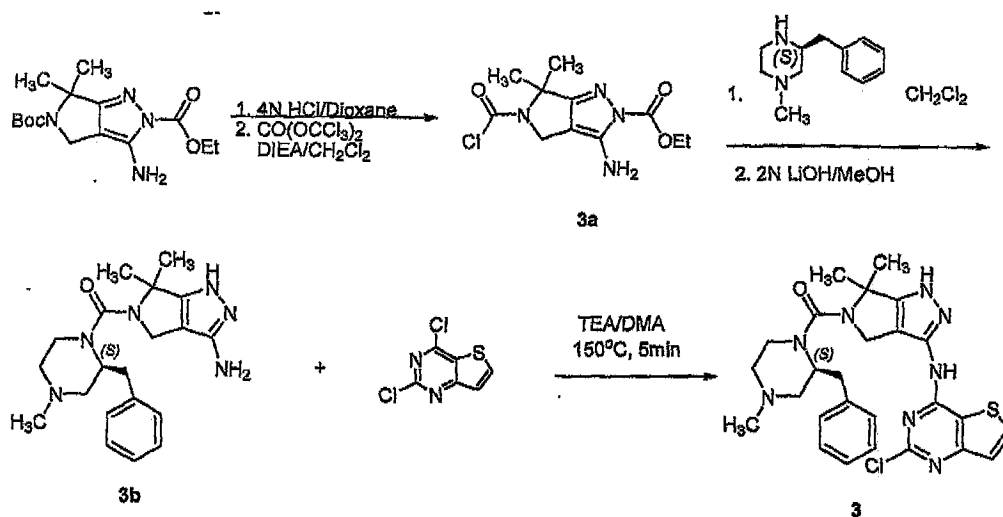
Preparation of Compound 2a: *Tert*-butyl 3-[(2-chlorothieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

- To a stirring solution of *tert*-butyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate (2.4g, 9.5 mmol) in DMA (10mL) was added 2,4-dichlorothieno[3,2-d]pyrimidine(2.05g, 1.05eq) and triethylamine (2.64ml, 2eq). The resulting mixture was heated to 150°C for 5 minutes in microwave reactor. Saturated NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo. The residue was washed with methylene chloride. Compound 2a (2.71g, 68%) was obtained as a brown solid and directly carried onto the next without further purification. LCMS (API-ES, M+H⁺): 421.
- 20

- 25 To a stirring mixture of compound 2a(0.102g, 0.24mmol) in CH₂Cl₂ (2ml), was added TFA (2ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2h. After the reaction mixture was concentrated in vacuo, a solution of TEA (135ul, 4eq) in MeCN (1ml) CH₂Cl₂ (1ml) was added and followed by trans-2-phenylcyclopropyl isocyanate. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture was purified by prep-HPLC to provide compound 2 as a white solid (0.021g, 18%). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.04 - 1.12 (m, 2 H), 1.69 (d, J=3.28 Hz, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.67 - 2.73 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 7.01 - 7.06 (m, 3 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.25 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=4.55 Hz, 1 H). Anal. (C₂₃H₂₂N₇OSe.0.4HOAc.0.4H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity.
- 30

Example 3: N-(5-[(2S)-2-benzyl-4-methylpiperazin-1-yl]carbonyl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-2-chlorothieno[3,2-d]pyrimidin-4-amine.

- 45 -



Preparation of 3a: ethyl 3-amino-5-(chlorocarbonyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxylate.

To a stirring mixture of 5-*tert*-butyl 2-ethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-2,5(4*H*,6*H*)-dicarboxylate (5.65g, 17.4mmol) in CH₂Cl₂ (20ml) was added 4.0M HCl in dioxane (30ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2h. After the reaction mixture was concentrated in vacuo, a portion of residue (1.53g, 5.15mmol) was dissolved into a solution of DIPEA (3.6ml, 4eq) in CH₂Cl₂ (10ml). The resulting solution was slowly added to a solution of triphosgene (628mg, 0.41eq) in CH₂Cl₂ (10ml) at 0°C and the resulting mixture was stirred at 0°C for 1h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated NaHCO₃, dried over sodium sulfate. The organic layer was filtered and evaporated in vacuo to give a residue, compound 3a. Compound 3a was directly carried onto the next reaction without further purification.

Preparation of 3b: 5-[(2*S*)-2-benzyl-4-methylpiperazin-1-yl]carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine.

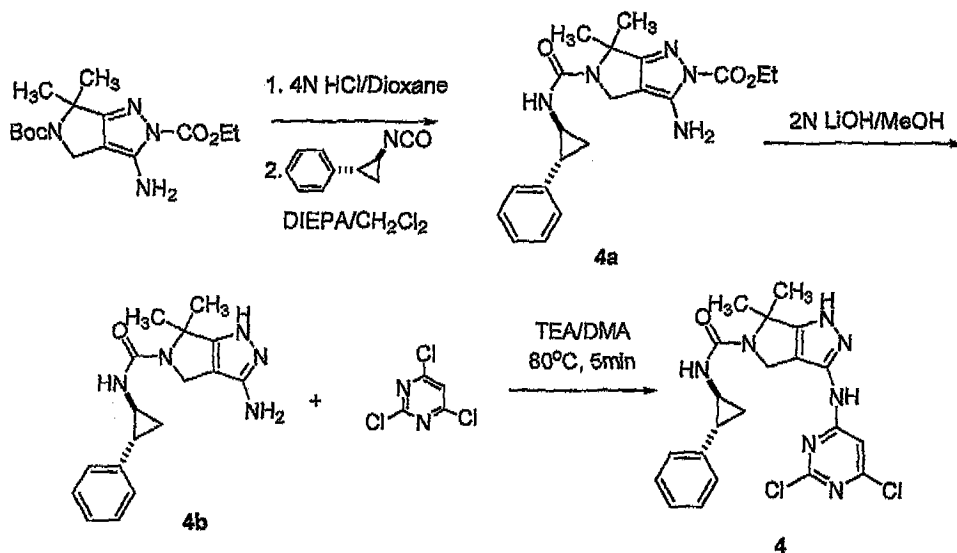
A portion of above residue (525mg) was added into a solution of (3*S*)-3-benzyl-1-methylpiperazine (552mg, 1.5eq) in CH₂Cl₂ (4ml). The resulting mixture was stirred at reflux for 4h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, and the solvent was removed in vacuo. To the residue was added 2N LiOH (3ml) and methanol (2ml). The resulting mixture was stirred at reflux for 4 hours. The reaction mixture was purified by prep-HPLC to provide compound 3b as a white solid (150mg).

To a stirring solution of compound 3b (0.15, 0.41 mmol) in NMP (1mL) was added 2,4-dichloro-5-thienylpyrimidine (0.084g, 1eq) and triethylamine (0.11ml, 2eq). The resulting mixture was heated to 140°C for 5 minutes in microwave reactor. The reaction mixture was purified by prep-HPLC to provide compound 3 as a white solid (0.014g, 15%). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.58 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.38 (m, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.78 (dd, *J*=13.26, 8.21 Hz, 1 H), 2.99 (dd, *J*=13.52, 6.44 Hz, 1 H), 3.15 (s, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 4.28 (d, *J*=11.12, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 6.99 (t, *J*=7.01, 1 H), 7.08 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.10-7.13 (m, 2 H) 7.27 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H). Anal. (C₂₈H₂₉N₉OSCl·0.5HOAc·0.5H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity.

54
5A

- 46 -

Example 4: 3-[(2,6-dichloropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenyl cyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide.



Preparation of compound 4a: ethyl-3-amino-6,6-dimethyl-5-([trans-2-phenyl cyclo propyl] amino)carbonyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxylate.

To a stirring mixture of 5-tert-butyl 2-ethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-2,5(4H,6H)-dicarboxylate (5.65g, 17.4mmol) in CH₂Cl₂ (20ml) was added 4.0M HCl in dioxane (30ml). After the reaction mixture was concentrated in vacuo, a portion of residue (3.45g, 11.6mmol) was dissolved into a solution of DIPEA (8.1ml, 4eq) in CH₂Cl₂ (50ml). To the resulting solution was slowly added trans-2-phenylcyclopropyl isocyanate at 0°C and the resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes then warmed up and stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, and washed with saturated NaHCO₃, dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo, purified by flash chromatography. Elution with 60-80% EtOAc/hexane provided the compound 4a as a white solid (4.24 g, 95%). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.03 - 1.16 (m, 2 H) 1.60 (d, J=3.79 Hz, 6 H) 1.98 (s, 1 H) 2.71 (s, 1 H) 4.12 (s, 1 H) 7.01 - 7.10 (m, 3 H) 7.13 - 7.21 (m, 2 H)

Preparation of compound 4b: 3-amino-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide.

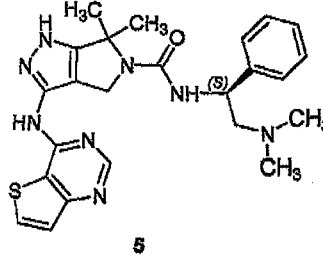
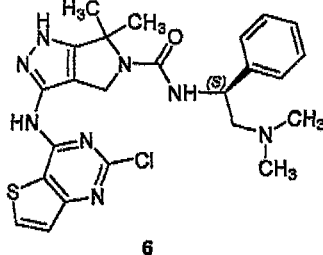
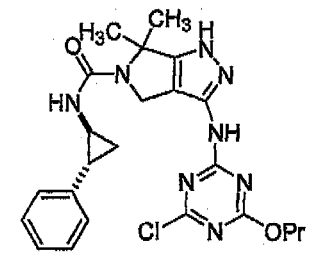
To a stirring solution of ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-5-([trans-2-phenylcyclopropyl] amino) carbonyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxylate (613mg, 1.60mmol) in MeOH (3mL) was added 2N LiOH (1ml, 1.25eq). The resulting mixture was stirred under reflux for 4 hours, cooled, and concentrated. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated NaHCO₃, dried, and concentrated to give compound 4b as a white solid (0.42g, 79%). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.03 - 1.16 (m, 2 H) 1.60 (d, J=3.79 Hz, 6 H) 1.98 (s, 1 H) 2.71 (s, 1 H) 4.12 (s, 2 H) 7.01 - 7.10 (m, 3 H) 7.13 - 7.21 (m, 2 H).

To a stirring solution of compound 4b (0.10g, 0.32mmol) in DMA (0.5mL) was added 2,4,6-trichloropyrimidine(0.041ml, 1.1eq) and triethylamine (0.089ml, 2eq). The resulting mixture was heated to a temperature of 80°C for 5 minutes in microwave reactor. The reaction mixture was purified by prep-

55
55

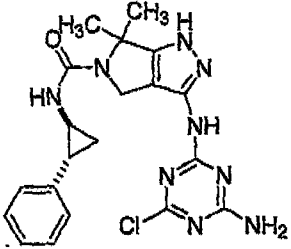
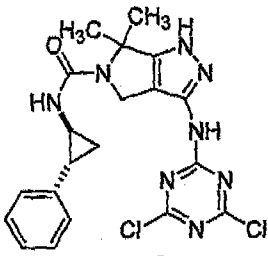
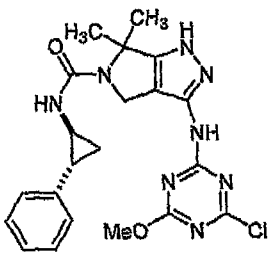
- 47 -

HPLC to provide the compound 4 as a white solid (0.025g, ^{17}F NMR (CD_3OD) δ : 1.05 - 1.11 (m, 2 H), 1.66 (d, $J=3.54$ Hz, 6 H), 1.95 (m, 1 H), 2.68 - 2.72 (m, 1 H), 4.42 (b, 2 H), 7.05 (d, $J=7.83$ Hz, 4 H), 7.15 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OCl}_2 \cdot 0.4\text{HOAc} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% purity.

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 5	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-3-(thieno[3,2-<i>d</i>]pyrimidin-4-ylamino)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.63 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.54 (dd, $J=12.63, 4.55$ Hz, 1 H), 2.80 - 2.95 (m, 1 H), 4.45 - 4.70 (m, 2 H), 4.94 - 5.08 (m, 1 H), 7.09 - 7.41 (m, 6 H), 7.95 - 8.09 (m, 1 H), 8.59 (s, 1 H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O} \cdot 0.75\text{HOAc}$) C, H, N. Method of Example 1. [(2<i>S</i>)-2-isocyanato-2-phenyl ethyl] dimethylamine was used in place of <i>trans</i>-2-phenylcyclopropyl isocyanate.
 6	3-[(2-chlorothiemo[3,2-<i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.62 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.79 - 2.89 (m, 1 H), 4.69 - 4.73 (m, 1 H), 4.80 - 4.85 (m, 1 H), 4.93 (dd, $J=10.2, 4.4$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.38 (m, 6 H), 8.05 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{OSCl} \cdot 1.0\text{HOAc} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. Method of Example 2. [(2<i>S</i>)-2-isocyanato-2-phenylethyl] dimethylamine was used in place of <i>trans</i>-2-phenylcyclopropyl isocyanate 2.
 7	3-[(4-chloro-6-propoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-phenyl cyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide ^1H NMR (CD_3OD) δ: 0.94 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H) 1.02 - 1.13 (m, 2 H) 1.65 (d, $J=3.54$ Hz, 6 H) 1.68 - 1.77 (m, 2 H) 1.90 - 2.00 (m, 1 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 4.27 (t, $J=6.19$ Hz, 2 H) 4.39 (d, $J=23.75$ Hz, 2 H) 6.99 - 7.08 (m, 3 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_2\text{Cl} \cdot 0.2\text{HOAc} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. Method of Example 4. 2,4-dichloro-6-propoxy-1,3,5 triazine was used in place of 2,4,6-trichloropyrimidine while the reaction mixture was heated to 120°C.

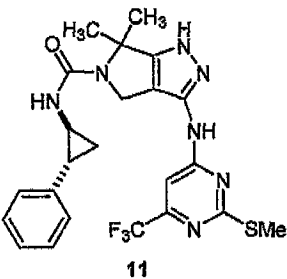
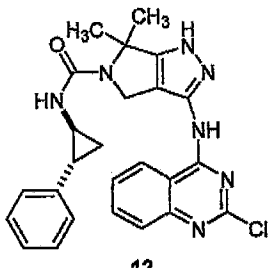
56
56

- 48 -

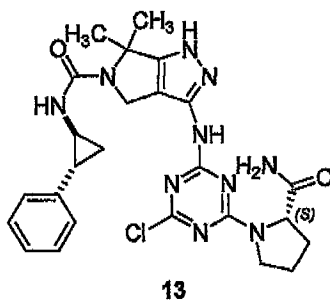
Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 8	3-[(4-amino-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.16 (m, 2 H) 1.58 - 1.69 (m, 4 H) 1.88 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.63 - 2.75 (m, 1 H) 4.12 (d, 1 H) 4.36 (b, 1 H) 6.98 - 7.09 (m, 3 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H). Anal. (C₂₀H₂₂N₈OCl.0.3HOAc.1.1H₂O) C, H, N. Method of example 4. 2,4-dichloro-6-amino-1,3,5-triazine was used in place 2,4,6-trichloropyrimidine and the reaction mixture was heated to 120°C.
 9	3-[(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenyl cyclopropyl] -4,6-dihydropyrrolo [3,4-c] pyrazole -5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.14 (m, 2 H) 1.66 (d, J=3.54 Hz, 6 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.65 - 2.74 (m, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 7.00 - 7.08 (m, 3 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H). Anal. (C₂₀H₂₀N₈OCl₂.0.1HOAc.0.4H₂O) C, H, N. Method of example 4. 2,4,6- trichloro-1,3,5-triazine was used in place of 2,4,6-trichloropyrimidine and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight.
 10	3-[(4-chloro-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.16 (m, 2 H) 1.66 (d, J=3.54 Hz, 6 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 2.70 (b, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.38 (d, J=33.85 Hz, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 3 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H). Anal. (C₂₁H₂₃N₈O₂Cl.0.1HOAc.0.3H₂O) C, H, N. Method of example 4. 2,4-dichloro-6-methoxy-1,3,5-triazine was used in place of 2,4,6-trichloropyrimidine and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1hr.

57
57

- 49 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 11	6,6-dimethyl-3-[(2-(methylthio)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)amino]-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 - 1.09 (m, 1 H) 1.14 - 1.21 (m, 1 H) 1.63 (d, J=1.52 Hz, 6 H) 1.87 - 1.94 (m, 1 H) 2.69 - 2.79 (m, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 6.12 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.07 - 7.17 (m, 3 H) 7.24 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 10.52 (s, 1 H). Anal. (C₂₃H₂₄N₇OSF₃·0.6H₂O) C, H, N. Method of Example 4. 4-chloro-2-(methylthio)-6-(trifluoromethyl) pyrimidine was used in place of 2,4,6-trichloropyrimidine while the reaction mixture was stirred at 100°C for 10 minutes in microwave reactor.
 12	3-[(2-chloroquinazolin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[(trans-2-phenylcyclopropyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.04 - 1.15 (m, 2 H) 1.70 (d, J=3.28 Hz, 6 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.67 - 2.77 (m, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 6.08 (s, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 3 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H) 7.54 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.79 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H). Anal. (C₂₅H₂₄N₇OCl·0.2HOAc·0.5H₂O) C, H, N. Method of Example 4. 2,4-dichloroquinazoline was used in place of 2,4,6-trichloropyrimidine while the reaction mixture was stirred at 160°C for 10 minutes in a microwave reactor.

Example 13: 3-[(4-[(2S)-2-(aminocarbonyl)pyrrolidin-1-yl]-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide.

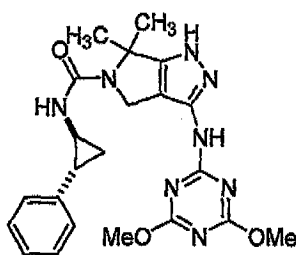


58
50

- 50 -

To a stirring mixture of Compound 9 (0.039g, 0.085mmol) and DIEPA (0.030ml, 2eq) in THF (1ml) was added L-prolinamide (9.7mg, 1eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1hr and purified by prep-HPLC to provide the compound 13 as a white solid (23mg). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.01 - 1.16 (m, 2 H) 1.57 - 1.71 (m, 6 H) 1.88 - 2.09 (m, 4 H) 2.12 - 2.35 (m, 1 H) 2.65 - 2.76 (m, 1 H) 3.50 - 3.78 (m, 2 H) 4.27 - 4.53 (m, 3 H) 6.99 - 7.08 (m, 3 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H). Anal. (C₂₅H₂₉N₁₀O₂Cl.0.4HOAc.1.3H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity.

Example 14: 3-[[4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-6,6-dimethyl-*N*-[trans-2-phenyl cyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxamide.



14

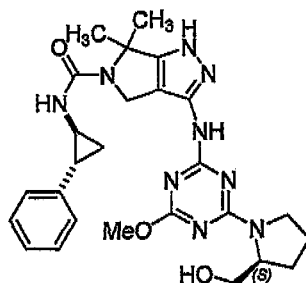
To a stirring solution of compound 4b (0.150g, 0.48mmol) in DMA (1mL) was added 2,4,6-trichlorotriazine (98mg, 1.1eq) and DIPEA (0.168ml, 2eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1hr. To the reaction mixture was added 25% NaOMe in methanol (0.549ml, 5eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours and purified by prep-HPLC to provide compound 14 as a white solid (45mg). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.14 (m, 2 H) 1.65 (d, *J*=3.79 Hz, 6 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 3.89 (s, 6 H) 4.32 (s, 2 H) 6.99 - 7.08 (m, 3 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H). Anal. (C₂₂H₂₆N₈O₃.0.2HOAc.0.6H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity.

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and Comments
15	3-[[4-chloro-6-(dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[trans-2-phenyl cyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.15 (m, 2 H) 1.64 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 6 H) 1.91 - 1.98 (m, 1 H) 2.65 - 2.74 (m, 1 H) 3.07 (s, 6 H) 4.33 (s, 2 H) 7.00 - 7.09 (m, 3 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H). Anal. (C₂₂H₂₆N₈OCl.0.2HOAc.0.1H₂O) C, H, N. Method of Example 14, DMA was used in place of NaOMe.

Example 16: 3-[[4-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-6,6-dimethyl-*N*-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxamide.

59
29

- 51 -



16

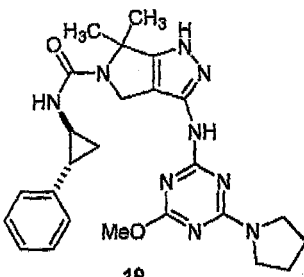
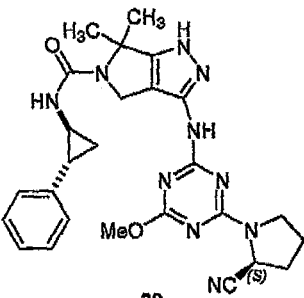
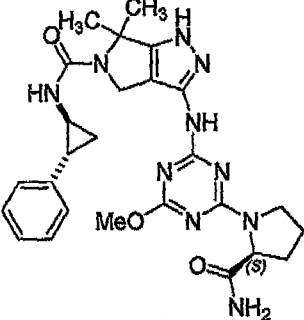
To a stirring solution of compound 4b (0.152g, 0.488mmol) in DMA (2mL) was added 2,4-dichloro-6-methoxy-1,3,5-triazine (92mg, 1.05eq) and DIPEA (0.170ml, 2eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1hr. To the reaction mixture was added pyrrolidin-2-ylmethanol (0.072ml, 1.5eq).

- 5 The resulting mixture was stirred at room temperature for 1hr and purified by prep-HPLC to provide compound 16 as a white solid (64.9mg). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.14 (m, 2 H) 1.63 (d, J=3.54 Hz, 6 H) 1.84 (b, 1 H) 1.90 - 2.00 (m, 4 H) 2.66 - 2.74 (m, 1 H) 3.48 - 3.71 (m, 4 H) 3.84 (s, 3H) 4.10 - 4.22 (m, 1 H) 4.28 (s, 2 H) 7.00 - 7.08 (m, 3 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H). Anal. (C₂₈H₃₃N₉O₃·0.1HOAc·0.7H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity.

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
17	3-[(4-methoxy-6-((2S)-2-[(methylamino)carbonyl]pyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[(trans-2-phenylcyclopropyl)]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.03 - 1.16 (m, 2 H) 1.64 (d, J=3.79 Hz, 6 H) 1.89 - 2.04 (m, 4 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.58 - 2.67 (m, 3 H) 2.71 (s, 1 H) 3.54 - 3.74 (m, 2 H) 3.82 (d, J=37.14 Hz, 3 H) 4.26 (d, J=21.73 Hz, 2 H) 4.36 - 4.48 (m, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 3 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H). Anal. (C₂₇H₃₄N₁₀O₃·0.2HOAc·0.9H₂O) C, H, N. Method of Example 16 using N-methyl-L-prolinamide in place of pyrrolidin-2-ylmethanol.
18	3-[(4-methoxy-6-(2-methylaziridin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[(trans-2-phenylcyclopropyl)]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.04 - 1.14 (m, 5 H) 1.64 (d, J=3.79 Hz, 6 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.66 - 2.75 (m, 1 H) 3.26 - 3.46 (m, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 4 H) 4.30 (s, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 3 H) 7.15 (t, J=7.45 Hz, 2 H). Anal. (C₂₄H₂₉N₉O₂·0.2HOAc·1.6H₂O) C, H, N. Method of Example 16 using 2-methylaziridine instead of pyrrolidin-2-ylmethanol

60
60

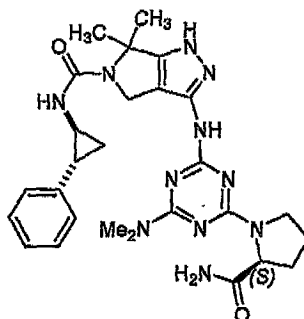
- 52 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 19	3-[(4-methoxy-6-pyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.03 - 1.14 (m, 2 H) 1.64 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 6 H) 1.88 - 2.00 (m, 5 H) 2.65 - 2.74 (m, 1 H) 3.43 - 3.56 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 4.28 (s, 2 H) 6.99 - 7.10 (m, 3 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H). Anal. (C₂₈H₃₁N₅O₂ · 0.2HOAc. 0.6H₂O) C, H, N. Method of Example 16. Pyrrolidine was used in place of pyrrolidin-2-ylmethanol.
 20	3-[(4-[(2<i>S</i>)-2-cyanopyrrolidin-1-yl]-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.15 (m, 2 H) 1.64 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 6 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.01 - 2.14 (m, 2 H) 2.21 - 2.80 (m, 2 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 3.46 - 3.57 (m, 1 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.89 (d, <i>J</i>=13.39 Hz, 3 H) 4.30 (s, 2 H) 4.87 (t, <i>J</i>=5.18 Hz, 1 H) 7.00 - 7.08 (m, 3 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H). Anal. (C₂₈H₃₀N₅O₂ · 0.3HOAc · 0.1H₂O) C, H, N. Method of Example 16. (2<i>S</i>)-pyrrolidine-2-carbonitrile was used in place of pyrrolidin-2-ylmethanol.
 21	3-[(4-[(2<i>S</i>)-2-(amino carbonyl) pyrrolidin-1-yl]-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo [3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.16 (m, 2 H) 1.63 (s, 6 H) 1.90 - 2.08 (m, 4 H) 2.25 (s, 1 H) 2.71 (s, 1 H) 3.56 - 3.75 (m, 2 H) 3.84 (d, <i>J</i>=21.73 Hz, 3 H) 4.21 - 4.37 (m, 2 H) 4.44 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 7.00 - 7.08 (m, 3 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H). Anal. (C₂₈H₃₂N₅O₃ · 0.2HOAc · 0.9H₂O) C, H, N. Method of Example 16 using L-prolinamide (2eq) instead of pyrrolidin-2-ylmethanol.

Example 22: 3-[(4-[(2*S*)-2-(aminocarbonyl)pyrrolidin-1-yl]-6-(dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino)-6,6-dimethyl-*N*-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxamide.

b7
61

- 53 -



22

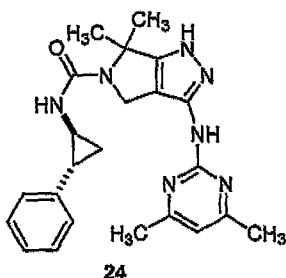
- To a stirring solution of compound **4b** (0.103g, 0.33mmol) in DMA (1mL) was added 2,4,6-trichloropyrimidine (55mg, 0.9eq) and DIPEA (0.115ml, 2eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1hr. To the reaction mixture was added L-prolinamide (34mg, 0.9eq). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours, 2N dimethylamine (0.330ml, 2eq) was added into reaction mixture. The resulting mixture was stirred at 60°C for 1hour and purified by prep-HPLC to provide compound **22** as a white solid (74.8mg). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.04 - 1.17 (m, 2 H) 1.62 (d, J=3.28 Hz, 6 H) 1.92 (m, 4 H) 2.22 (s, 1 H) 2.67 - 2.76 (m, 1 H) 3.03 (d, 6 H) 3.55 - 3.75 (m, 2 H) 4.21 (d, J=14.15 Hz, 2 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 3 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H). Anal. (C₂₇H₃₅N₁₁O₂·0.3HOAc·1.0H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity.

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
23	3-[(4-(dimethylamino)-6-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.16 (m, 2 H) 1.62 (d, J=3.79 Hz, 6 H) 1.91 - 2.02 (m, 4 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.04 (s, 6 H) 3.43 - 3.68 (m, 4 H) 4.12 - 4.31 (m, 4 H) 7.01 - 7.09 (m, 3 H) 7.11 - 7.20 (m, 2 H). Anal. (C₂₇H₃₅N₁₀O₂·0.2HOAc·0.8H₂O) C, H, N. Method of Example 22 using (2S)-pyrrolidin-2-ylmethanol in place of L-prolinamide

- Example 24: 3-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[(trans-2-phenyl cyclo propyl] - 4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide.

62
62

- 54 -



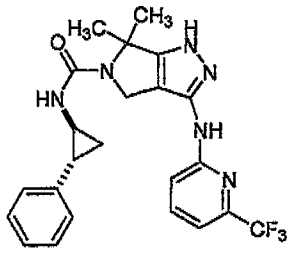
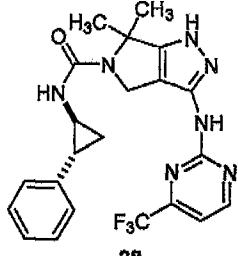
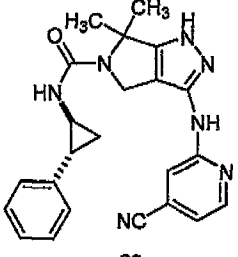
24

- A re-sealable tube was charged with compound **4b** (0.115g, 0.30mmol), 2-chloro-4,6-dimethyl-pyrimidine (0.043g, 1eq), Pd(OAc)₂ (1.3mg, 0.02eq), DPPP (5.0mg, 0.04eq), CsCO₃ (137mg, 1.4eq) and DME (1ml). The tube was capped and carefully subjected to three cycles of evacuation-backfilling with N₂. The resulting mixture was stirred at 150°C for 10 minutes in microwave reactor, filtered, and purified by prep-HPLC to provide compound **24** as a white solid (12 mg). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.03 - 1.14 (m, 2 H) 1.65 (d, *J*=3.79 Hz, 6 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.30 (s, 6 H) 2.68 - 2.75 (m, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 3 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H). Anal. (C₂₃H₂₇N₇O·0.3HOAc·0.3H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity.

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
25	3-[(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.01 - 1.17 (m, 2 H) 1.65 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 6 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.64 - 2.74 (m, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 6.90 (d, <i>J</i>=5.31 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 3 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H) 8.32 (d, <i>J</i>=5.31 Hz, 1 H). Anal. (C₂₃H₂₃N₆OF₃·0.1HOAc·0.4H₂O) C, H, N. Method of Example 24. 4,5-bis (diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene was used in place of DPPP and 2-chloro-4-trifluoromethyl-pyridine was used in place of 2-chloro-4,6-dimethyl-pyrimidine.
26	3-[(4-trifluoromethyl-6-methylpyridin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.14 (m, 2 H) 1.65 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 6 H) 1.90 - 2.00 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.66 - 2.73 (m, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 6.79 (s, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 3 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H). Anal. (C₂₄H₂₅N₆OF₃·0.2HOAc·0.1H₂O) C, H, N. Method of Example 24. 4,5-bis (diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene was used in place of DPPP and 2-chloro-4-trifluoromethyl-6-methylpyridine was used in place of 2-chloro-4,6-dimethyl-pyrimidine.

63
63

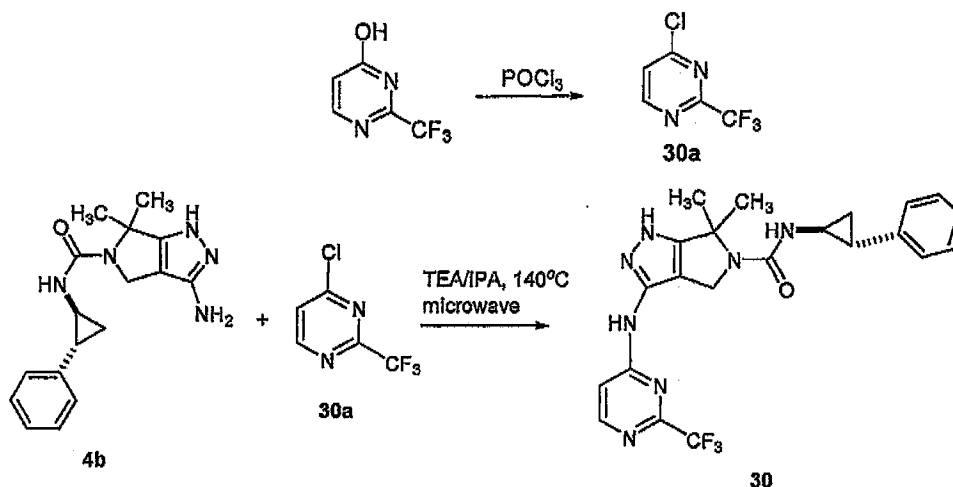
- 55 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 27	3-[(6-trifluoromethylpyridin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.05 - 1.13 (m, 2 H) 1.65 (d, J=3.79 Hz, 6 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.67 - 2.76 (m, 1 H) 4.40 (s, 2 H) 6.96 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.01 - 7.11 (m, 4 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.66 (t, J=7.45 Hz, 1 H). Anal. (C₂₃H₂₃N₆OF₃·0.1HOAc·0.3H₂O) C, H, N. Method of Example 24. 4,5-bis (diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene was used in place of DPPP and 2-chloro-6-trifluoromethylpyridine was used in place of 2-chloro-4,6-dimethyl-pyrimidine.
 28	6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-3-[[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.03 - 1.15 (m, 2 H) 1.65 (d, J=3.54 Hz, 6 H) 1.93 - 2.00 (m, 1 H) 2.67 - 2.76 (m, 1 H) 4.40 (b, 2 H) 6.98 - 7.11 (m, 4 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 8.67 (b, 1 H). Anal. (C₂₂H₂₂N₇OF₃·0.1H₂O) C, H, N. Method of Example 24. 2-chloro-4-trifluoromethyl-pyrimidine was used in place of 2-chloro-4,6-dimethyl-pyrimidine.
 29	3-[(4-cyanopyridin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02 - 1.15 (m, 2 H) 1.65 (d, J=3.79 Hz, 6 H) 1.94 - 2.01 (m, 1 H) 2.66 - 2.74 (m, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 6.91 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 8.29 (d, J=5.05 Hz, 1 H). Anal. (C₂₃H₂₃N₇O·0.3HOAc·0.4H₂O) C, H, N. Method of Example 24. 4,5-bis (diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene was used in place of DPPP and 2-chloro-4-cyanopyridine was used in place of 2-chloro-4,6-dimethyl-pyrimidine.

Example 30: 6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-3-[[2-(trifluoromethyl) pyrimidin-4-yl]amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide

64
64

- 56 -



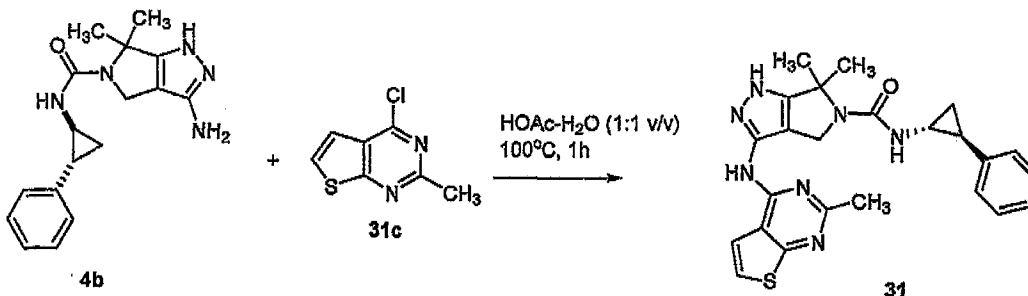
Preparation of compound 30a: 4-chloro-2-(trifluoromethyl)pyrimidine.

To 2-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-ol (2g, 12 mmol) was added POCl_3 (15 mL). It was refluxed overnight.

- 5 The solvent was removed. 1N NaOH was added to the reaction mixture slowly until pH=10. The mixture was extracted with DCM (3X80 mL). Combined DCM layer dried over Na_2SO_4 and taken to dryness. The crude product was vacuum distilled. 4-chloro-2-(trifluoromethyl)pyrimidine was obtained as a clear oil. (94%). ^1H NMR (400 MHz, DCM) δ : 7.60 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H),

- 10 To a mixture of compound 30a (137 mg, 0.75 mmol) and compound 4b (235 mg, 0.75 mmol) in IPA (1mL), was added TEA (210 mL, 1.5mmol). The reaction was heated in microwave oven at 140°C for 20 min. HPLC yielded the desired product as a white powder (28mg, 6.4%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.04 (m, 2 H), 1.62 (m, 6 H), 1.88 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 7.09 - 7.37 (m, 6 H), 8.41 (s, 1 H). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{OF}_3 \cdot 0.52\text{TFA} \cdot 0.54\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. APCI-MS: $[\text{M}+\text{H}]$ 458.

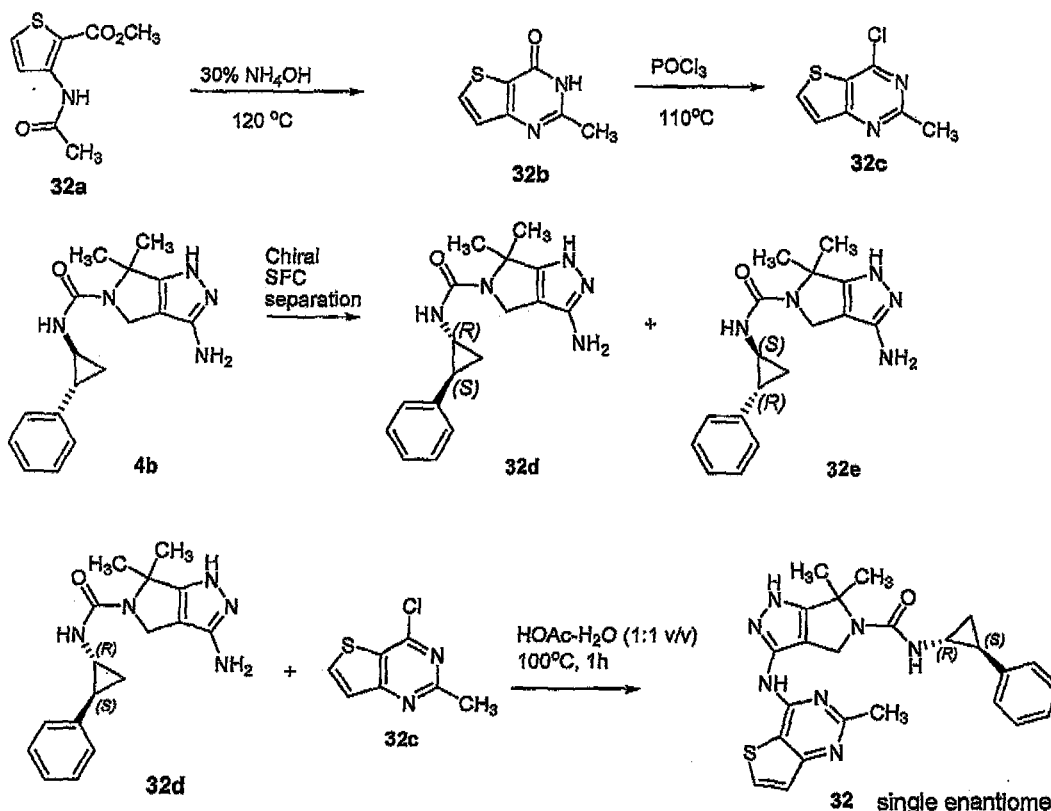
- 15 **Example 31: 6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide**



- 20 A mixture of compound 4b (83 mg, 0.267 mmol) and compound 31c (4-chloro-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidine, prepared following same method compound 32c was prepared, 115 mg, 2 eq.) was added an aqueous solution of acetic acid (50% v/v, 1 ml). The resulted mixture was heated and stirred at 100°C for 1 hour. Preparative HPLC purification give the title compound as a white solid (34 mg, 27% yield). ^1H

NMR (CD₃OD) δ : 1.03-1.13 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.90-1.99 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.67-2.75 (m, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 6.98-7.19 (m, 5 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 7.63-7.69 (m, 1 H), 8.20 (d, J=6.06 Hz, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 460.1. Anal. (C₂₄H₂₆N₇OS•1.51TFA•0.15H₂O): C, H, N. HPLC-UV Detection: 95% purity.

- 5 **Example 32:** 6,6-Dimethyl-3-[(2-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino]-N-[(1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1*H*)-carboxamide



Preparation of compound 32b: 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4(3*H*)-one

Methyl 3-(acetylthio)thiophene-2-carboxylate (**32a**, 3.00 g, 15.08 mmol) was suspended in 30% NH₄OH (43 mL) in a sealed tube. The reaction was stirred at 120 °C for 5 hours and then overnight at ambient temperature. The reaction was brought to pH 8-9 with concentrated HCl. The resulting white precipitate was filtered and washed with water, then dried to give compound **32b** (1.56 g, 62%) as a white solid. Compound **32b** was used without further purification. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.35 (s, 3H), 7.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 12.38 (s, 1H). LCMS 167 (M+H).

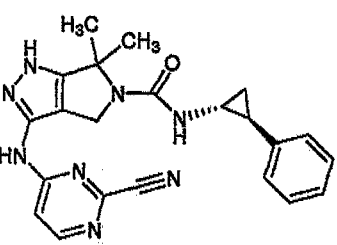
Preparation of Compound 32c: 4-Chloro-2-methylthieno[3,2-d]pyrimidine.

2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4(3*H*)-one (compound **32b**, 0.18 g, 1.13 mmol) was heated to 110 °C in POCl₃ overnight. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was neutralized with saturated NaHCO₃ solution. The product was extracted into CH₂Cl₂, and the organic phase separated, washed with brine, and dried (MgSO₄). After removal of the solvent compound **32c** was obtained as a yellow-orange solid (0.21g, 88%). Compound **32c** was used without further purification. R_f

= 0.16 (10% EtOAc/hexane). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.71 (s, 3H), 7.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H). LCMS 185 (M+H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}\cdot 0.35 \text{ H}_2\text{O}\cdot 0.35 \text{ hexane}$) C, H, N. HPLC > 98% purity.

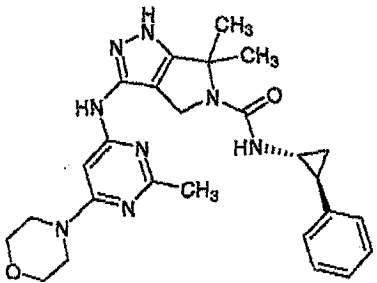
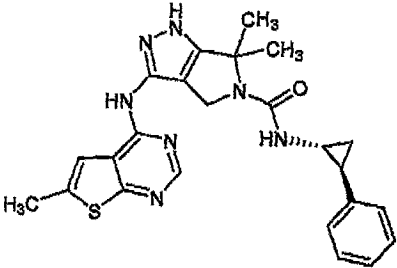
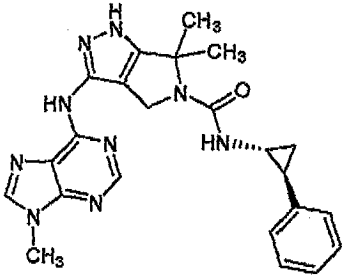
Preparation of enantiomer 32d (3-amino-6,6-dimethyl-N-((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H,4H,6H)-carboxamide) and enantiomer 32e (3-amino-6,6-dimethyl-N-((1S,2R)-2-phenyl cyclopropyl) pyrrolo[3,4-c]pyrazole- 5(1H,4H,6H)-carboxamide): An enantioseparation purification method was developed for compound 4b using supercritical fluid chromatography (SFC) technology, with supercritical carbon dioxide providing the bulk of the mobile phase. The separation and isolation of enantiomers was carried out on a Berger SFC MultiGram™ Purification System (Mettler
 10 Toledo AutoChem, Inc.). The preparative chromatography conditions used to separate the enantiomers consisted of a (S,S) Whelk-O 1 (Regis Technologies, Inc.), 10/100 FEC, 250x21.1mm column as the chiral stationary phase. Column temperature was maintained at 35°C. The mobile phase used was supercritical CO_2 with 35% methanol as the modifier, maintained isocratically at a flow rate of 55 mL/min and a constant pressure of 140 bar. Sample was solubilized in methanol, and a column loadability of 50
 15 mg per 1 mL injection was attained, and the total run time for each injection was 7.0 minutes. Retention times for the two enantiomers were 4.3 and 5.8 minutes, respectively. The specific optical rotation, $[\alpha]_D$, for the pure enantiomers was determined to be -126.7° for Enantiomer 32d and $+124.4^\circ$ for Enantiomer 32e.

Preparation of title compound 32: 4-Chloro-2-methylthieno[3,2- d]pyrimidine (0.091g, 0.49 mmol) and
 20 chiral aminopyrazole enantiomer 32d (0.10 g, 0.33 mmol) were mixed in 1:1 HOAc/ H_2O (1.40 mL) and heated to 100°C for 1 hour. The material was then purified directly by preparative HPLC to give title compound 32 as a white solid (0.136 g, 65%). Mp > 148°C (dec). ^1H NMR (400MHz, CH_3OD): δ 1.15-1.19 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.76-2.78 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H). LCMS 460
 25 (M+H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}\cdot 1.50 \text{ TFA}\cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$) C,H,N. HPLC >99% purity.

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 33	3-[(2-cyanopyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ^1H NMR (CD_3OD) δ: 1.03-1.15 (m, 2 H), 1.66 (s, 6 H), 1.75-2.01 (m, 1 H), 2.51-2.75 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 6.81-6.96 (b, 1 H), 7.00-7.07 (m, 3 H), 7.10-7.17 (m, 2 H), 8.20 (d, J=6.06 Hz, 1 H). LCMS (APCI, M+H$^+$): 415.1. HPLC-UV Detection: >95% purity Method of Example 31 using 4-chloropyrimidine-2-carbonitrile in place of 31c.

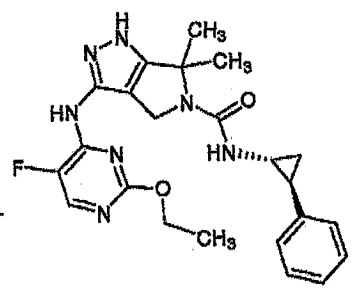
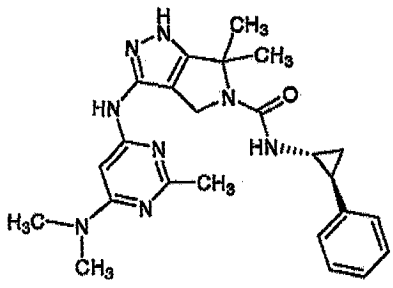
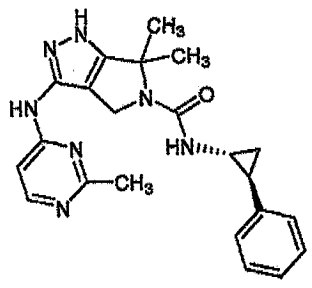
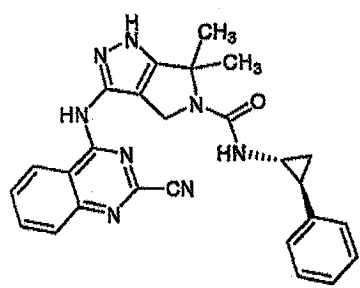
67
67

- 59 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 34	6,6-dimethyl-3-[(2-methyl-6-morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino]-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.04-1.21 (m, 2 H), 1.63 (s, 6 H), 2.42 (s, 3 H), 2.75 (m, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 6.05 (s, 1 H), 6.31 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 5H). Anal. (C₂₆H₃₂N₈O₃•1.6TFA•2.2H₂O) C, H, N. APCI-MS: [M+H]⁺ 489. Method of Example 31 using 4-chloro-2-methyl-6-morpholinopyrimidine in place of 31c.
 35	6,6-dimethyl-3-[(6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.04-1.17 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.95-2.01 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.67-2.74 (m, 1 H) 4.45 (s, 2 H), 7.01-7.08 (m, 3 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 460.3. Anal. (C₂₄H₂₆N₇OS•1.34TFA•0.47H₂O): C, H, N. HPLC-UV Detection: 94% purity. Method of Example 31 using 4-chloro-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidine in place of 31c.
 36	6,6-dimethyl-3-[(9-methyl-9H-purin-6-yl)amino]-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.01-1.17 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.94-2.03 (m, 1 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 6.98-7.09 (m, 3 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 8.21 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 444.2. Anal. (C₂₉H₂₈N₉O•1.15TFA•0.59H₂O): C, H, N. HPLC-UV Detection: 90% purity. Method of Example 31 using 6-chloro-9-methyl-9H-purine in place of 31c.

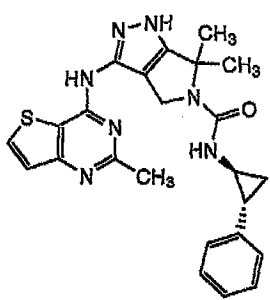
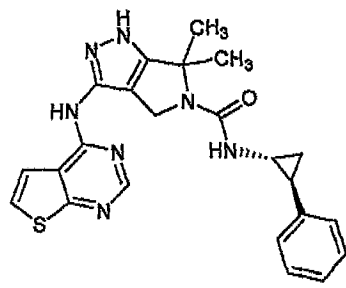
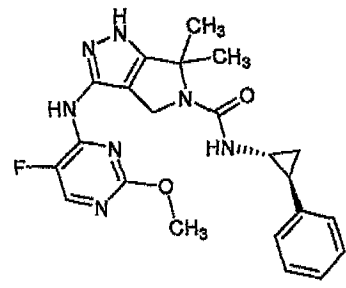
68
68

- 60 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 37	3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02-1.12 (m, 2 H), 1.30 (t, J=10.21 Hz, 3H), 1.66 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.90-1.99 (m, 1 H), 2.65-2.72 (m, 1 H), 4.29 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 6.99-7.07 (m, 3 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 8.08 (d, J=3.39 Hz, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 452.2. Anal. (C₂₃H₂₆FN₇O₂•1.22TFA•0.59H₂O): C, H, N. HPLC-UV Detection: 89% purity. Method of Example 31 using 4-chloro-2-ethoxy-5-fluoropyrimidine in place of 31c.
 38	3-[[6-(dimethylamino)-2-methylpyrimidin-4-yl]amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.06-1.21 (m, 2 H), 1.62 (s, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 2.67 (m, 1 H), 3.28 (m, 7 H), 4.41 (s, 2 H), 7.10 - 7.27 (m, 5H). APCI-MS: [M+H] 447. Method of Example 31 using 6-chloro-N,N,2-trimethylpyrimidin-4-amine in place of 31c.
 39	6,6-dimethyl-3-[(2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.03 (m, 2 H), 1.87 (s, 3 H), 2.09 (s, 3H), 2.40 (s, 3 H), 4.00 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.49 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 7H), 8.18 (m, 1 H). APCI-MS: [M+H] 404. Method of Example 31 using 4-chloro-2-methylpyrimidine in place of 31c.
	3-[(2-cyanoquinazolin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide R_f = 0.11 (7% methanolic NH₃/CHCl₃). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.15-1.25 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 4.76-4.77 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.41 (d,

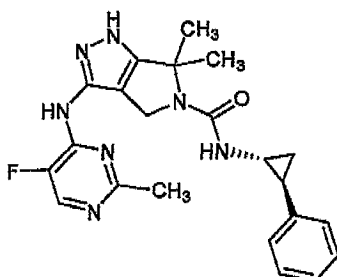
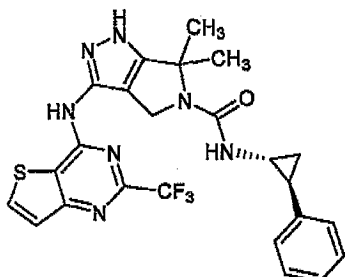
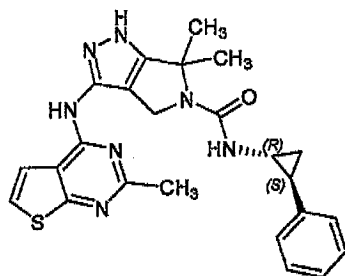
69
69

- 61 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
40	J = 7.5 Hz, 1H). LCMS 465 (M+H). Anal. (C₂₆H₂₄N₈O•0.70 H₂O•0.05 hexane) C, H, N. Method of Example 31 using 4-Chloroquinazoline-2-carbonitrile 40c in place of 31c.
 41	6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino]-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.15-1.19 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.76-2.78 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H). LCMS 460 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS•1.70 TFA•0.25 H₂O) C, H, N. Method of Example 31 using 4-Chloro-2-methylthieno[3,2-d]pyrimidine (32c) in place of 31c.
 42	6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-3-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.03-1.17 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.93-2.03 (m, 1 H), 2.67-2.75 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 7.01-7.11 (m, 3 H), 7.15 (t, J=7.58 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.30 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 446.2. Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS•1.86TFA•0.29H₂O•0.49TEA): C, H, N. HPLC-UV Detection: 87% purity Method of Example 31 using 4-chlorothieno[2,3-d]pyrimidine in place of 31c.
 43	3-[(5-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.13-1.21 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.42-4.43 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 2H), 8.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H). LCMS 438 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₄N₇O₂F•1.00 TFA•0.10 H₂O) C, H, N. Method of Example 31 using 4-Chloro-5-fluoro-2-methoxypyrimidine 43b in place of 31c.

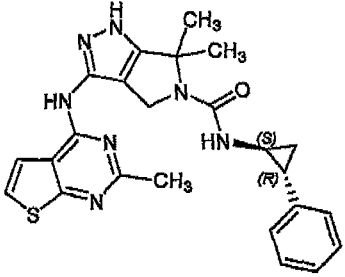
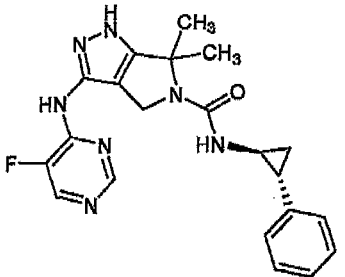
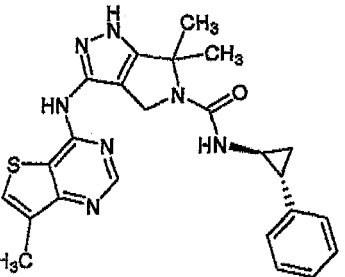
70
20

- 62 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 44	3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[<i>trans</i>-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.16-1.21 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.77-2.80 (m, 1H), 4.52-4.53 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H). LCMS 422 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₄N₇OF•1.50 TFA) C, H, N. HPLC = 87% purity. Method of Example 31 using 4-Chloro-5-fluoro-2-methylpyrimidine 44b in place of 31c.
 45	6,6-dimethyl-N-[<i>trans</i>-2-phenylcyclopropyl]-3-[(2-(trifluoromethyl)thieno[3,2-<i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1.18 (t, 2 H), 1.79 (d, J=3.27 Hz, 6 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 2.77 - 2.82 (m, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 7.11 - 7.16 (m, 3 H), 7.24 (t, J=7.68 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=5.04 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=4.78 Hz, 1 H). Anal. C₂₄H₂₂N₇OF₃S•0.5HOAc•0.1H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity. Method of Example 31 using 4-chloro-2-(trifluoromethyl)thieno[3,2-<i>d</i>]pyrimidine 45c in place of 31c.
 46	6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]-N-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02-1.15 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.90-1.99 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.66-2.76 (m, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.14 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=6.06 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=6.06 Hz, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 460.2. Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS•0.76H₂O•0.22HOAc): C, H, N. HPLC-UV Detection: 94% purity. Method of Example 32 using 4-chloro-2-methylthieno[2,3-<i>d</i>]pyrimidine (31c) in place of 32c.

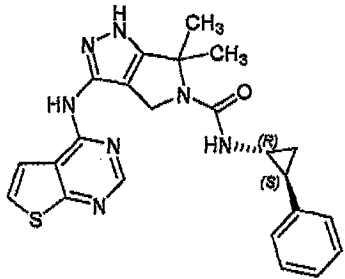
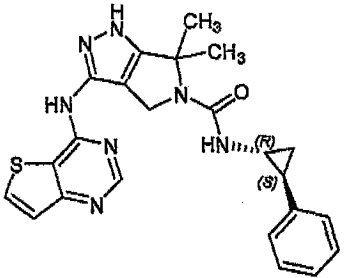
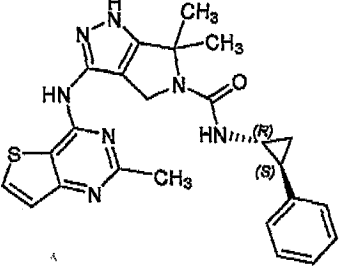
71
21

- 63 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 47	6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-N-[(1S,2R)-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.02-1.17 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.92-2.02 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.67-2.79 (m, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 7.01-7.11 (m, 3 H), 7.14 (t, J=8.08 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=6.06 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=6.06 Hz, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 460.2. Anal. Calcd for (C₂₄H₂₅N₇OS•0.82H₂O•0.22HOAc): C, H, N. HPLC-UV Detection: 93% purity Method of Example 32 using 4-chloro-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidine (31c) in place of 32c, and 32e in place of 32d.
 48	3-[(5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.13-1.25 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 4.50-4.53 (m, 2H), 7.11-7.25 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 8.51 (s, 1H). LCMS 408 (M+H). HPLC >99% purity. Method of Example 31 using 4-Chloro-5-fluoropyrimidine 48b in place of 31c.
 49	6,6-dimethyl-3-[(7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino]-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.03-1.22 (m, 2 H), 1.65 (m, 6 H), 1.86 (m, 1 H), 2.36 (m, 3 H), 2.75 (m, 1H), 4.36 (m, 2 H), 6.35 (s, 1H), 7.10 - 7.27 (m, 6 H), 7.82 (s, 1 H), 8.65 (s, 1H). Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS•0.15HOAc•1.2H₂O) C, H, N. APCI-MS:[M+H] 460. Method of Example 31 using 4-chloro-7-methylthieno[3,2-d] pyrimidine in place of 31c.

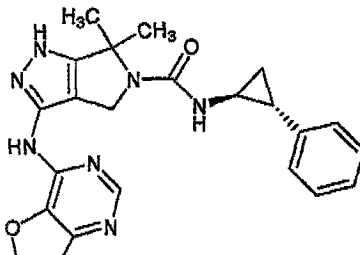
72

- 64 -

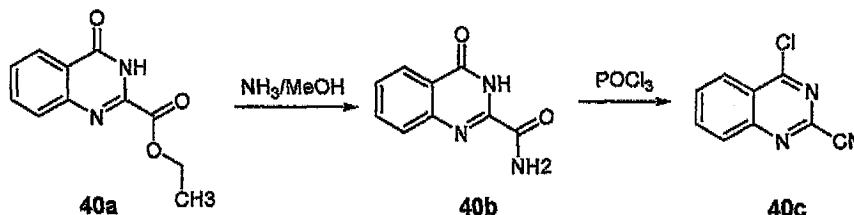
Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 50	6,6-dimethyl-N-[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]-3-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.01-1.16 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.93-2.02 (m, 1 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 7.00-7.09 (m, 3 H), 7.14 (t, J=7.33 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=5.30 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 446.1. Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS•1.12H₂O•0.32HOAc): C, H, N. HPLC-UV Detection: 92% purity Method of Example 32 using 4-chloro-thieno[2,3-d]pyrimidine in place of 32c.
 51	6,6-dimethyl-N-[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]-3-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.01-1.16 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.93-2.02 (m, 1 H), 2.66-2.74 (m, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 7.00-7.09 (m, 3 H), 7.14 (t, J=7.33 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 446.1. Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS•1.08H₂O•0.28HOAc): C, H, N. HPLC: 90% purity. Method of Example 32 using 4-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine in place of 32c.
 52	6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino]-N-[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400MHz, CH₃OD): δ 1.15-1.19 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.76-2.78 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H). LCMS 460 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS•1.50 TFA•0.25 H₂O) C, H, N. HPLC >99% purity. Method of Example 32 using 4-Chloro-2-methylthieno[3,2-d]pyrimidine in place of 32c.

73
95

- 65 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 53	3-(furo[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-6,6-dimethyl-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.01-1.16 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.92 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 4.38 (d, J=12.1Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.2Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.2-7.28 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H). Anal. (C₂₃H₂₃N₇O₂•0.2HOAc•1H₂O) C, H, N. APCI-MS: [M+H]⁺ 430. Method of Example 31 using 4-chlorofuro[3,2-d]pyrimidine (prepared according to procedure reported in WO2004013141, page 131-133) in place of 31c.

Preparation of 40c: 4-Chloroquinazoline-2-carbonitrile.

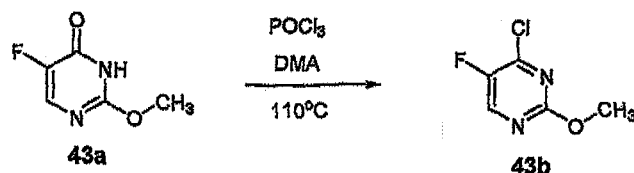


5 Ethyl 4-quinazolinone-2-carboxylate (**40a**, 2.54g, 11.67 mmol) was dissolved in MeOH (29 mL) in a 200 mL round-bottom flask and cooled to 0°C. Anhydrous ammonia gas was bubbled into the solution for 30 minutes. The flask was then sealed with a suba-seal stopper which was secured with copper wire. The reaction was then warmed to ambient temperature and stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure to give 4-Oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide (**40b**, 2.20g, 99%) as a white solid. $R_f = 0.13$ (7% MeOH/CHCl₃). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.58-7.62 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.35 (s, 1H), 11.91 (s, 1H). LCMS 190 (M+H). HPLC >99% purity.

10 4-Oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide (**40b**, 0.51g, 2.69 mmol) was heated to 100°C in POCl₃ (7.0 mL) for three hours. The solvent was removed under reduced pressure. Ice-cold water was carefully added to the flask, and the insoluble product was filtered off. The filtrate was extracted three times with chloroform. The combined organics were dried (MgSO₄) and evaporated to give 4-Chloroquinazoline-2-carbonitrile (**40c**, 0.21g). 95% pure by HPLC and used without further purification. The insoluble product was purified by flash silica gel chromatography eluting with 3-30% EtOAc/hexane to give an additional 0.22 g of **40c** as a white solid for an overall yield of 62%. $R_f = 0.53$ (30% EtOAc/hexane). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.07-8.11 (m, 1H), 8.24-8.31 (m, 2H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

74
74

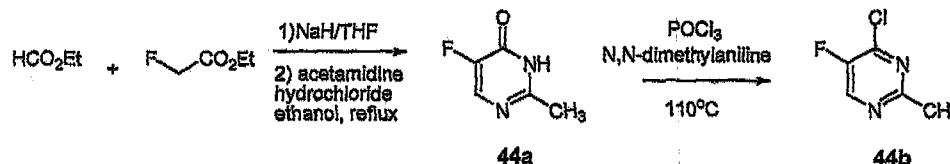
- 66 -

Preparation of 43b: 4-Chloro-5-fluoro-2-methoxypyrimidine.

2-Methoxy-5-fluorouracil (43a, 1.04g, 7.21 mmol) and N,N-dimethylaniline (1.80 mL) were heated in POCl₃ at 110°C for 90 minutes. After cooling, the reaction was added carefully to ice. The product was extracted with diethylether. The ether layer was washed with sequentially with 2N HCl, water, and brine followed by drying (MgSO₄). The ether was carefully removed under reduced pressure to give 43b as a volatile liquid (0.39g, 34%) which was used without further purification. *R*_f = 0.26 (10% EtOAc/hexane). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.91 (s, 3H), 8.79 (s, 1H).

Preparation of 44b: 4-Chloro-5-fluoro-2-methylpyrimidine

10



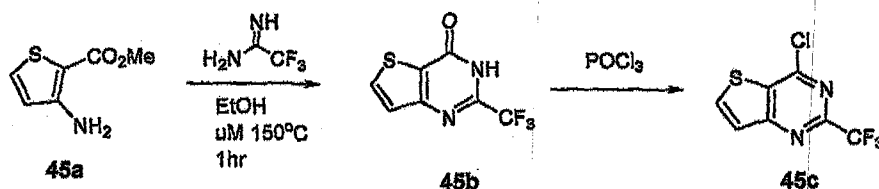
Sodium hydride (60%, 5.0g, 125 mmol) was washed with hexane to remove the mineral oil and dried, then suspended in THF (50 mL) and cooled to 0°C. Ethyl fluoroacetate (13.30 g, 125 mmol) and ethyl formate (15.14 mL, 187 mmol) were mixed together and added to the stirring suspension. The reaction was slowly warmed to ambient temperature and stirred 3 days. The solvent was removed. A mixture of acetamidine hydrochloride (11.81 g, 125 mmol), sodium ethoxide (8.86 g, 125 mmol), and ethanol (60 mL) were added to the reaction followed by refluxing overnight. The ethanol was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a minimum of water and acidified to pH = 6 with concentrated HCl. The crude products were then extracted by salting out from the aqueous phase and washing exhaustively with 4:1 CHCl₃/isopropanol. The combined organic phases were dried (MgSO₄) and evaporated. The crude solid was purified by silica gel chromatography eluting with 5-90% EtOAc/hexane to give 5-Fluoro-2-methylpyrimidin-4(3*H*)-one (44a, 0.95 g, 6%) as a white solid. *R*_f = 0.08 (75% EtOAc/hexane). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.25 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 7.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 12.95 (br, 1H). LCMS 129.

Compound 44b was prepared following the method of 43b, except that 44a was used in place of 43a. Compound 44b (0.11 g, 10 %) was obtained as a volatile liquid and was used without further purification. *R*_f = 0.39 (5% EtOAc/hexane). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.60 (s, 3H), 8.86 (s, 1H).

Preparation of compound 45c: 4-chloro-2-(trifluoromethyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine.

75
75

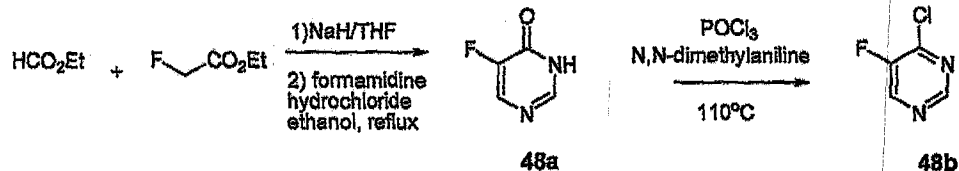
- 67 -



To a stirring solution of methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate (45a, 1.57, 10.0 mmol) in EtOH (10mL) was added trifluoroacetamidine (2.24g, 2eq) and trifluoroacetic acid (1.54ml, 2eq). The resulting mixture was heated to 150°C for 1 hour in microwave reactor. The reaction mixture was cool and filtered to provide 2-(trifluoromethyl)thieno[3,2-d]pyrimidine-4(3H)-one 45b as a solid (0.61g). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7.49 (d, J=5.29 Hz, 2 H), 8.18 (d, J=5.29 Hz, 1 H).

A suspension of 2-(trifluoromethyl)thieno[3,2-d]pyrimidine-4(3H)-one (45b, 0.61g, 2.77mmol) in POCl₃ was refluxed under an atmosphere of nitrogen for 3hrs and then concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated NaHCO₃, dried, and concentrated to give compound 45c as a solid (0.58g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7.79 (d, J=5.54 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=5.54 Hz, 1 H).

Preparation of 48b: 4-Chloro-5-fluoropyrimidine.



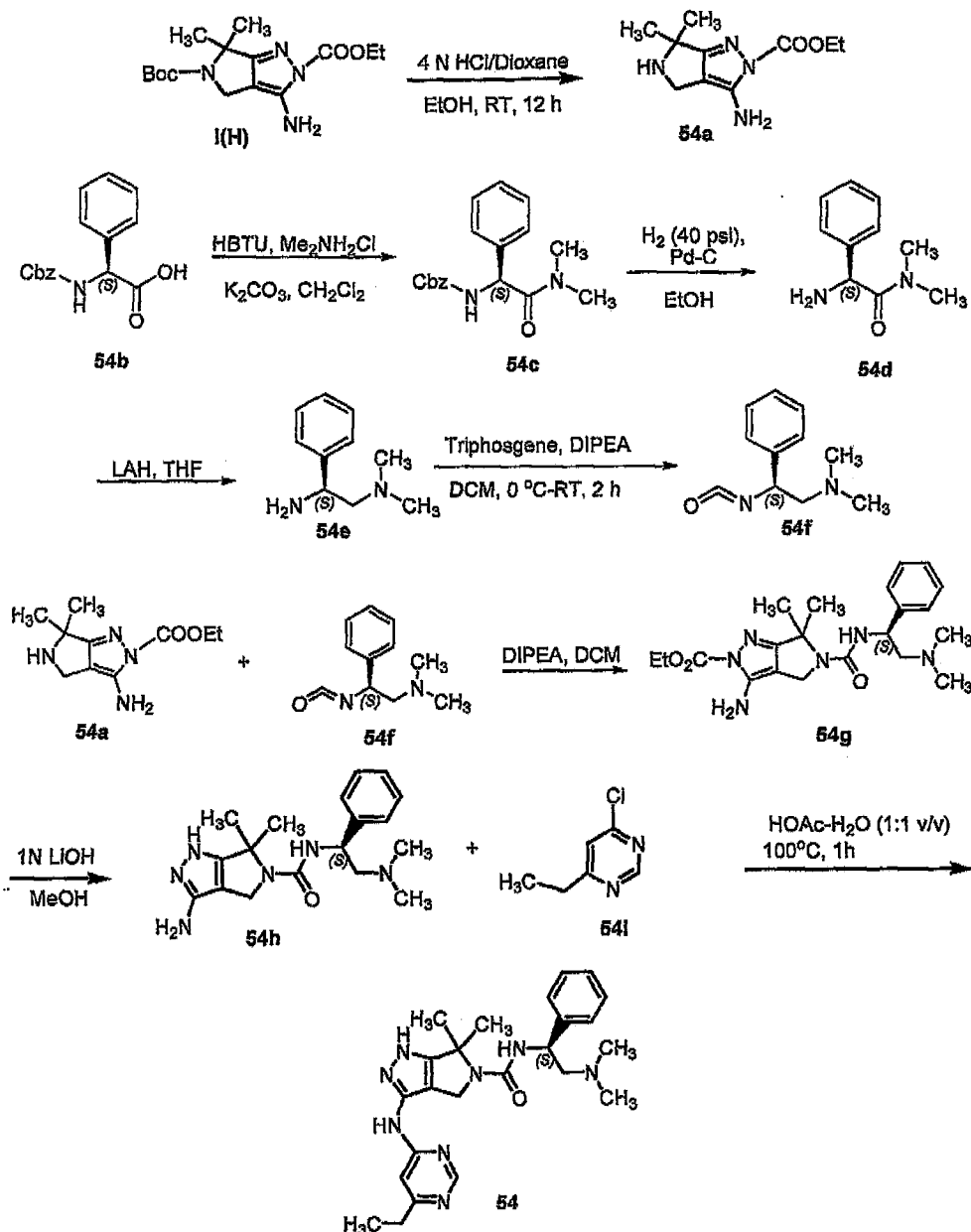
Sodium hydride (60%, 5.0g, 125 mmol) was washed with hexane to remove the mineral oil and dried, then suspended in THF (50 mL) and cooled to 0°C. Ethyl fluoroacetate (13.35 g, 126 mmol) and ethyl formate (13.99g, 189 mmol) were mixed together and added to the stirring suspension. The reaction was slowly warmed to ambient temperature and stirred overnight. The solvent was removed. A mixture of formamidine hydrochloride (10.33 g, 126 mmol), sodium ethoxide (8.92 g, 126 mmol), and ethanol (60 mL) were added to the reaction followed by refluxing overnight. The ethanol was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a minimum of water and acidified to pH = 6 with ethanolic HCl. The solids were filtered off and the filtrate concentrated. The crude solid was purified by silica gel chromatography eluting with 0-9% MeOH/CHCl₃ to give 5-Fluoropyrimidin-4(3H)-one as a white solid (48a, 1.05 g, 7%). R_f = 0.13 (75% EtOAc/hexane). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.05-8.09 (m, 2H), 13.14 (br, 1H).

Following the procedure to make 43b, compound 48b was synthesized from 48a to give 0.97 g (80 %) of a volatile liquid which was used without further purification. R_f = 0.37 (5% EtOAc/hexane). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

Example 54: N-[(1S)-2-(Dimethylamino)-1-phenylethyl]-3-[(6-ethylpyrimidin-4-yl)amino]-8,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide.

76
76

- 68 -



Preparation of I(H): 5-tert-butyl 2-ethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-2,5(4H,6H)-dicarboxylate.

The synthetic route of compound I(H) can be found in Scheme 1 under the "Detailed Description" of this application. The detailed synthetic condition of for the preparation of I(H) can be found in U.S. Patent Application Publication No. 2003/0171357 and PCT Publication WO 02/12242, the disclosure of which are incorporated herein by reference.

Preparation of compound 54a: ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxylate dihydrochloride.

77
77

- 69 -

To a stirred slurry of 5-tert-butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (1H), 30.0 g, 92.5 mmol) in ethanol (200 mL) was drop wise added HCl 4 M solution in hexanes (116 mL) drop wise. The resulting clear solution was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum to a residue and stirred with hexane (250 mL) for 10 min. The solid product was collected by filtration, washed with hexane (100 mL) and dried under vacuum at 40 °C for 15 h to get ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate dihydrochloride (54a, 27.0 g, 98.5 %) as white solid. ¹H NMR (300MHz, dms_o-d₆): δ 1.31 (td, J=7, 1.3Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 4.09 (t, J=3.7Hz, 2H), 4.36 (qd, J=7.2, 1.2Hz, 2H), 10.12 (br s, 2H).

Preparation of compound 54c: benzyl [(1S)-2-(dimethylamino)-2-oxo-1-phenylethyl]-carbamate.

To a mixture of (2S)-[(benzyloxy)carbonyl]amino(phenyl)acetic acid (54b, 196 g, 688 mmol), HBTU (261 g, 688 mmol), and dichloromethane (2.8 L) were added sequentially potassium carbonate (285 g, 2.06 mol) and dimethylamine hydrochloride (84.1 g, 1031 mmol). The reaction mixture was heated at 40 °C overnight. After cooling to room temperature, the solids were filtered, washed with ethyl acetate (2×500 mL) and the filtrate concentrated to a residue. Water (1L) was added to the residue and the solution kept in an ultrasonic cleanser for 2 hours. The precipitated solids were collected and washed with water (4×300 mL), hexane (2×500 mL), and dried under vacuum for 24 hours. The solid crude product was dissolved in chloroform (300 mL) and un-dissolved solids were filtered off. The filtrate was concentrated to dryness and the residue dissolved in hexane/ethyl acetate (2:1) (250 mL) and allowed to stand at room temperature overnight. The resulting crystals were collected by filtration, washed with hexane/ethyl acetate (3:1) (100 mL) and dried in high vacuum at 40 °C for 24 hours to give compound 54c (100.0 g, 47 %) as a white crystalline solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.88 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 5.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 10H).

Preparation of Compound 54d: (2S)-2-amino-N,N-dimethyl-2-phenylacetamide.

To a solution of 54c (80.0 g, 256 mmol) in ethanol (1.2 L) was added a slurry of Pd/C (10%, 9.0 g) in ethyl acetate (50 mL). The reaction mixture was shaken in Parr-apparatus under hydrogen (40 psi) overnight. The catalyst was removed by filtration through celite. The filter pad was washed with ethanol (2×200 mL) and the combined filtrate was concentrated to give 54d (40.2 g, 88%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.85 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 7.33 (m, 5H).

Preparation of Compound 54e: N-[(2S)-2-amino-2-phenylethyl]-N,N-dimethylamine. A flask containing dry THF (2300 mL) under a nitrogen atmosphere was chilled by an ice-water bath. Lithium aluminum hydride pellets (59.0 g, 1555 mmol) were added. To this LAH suspension, a solution of amide 54d (123.0 g, 691 mmol) in dry THF (800 mL) was slowly added over approximately 1 hour. The resulting reaction mixture was heated at reflux for 5 hours, then cooled to 10 °C. The cooled reaction mixture was slowly quenched with saturated sodium sulfate solution (380 mL) and stirred overnight. The precipitated solids were filtered off and washed with ethyl acetate (4×500 mL). The filtrate was concentrated to a residue that was purified on silica gel column (10% methanol, 5% triethylamine in chloroform) to afford 54e (66.7 g, 59%) as a light yellow liquid. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.24 (dd, J = 3.6, 12.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.47 (dd, J = 10.6, 12.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 3.6, 10.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.37 (m, 4H).

Preparation of Compound 54f: N-[(2S)-2-isocyanato-2-phenylethyl]-N,N-dimethylamine hydrochloride.

28
28

- 70 -

To a cooled (0 °C) and stirred solution of triphosgene (27.1 g, 91.32 mmol) in DCM (250 mL) was drop wise added a solution of diisopropylethyl amine (23.6 g, 182.26 mmol) in DCM (50 mL) over a period of 20 min. A solution of N-[(2S)-2-amino-2-phenylethyl]-N,N-dimethylamine (**54e**, 15.0 g, 91.32 mmol) in DCM (100 mL) was drop wise added to the brown reaction mixture while maintaining the temperature below 10 °C. The resulting reaction mixture was removed from cooling and stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated under vacuum to a residue and stirred with 10% DCM in hexane (50 mL). The solid N-[(2S)-2-isocyanato-2-phenylethyl]-N,N-dimethylamine hydrochloride compound **54f** was separated by filtration and used for the next reaction without further purification. (Note: The obtained solid product was stored under nitrogen). ¹H NMR (300MHz, dms_o-d₆): δ 3.29 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (t, J=10.1Hz, 1H), 4.42 (dd, J=11.5, 6.5Hz, 1H), 5.35 (dd, J=9.6, 6.2Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H).

Preparation of compound 54g: (S)-ethyl 3-amino-5-((2-(dimethylamino)-1-phenylethyl)carbamoyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxylate.

To a cooled (0 °C) and stirred slurry of ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate dihydrochloride (**54a**, 25.0 g, 84.12 mmol) were sequence ally added DIPEA (74 mL, 420.1 mmol) and N-[(2S)-2-isocyanato-2-phenylethyl]-N,N-dimethylamine hydrochloride (**54f**, 17.1 g, 75.71 mmol). After stirring at room temperature for 10 h under nitrogen, the mixture was diluted with DCM (100 mL) and washed with water (2X 100 mL). The organic solution was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum. The obtained crude product was purified on silica gel column (10 % MeOH/DCM) to get compound **54g** (23.0 g, 73.7 %) as light yellow solid. M. p: 96-97 °C. ¹H NMR (300MHz, dms_o-d₆): δ 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.35 (q, J=6.7Hz, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.00 (d, J=6 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 7.18-7.40 (m, 5H). LCMS (APCI, M+H⁺): 415.

Preparation of compound 54h: 3-Amino-N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide.

Ethyl 3-amino-5-(((1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl)amino) carbonyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate (**54g**, 9.24 g, 22.30 mmol) was dissolved in MeOH (225 mL). A solution of 1N LiOH (36 mL) was added, and the reaction was stirred at ambient temperature for two hours. The solvent was removed under reduced pressure, the residue diluted with water, and the product was extracted into 4:1 CHCl₃/iPrOH. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated to give compound **54h** (7.00 g, 92%) as a yellow amorphous solid which was used without further purification. R_f = 0.16 (10% methanolic NH₃/CHCl₃). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.60 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.44 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 4H). LCMS 343.

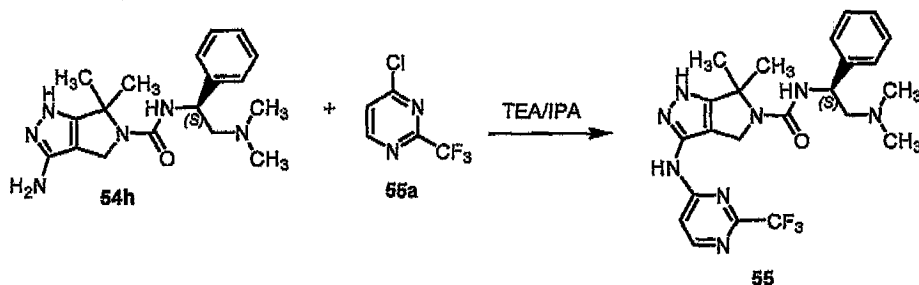
Compound **54h** (0.18g, 0.52 mmol) and 4-chloro-6-ethylpyrimidine (**54i**, 0.08g, 0.574 mmol) were mixed in 1:1 HOAc/H₂O (2.0 mL) and heated to 100°C for 1 hour. The reaction was neutralized with solid NaHCO₃ and diluted with water and 4:1 CHCl₃/iPrOH. The organic phase was separated, washed with brine, then dried (MgSO₄) and evaporated. The product was purified by flash silica gel chromatography eluting with 0-5% methanolic NH₃/CHCl₃. The product was further purified by preparative HPLC to give the titled compound **54 N-[(1S)-2-(Dimethylamino)-1-phenylethyl]-3-[(6-ethylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-**

79
79

- 71 -

dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1*H*)-carboxamide as a white solid (0.077g, 20%). R_f = 0.16 (10% methanolic $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.34 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 5.43 (dd, J = 11.3, 3.8 Hz), 6.94 (br, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 4H), 8.74 (s, 1H). LCMS 449 (M+H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 2.40 \text{ TFA} \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC > 98% purity.

Example 55: N-[(1*S*)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-3-[(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1*H*)-carboxamide.

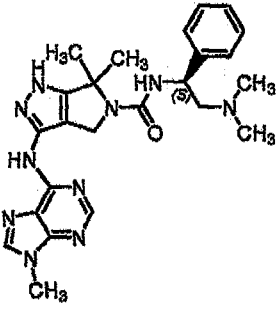
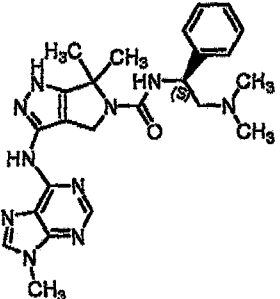
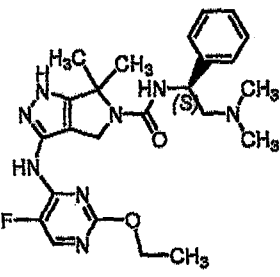


To 4-chloro-2-(trifluoromethyl)pyrimidine (55a, 74 mg, 0.4 mmol), (S)-3-amino-N-(2-(dimethylamino)-1-phenylethyl)-6,6-dimethyl pyrrolo [3,4-c]pyrazole- 5(1*H*, 4*H*, 6*H*)-carboxamide (54h, 141 mg, 0.4 mmol) in IPA (1mL), was added TEA (114 mL, 0.8mmol). The reaction was heated in microwave oven at 140°C for 20 min. HPLC yielded the title compound 55 (S)-N-(2-(dimethylamino)-1-phenylethyl)-6,6-dimethyl-3-(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-ylamino)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1*H*, 4*H*, 6*H*)-carboxamide as a white powder (8mg, 4%). ^1H NMR (400 MHz, DCM) δ : 1.30 (m, 6 H), 1.58 (m, 6 H), 3.63 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 4.04 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 6 H), 8.53 (s, 1 H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{OF}_3 \cdot 2.41 \text{ TFA} \cdot 1.7 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. APCI-MS: [M+H]⁺ 489.

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
56	N-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-3-[(5-fluoro-6-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. R_f = 0.13 (7% methanolic $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.67 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.42 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 2H), 4.97-5.02 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 4H), 8.39 (s, 1H). LCMS 453 (M+H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{OF} \cdot 0.35 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.35 \text{ hexane}$) C, H, N. HPLC > 98% purity. Method of Example 54 using 4-Chloro-5-fluoro-6-methylpyrimidine in place of 54i.

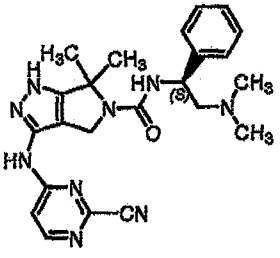
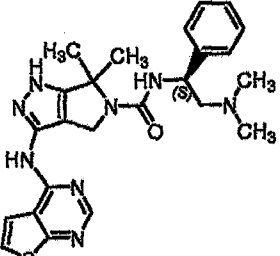
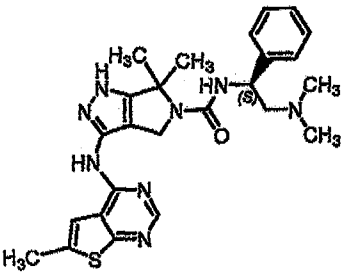
40
50

- 72 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 57	N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-3-[(9-methyl-9H-purin-6-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.68 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.87 (m, 4H), 3.02 (br s, 3H), 3.20 (dd, J=14.7, 7.3Hz, 1H), 3.84 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.96 (d, 14.1Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.35-7.7 (m, 5H), 8.03 (td, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.72 (d, J=4.6Hz, 1H). LCMS [M+H]⁺ 475. Anal. (C₂₄H₃₀N₁₀O•2H₂O•2.74TFA) C, H, N. Method of Example 54 using 6-chloro-9-methyl-9H-purine and in place of 54i.
 58	N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.61 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.91 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 5.34 (m, 1H), 6.58 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.18-7.46 (m, 5H), 7.58 (d, J=6Hz, 1H), 7.83 (br d, J=5.8Hz, 1H), 9.13 (br s, 1H), 10.39 (s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 491 Anal. (C₂₆H₃₀N₈O•1H₂O•2.55TFA) C, H, N. Method Example 54 using 4-chloro-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidine in place of 54i.
 59	N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.28 (t, J=7Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.5Hz, 3H), 2.88 (d, J=4.6Hz, 3H), 4.22 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.28 (d, J=7Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 5.34 (m, 1H), 6.59 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 8.14 (d, J=3Hz, 1H), 8.94 (br s, 2H), 10.03 (s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 483 Anal. (C₂₄H₃₁N₈FO₂•0.5H₂O•1.64TFA) C, H, N. Method of Example 54 using 4-chloro-2-ethoxy-5-fluoropyrimidine in place of 54i.

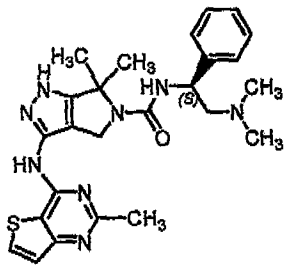
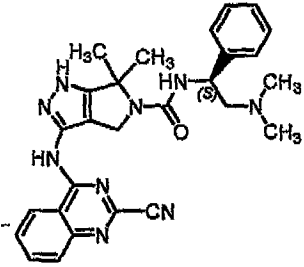
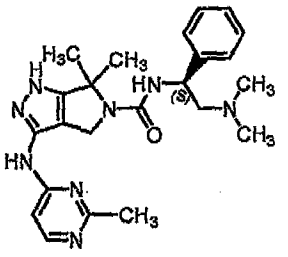
81
27

- 73 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 60	3-[(2-cyanopyrimidin-4-yl)amino]-N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.62 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.35-3.47 (m, 2 H), 4.68-4.88 (m, 2 H), 5.25-5.33 (m, 1 H), 6.83-6.92 (b, 1 H), 7.21-7.41 (m, 5 H), 8.20 (d, J=7.12 Hz, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 446.1. Anal. (C₂₃H₂₇N₉O • 1.88TFA • 0.15H₂O • 0.04MeCN): C, H, N. HPLC-UV Detection: 94% purity Method Example 54 using 4-chloropyrimidine-2-carbonitrile in place of 54i.
 61	N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-3-[(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. R_f = 0.18 (7% methanolic NH₃/CHCl₃). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.70 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.42 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 4.63 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS 477 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₈N₈OS • 0.40 H₂O • 0.40 MeOH) C, H, N. HPLC > 98% purity. Method of Example 54 using 4-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidine in place of 54i.
 62	N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-3-[(6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.64 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.37-3.46 (m, 1 H), 3.52 (t, J=11.37 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=11.62 Hz, 1 H), 4.66 (d, J=11.37 Hz, 1 H), 5.33 (dd, J=4.04, 11.37 Hz, 1 H), 7.22-7.37 (m, 6 H), 8.42 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 491.3. Anal. (C₂₅H₃₀N₈OS • 2.00TFA • 0.77H₂O): C, H, N. HPLC 94% purity Method of Example 54 using 4-chloro-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidine in place of 54i.

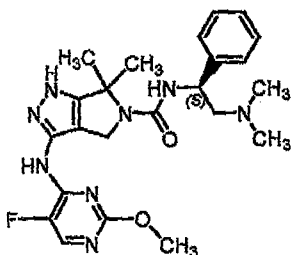
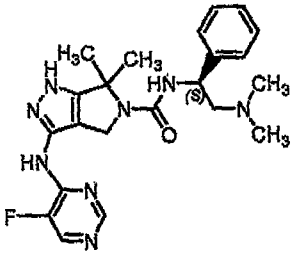
82
82

- 74 -

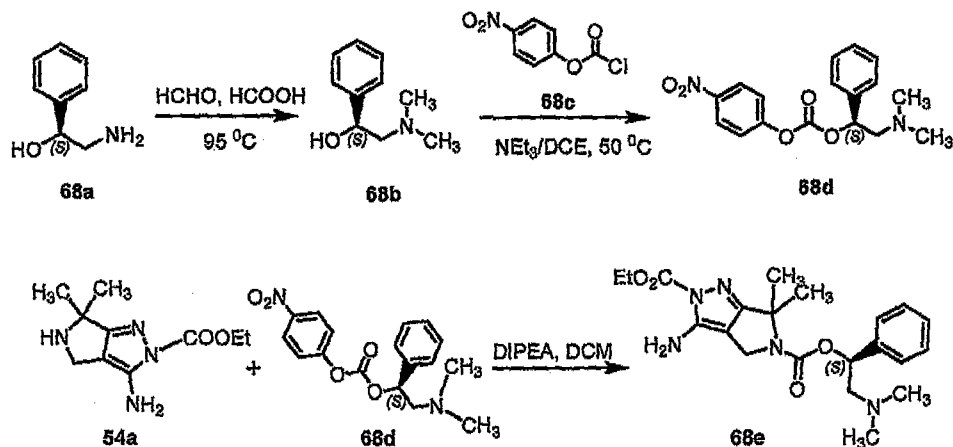
Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 63	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[3,2-<i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide $R_f = 0.24$ (7% methanolic $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.77 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.39 (dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz), 7.33-7.47 (m, 6H), 8.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H). LCMS 491 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 3.0 \text{ TFA} \cdot 0.40 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. Method of Example 54 using 4-Chloro-2-methylthieno[3,2-<i>d</i>]pyrimidine in place of 54i.
 64	3-[(2-cyanoquinazolin-4-yl)amino]-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. $R_f = 0.29$ (7% methanolic $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$). ^1H NMR (400MHz, CH_3OD): δ 1.71 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.36-2.37 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.91-7.92 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.42-8.43 (m, 1H). LCMS 496 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O} \cdot 0.60 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.10 \text{ hexane}$) C, H, N. Method of Example 54 using 4-Chloroquinazoline-2-carbonitrile in place of 54i.
 65	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-6,6-dimethyl-3-[(2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.58 (m, 6 H), 2.42 (m, 6H), 4.65 (m, 2 H), 5.13 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.23 - 7.41 (m, 6 H), 8.14 (d, $J = 3\text{Hz}$), 1H. APCI-MS: [$\text{M}+\text{H}$] 435. Method of Example 54 using 4-chloro-2-methylpyrimidine in place of 54i.

83
03

- 75 -

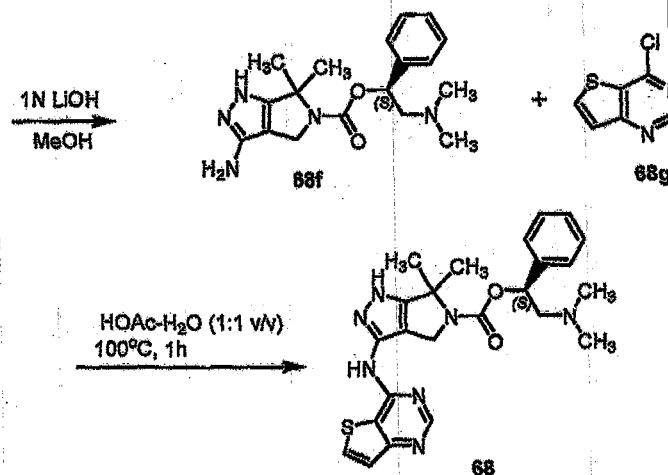
Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 66	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-3-[(5-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.72 (s, 3H) 1.77 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.63-4.66 (m, 2H), 5.37-5.41 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 8.07 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H). LCMS 469 (M+H). Anal. (C₂₃H₂₉N₅OF•2.25 TFA) C, H, N. Method of Example 54 using 4-Chloro-5-fluoro-2-methoxypyrimidine in place of 54i.
 67	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-3-[(5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.72 (s, 3H) 1.78 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 5.42 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 4H), 8.32 (s, 1), 8.52 (s, 1H). LCMS 439 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₇N₅OF•2.20 TFA•0.20 H₂O) C, H, N. HPLC = 91% purity Method of Example 54 using 4-Chloro-5-fluoropyrimidine in place of 54i.

Example 68: (1*S*)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 6,6-dimethyl-3-(thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxylate



84
~~84~~

- 76 -



Preparation of compound 68b: (S)-2-dimethylamino-1-phenyl-ethanol.

To a solution of (S)-(+)-2-amino-1-phenyl-ethanol (68a, 100.0 g, 729.0 mmol) in formic acid (400 mL) was added formaldehyde (800 mL, 37% wt in water) at room temperature. The solution was stirred at 95 °C overnight. After it was cooled to room temperature, conc. HCl was used to adjust the solution to pH = 2. It was extracted with ether (3 x 500 mL) and then adjusted to pH = 10 with solid NaOH. The resulting aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 500 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Filtration and evaporation followed by flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂ to 4.5% MeOH/0.5% NEt₃ in CH₂Cl₂) gave compound 68b (S)-2-dimethylamino-1-phenyl-ethanol as a light-yellow oil (68.0 g, 56%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 6H), 2.37 (m, 1H), 2.46 (dd, J=12.8, 9.2Hz, 1H), 4.02 (br s, 1H), 4.69 (dd, J=10.5, 3.6Hz, 1H), 7.22-7.4 (m, 5H).

Preparation of compound 68e: (S)-5-(2-(dimethylamino)-1-phenylethyl) 2-ethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-2,5(4H,6H)-dicarboxylate.

To a stirred solution of (S)-2-dimethylamino-1-phenyl-ethanol (68b, 21.50 g, 130.0 mmol) in 1,2-dichloroethane (500 mL) was added triethylamine (26.30 g, 260.0 mmol) and 4-nitrophenyl chloroformate (68c, 27.00 g, 130.0 mmol) at room temperature under nitrogen. The solution was stirred at 50 °C overnight. A total of 16.8 g (130.0 mmol) of Hünig's base was then added, followed by ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate dihydrochloride salt (54a, 17.90 g, 60.25 mmol). The reaction mixture was stirred at 50 °C for another 12 h. It was diluted with dichloromethane (1.5 L) and washed with water (2 x 1.0 L) and brine (1.0 L), dried over Na₂SO₄. Another batch with the exact scale was also carried out. These two batches were combined together during workup. Filtration and evaporation followed by flash chromatography (4.75% MeOH/0.25% NEt₃/95% DCM) afforded compound 68e ethyl 3-amino-5-(((1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl) hydroxy)carbonyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate as a light-yellow gummy oil (5.00 g, 10%). ¹H NMR (CDCl₃, a mixture of rotamers, only the chemical shifts of the major form is reported) δ: 1.45 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.88 (dd, J=13, 8.3Hz, 1H), 4.29 (q, J=13Hz, 1H), 4.51 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.44 (d, J=10.7Hz, 1H), 5.8-5.95 (m, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H). LCMS (APCI, M+H⁺) 416.

85
83

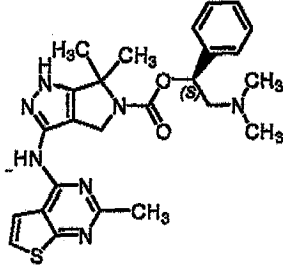
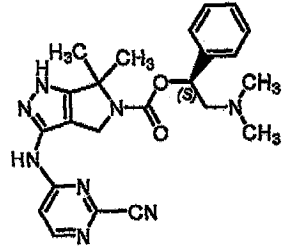
- 77 -

Preparation of compound 68f: (S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H,4H,6H)-carboxylate.

A round bottom flask was charged with compound 68e (1.01 g, 0.242 mmol), 1N LiOH (3.87 ml, 1.6 eq) and methanol (24 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Solvent was evaporated. To the residue were added ethyl acetate (20 ml) and water (20 ml). The water phase was separated and extracted with ethyl acetate (10 ml). The combined ethyl acetate phase was washed with brine, dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated to give the crude compound 68f (564 mg, 67%). LCMS (APCI, M+H⁺): 344.1.

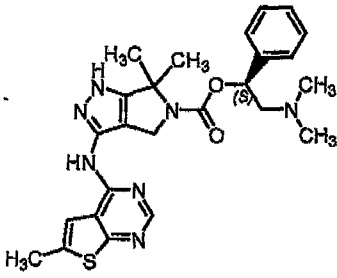
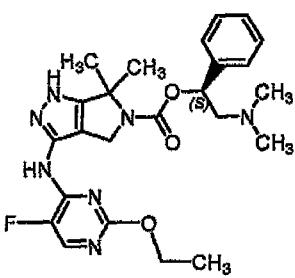
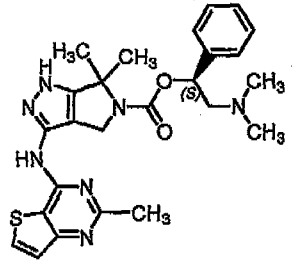
A re-sealable tube was charged with compound 68f (88 mg, 0.257 mmol), 4-chloro-thieno (3, 2-d)-pyrimidine (88 mg, 2 eq), and a mixture of acetic acid and water (1 to 1, 1 ml). The tube was capped and stirred at 100°C for 1 hour. It was then purified twice by prep. HPLC to give title compound 68 as a white solid (36 mg, 29% yield). ¹H NMR (CD₃OD, a mixture of rotamers, only the chemical shifts of the major form is reported) δ: 1.55 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 2.62 (s, 6 H), 2.82-2.92 (m, 1 H), 3.21-3.37 (m, 1 H), 4.44-4.57 (m, 1 H), 4.60-4.69 (m, 1 H), 5.90-6.00 (m, 1 H), 7.22-7.43 (m, 6 H), 8.01-8.09 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H).

LCMS (APCI, M+H⁺): 478.2. Anal. (C₂₄H₂₇N₇O₂S•0.2HOAc•0.45TFA•0.98H₂O): C, H, N.

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 69	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.55 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.87 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.93 (d, J=5Hz, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.84 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.97 (d, J=13.1Hz, 1H), 6.13 (dd, J=10.7, 2.3Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 5H), 7.58 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.87 (d, J=6Hz, 1H), 9.49 (br s, 1H), 10.45 (s, 1H). LCMS [M+H]⁺ 492 Anal (C₂₅H₂₉N₇O₂S•1.8H₂O•0.44TFA•0.4HOAc) C, H, N, S. Method of Example 68 using 4-chloro-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidine in place of 68g.
 70	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 3-[(2-cyano pyrimidin-4-yl) amino] -6,6-dimethyl-4,5-dihydro pyrrolo [3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.49 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.30-3.39 (m, 1 H), 3.59-3.70 (m, 1 H), 4.92 (d, J=13.39 Hz, 1 H), 5.14 (d, J=13.39 Hz, 1 H), 6.03 (dd, J=2.27, 10.86 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=6.06 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=6.06 Hz, 1 H), 7.25-7.44 (m, 5 H), 8.19-8.25 (m, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 447.1. Anal. (C₂₃H₂₆N₈O₂•1.91TFA): C, H, N. HPLC-UV Detection: >95% purity.

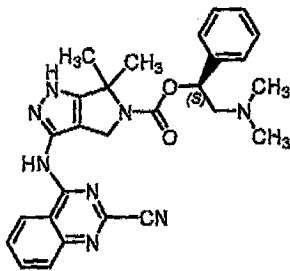
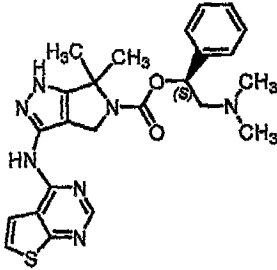
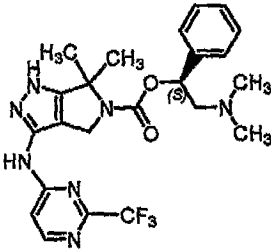
86
86

- 78 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
	Method of Example 68 using 4-chloropyrimidine-2-carbonitrile in place of 68g.
 71	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 6,6-dimethyl-3-[(6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate ¹H NMR (CD₃OD, a mixture of rotamers, only the chemical shifts of the major form is reported) δ: 1.55 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 3.33-3.46 (m, 1 H), 3.64-3.81 (m, 1 H), 4.63-4.80 (m, 2 H), 6.04-6.14 (m, 1 H), 7.22-7.45 (m, 6 H), 8.41 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 492.3. Anal. (C₂₆H₂₈N₇O₂S • 1.74TFA • 0.58H₂O): C, H, N. HPLC-UV Detection: 93% purity. Method of Example 68 using 4-chloro-6-methylthieno [2,3-d]pyrimidine in place of 68g.
 72	(1S)-2-(dimethylamino)-1- phenylethyl 3-[(2-ethoxy-5-fluoro pyrimidin -4-yl) amino] -6,6- dimethyl -4,6-dihydro pyrrolo [3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate. ¹H NMR (CD₃OD, a mixture of rotamers, only the chemical shifts of the major form is reported) δ: 1.25 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.69 (m, 1 H), 4.25 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 6.07-6.15 (m, 1 H), 7.28-7.43 (m, 5 H), 7.97 (d, J=3.28, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 484.2. Anal. (C₂₄H₃₀FN₇O₃ • 2.06TFA • 0.31H₂O): C, H, N; HPLC-UV Detection: 100% purity. Method of Example 68 using 4-chloro-2-ethoxy-5-fluoropyrimidine in place of 68g.
 73	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 6,6-dimethyl-3-[(2-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.67 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 3.48 (dd, J = 13.9, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 13.6, 10.6 Hz, 1H), 4.71-4.99 (m, 2H), 6.21-6.22 (m, 1H), 7.39-7.58 (m, 6H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H). LCMS 492 (M+H). Anal. (C₂₅H₂₉N₇O₂S • 2.75 TFA) C,H,N. Method of Example 73 using 4-Chloro-2-

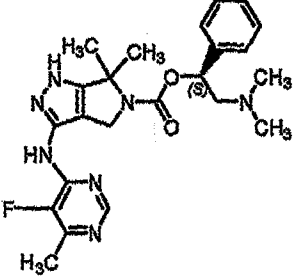
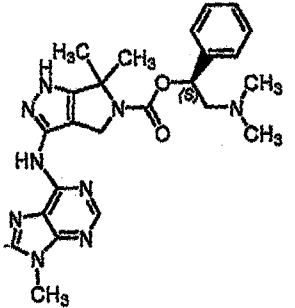
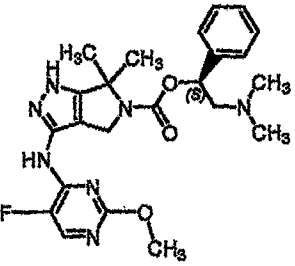
87
87

- 79 -

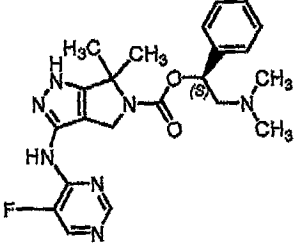
Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 74	methylthieno[3,2-d]pyrimidine in place of 68g. (1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 3-[(2-cyanoquinazolin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.62 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 5.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H). LCMS 497 (M+H). Anal. (C₂₇H₂₈N₈O₂•1.9 TFA•0.25 water) C, H, N. Method of Example 68 using 4-Chloroquinazoline-2-carbonitrile in place of 68g.
 75	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 6,6-dimethyl-3-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate. R_f = 0.26 (7% methanolic NH₃/CHCl₃). ¹H NMR (400MHz, CD₃CN): δ 1.59 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.80-5.86 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.58 (br, 1H), 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H). LCMS 478 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₇N₇O₂S•0.06 TFA•0.10 hexane) C, H, N. HPLC > 99% purity. Method of Example 68 using 4-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidine in place of 68g.
 76	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 6,6-dimethyl-3-[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl]amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.58 (m, 6 H), 2.22 (m, 6H), 4.76 (m, 1 H), 5.79 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 5 H). APCI-MS:[M+H] 490. Method of Example 68 using 4-chloro-2-(trifluoromethyl)pyrimidine in place of 68g.

84
88

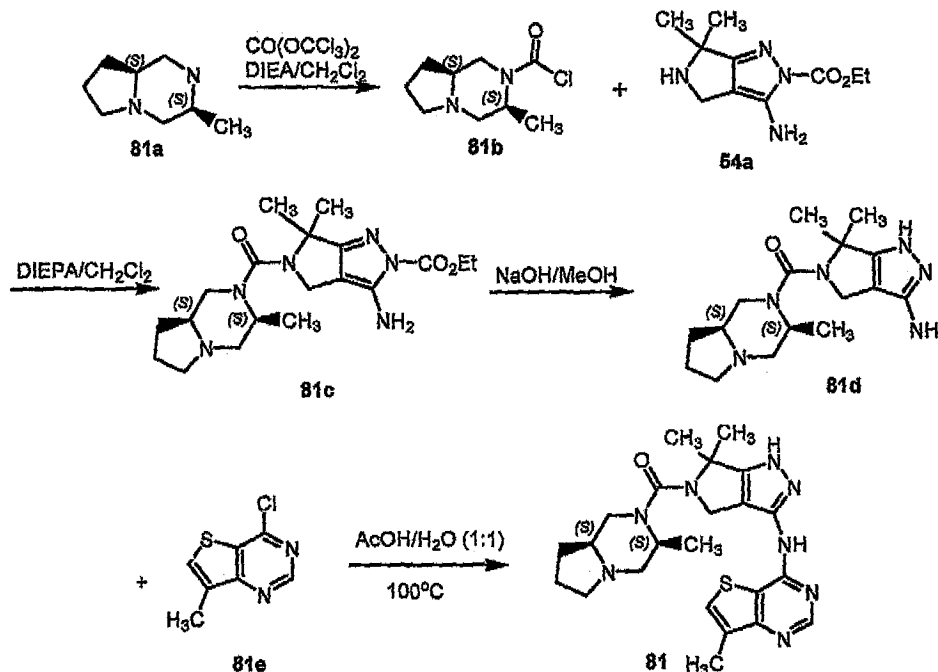
- 80 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 77	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 3-[(5-fluoro-6-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate ¹H NMR (CD₃OD, a mixture of rotamers, only the chemical shifts of the major form is reported) δ: 1.52 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 2.28-2.36 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.68-2.83 (m, 1 H), 4.43-4.65 (m, 2 H), 5.84-5.95 (m, 1 H), 7.18-7.41 (m, 5 H), 8.25 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 454.2. Anal. (C₂₃H₂₈FN₇O₂•0.45TFA•0.40HOAc•0.20H₂O) C, H, N. HPLC-UV Detection: 100% purity. Method of Example 68 using 4-chloro-5-fluoro-6-methylpyrimidine in place of 68g.
 78	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 6,6-dimethyl-3-[(9-methyl-9H-purin-6-yl)amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate ¹H NMR (CD₃OD, a mixture of rotamers, only the chemical shifts of the major form is reported) δ: 1.55 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.69-3.78 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 4.72-4.81 (m, 2 H), 6.07-6.12 (m, 1 H), 7.29-7.44 (m, 5 H), 8.14 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H). LCMS (APCI, M+H⁺): 476.2. Anal. (C₂₄H₂₉N₉O₂•1.87TFA•0.73H₂O): C, H, N. HPLC-UV Detection: 100% purity. Method of Example 78 using 6-chloro-9-methyl-9H-purine in place of 68g.
 79	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 3-[(5-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.62 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.58-4.61 (m, 2H), 6.18-6.20 (m, 1H), 7.41-7.57 (m, 5H), 8.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H). LCMS 470 (M+H). Anal. (C₂₃H₂₈N₇O₃F•2.30 TFA•0.25 H₂O) C, H, N. HPLC > 99% purity. Method of Example 68 using 4-Chloro-5-fluoro-2-methoxypyrimidine in place of 68g.

- 81 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 80	(1S)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl 3-[(5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate. ¹H NMR (400MHz, CH₃OD): δ 1.61 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 3.08-3.11 (m, 1H), 4.93-4.98 (m, 2H), 5.87-5.96 (m, 1H), 7.28-7.45 (m, 5H), 8.28 (br, 1H), 8.48 (br, 1H). LCMS 440 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₆N₇O₂F•0.70 H₂O•0.30 hexane) C, H, N. PLC = 90% purity. Method of Example 68 using 4-Chloro-5-fluoropyrimidine in place of 68g.

Example 81: *N*-(6,6-dimethyl-5-[[[(3S,8aS)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl]-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-amine.



Preparation of compound 81b: (3S,8aS)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-carbonyl chloride

To a stirring mixture of triphosgene (2.11g, 1eq) in CH₂Cl₂ (10ml) at 0°C was added DIPEA (1.8ml, 1.5eq) and (3S,8aS)-3-methyloctahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine (81a, 1g, 7.13mmol). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min. The reaction mixture was evaporated in vacuo to give a residue, compound 81b, which was directly carried onto the next reaction without further purification.

90
90

- 82 -

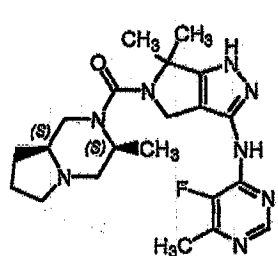
Preparation of compound 81c: ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-5-[(3S,8aS)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]carbonyl]-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxylate

To a stirring mixture of compound 1(H) 5-*tert*-butyl 2-ethyl 3-amino-6,6-dimethylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-2,5(4H,6H)-dicarboxylate (5.65g, 17.4mmol) in CH₂Cl₂ (20ml) was added 4.0M HCl in dioxane (30ml). The reaction mixture was concentrated in vacuo to give crude HCl salt of compound 54a. A portion of residue (54a, 1g, 4.46mmol) was added to a stirring mixture of (3S,8aS)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-carbonyl chloride (81b, 1.4 g, 2eq) in CH₂Cl₂ (20ml), DIPEA (1.2ml, 2eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, and washed with saturated NaHCO₃, dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo, purified by flash chromatography. Elution with 5-15% MeOH/DCM provided compound 81c. ¹H NMR (CD₃)₂SO δ: 1.2 (m, 2 H), 1.31 (t, 3 H), 1.52 (m, 6H), 1.64 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.33 (m, 2H)

Preparation of compound 81d: 6,6-dimethyl-5-[(3S,8aS)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine

To a stirring solution of ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-5-[(3S,8aS)-3-methyl hexahydropyrrolo [1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]carbonyl]-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c] pyrazole-2(4H)- carboxylate (81c, 613mg, 1.60mmol) in MeOH (3mL) was added 20% aq. NaOH (2ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated and the residue was partitioned between ethyl acetate and saturated NaHCO₃, dried, and concentrated to give compound 81d.

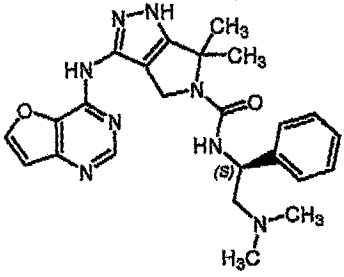
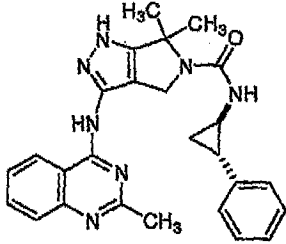
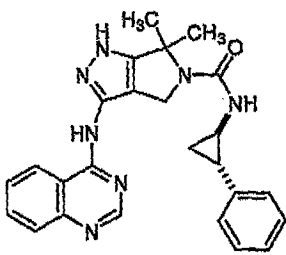
To a stirring solution of compound 81d (0.150g, 0.47mmol) in 50% acetic acid / water (4ml) was added 4-chloro-7-methylthieno [3,2-d] pyrimidine (175 mg, 2eq). The resulting mixture was heated to a temperature of 100°C for 1 hr. The reaction mixture was purified by prep-HPLC to provide compound 81 as a white solid ¹H NMR (CD₃)₂SO δ: 1.23 (m, 2 H), 1.62 (d, 6 H), 1.69 (m, 3 H), 1.83 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 82	N-(5-fluoro-6-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-[(3S,8aS)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO δ: 1.23 (m, 2 H), 1.27 (m, 1H), 1.59 (d, 6 H), 1.70 (m, 2 H), 1.83 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (t, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 8.23 (s, 1H). Method of Example 81 using 4-chloro-5-fluoro-6-methylpyrimidine was used in place of 81e.

More Examples:

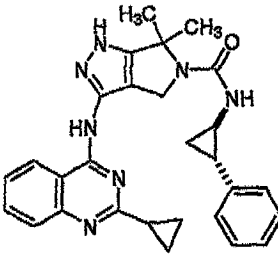
91
91

- 83 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
 83	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylethyl]-3-(furo[3,2-<i>d</i>]pyrimidin-4-ylamino)-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.74 (s, 3H) 1.80 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 5.41-5.45 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 4H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H). LCMS 461 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₈N₈O₂•2.40 TFA•0.40 H₂O) C, H, N. HPLC = 95% purity Method of Example 54 using 4-chlorofuro[3,2-<i>d</i>]pyrimidine (prepared according to procedure reported in WO 2004013141 page 131-133) in place of 54i.
 84	3-[(2-methylquinazolin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1.12 - 1.25 (m, 2 H), 1.79 (d, <i>J</i>=3.78 Hz, 6 H), 2.01 - 2.09 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 7.09 - 7.18 (m, 3 H), 7.24 (t, <i>J</i>=7.55 Hz, 2 H), 7.57 (t, <i>J</i>=7.68 Hz, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i>=8.06 Hz, 1 H), 7.83 (t, <i>J</i>=7.55 Hz, 1 H), 8.30 (d, <i>J</i>=8.31 Hz, 1 H). Anal. (C₂₆H₂₇N₇O•0.3HOAc•0.5H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity. Method of Example 31 using 4-chloro-2-methylquinazoline in place of 31c.
 85	3-(quinazolin-4-ylamino)-6,6-dimethyl-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-<i>c</i>]pyrazole-5(1<i>H</i>)-carboxamide. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1.12 - 1.27 (m, 2 H), 1.79 (d, <i>J</i>=3.53 Hz, 6 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 2.81 (dd, <i>J</i>=6.42, 3.15 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 7.08 - 7.19 (m, 3 H), 7.24 (t, <i>J</i>=7.68 Hz, 2 H), 7.65 (t, <i>J</i>=7.55 Hz, 1 H), 7.77 - 7.96 (m, 2 H), 8.35 (d, <i>J</i>=8.31 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H). Anal. (C₂₅H₂₆N₇O•0.3HOAc•0.6H₂O) C, H, N. HPLC:

Q2
Q2

- 84 -

Structure and Example #	Chemical name, Analytical data and comments
	>95% purity. Method of Example 31 using 4-chloroquinazoline in place of 31c.
 86	3-[(2-cyclopropylquinazolin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-N-[trans-2-phenylcyclopropyl]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxamide. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1.00 - 1.11 (m, J=6.55 Hz, 2 H), 1.11 - 1.24 (m, 4 H), 1.79 (d, J=3.53 Hz, 6 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 2.14 - 2.27 (m, 1 H), 2.73 - 2.87 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 7.07 - 7.18 (m, 3 H), 7.24 (t, J=7.68 Hz, 2 H), 7.52 (t, J=7.43 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.81 (t, J=7.55 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=8.06 Hz, 1 H). Anal. (C₂₈H₂₉N₇O.0.2HOAc.0.6H₂O) C, H, N. HPLC: >95% purity. Method of Example 31 using 4-chloro-2-cyclopropylquinazoline in place of 31c.

Biological testing, Ki data and cellular assay data

- Cloning, expression, and purification of recombinant PAK4 Kinase domain (PAK4 KD): The cDNA coding for PAK4 was amplified from the EST clone (#12) (purchased from Research Genetics) by using PCR. P33 (ACATATG TCC CATGAGCAGT TCCGGGCTGC CCTGCAGCT) and P34 (CTCA TGGGTGCTTC AGCAGCTCGG CTGCCGTGGC) were used as the 5' primer and 3' primer in PCR respectively. The PCR amplified product was cloned into Topo vector (Invitrogen Inc.), and verified by DNA sequencing. PAK4 KD was then subcloned into expression plasmid pET28a(+), pET24a(+), or pGST4.5. The recombinant plasmids containing PAK4 KD was transformed into BL21(DE3) cells for recombinant protein expression. The production of PAK4 KD was induced at 27°C by the addition of IPTG into the cells. The cells were then harvested and lysed for protein purification. Ni-NTA column (pET28a(+), pET24a(+)) and glutathione column (pGST4.5) were used for the purification. The purified protein was then subjected to thrombin to cleave the N-terminal tags that were inherited from the expression plasmids, and thus gave the PAK4 KD that were used for the Ki assay of this invention.
- PAK4 kinase domain enzymatic assay conditions: the enzymatic activity of PAK4 KD was measured by its ability to catalyze the transfer of a phosphate residue from a nucleoside triphosphate to an amino acid side chain of a commercially available peptide (amino acid sequence EVPRRKSLVGTPYWM). The conversion of ATP to ADP accompanies the catalytic reaction. The PAK4 KD catalyzed production of ADP from ATP was coupled to the oxidation of NADH through the activities of pyruvate kinase (PK) and lactate dehydrogenase (LDH). The conversion of NADH to NAD⁺ is monitored by the decrease in absorbance at 340 nm ($\epsilon_{340} = 6.22 \text{ cm}^{-1}\text{mM}^{-1}$) using a Molecular Devices SPECTRAMAX 190 in conjunction with the Biomec FX. Typical reaction solutions contain 2 mM

- 85 -

phosphoenolpyruvate, 0.35 mM NADH, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.4mM peptide (EVPRRKSLVGTPYWM) 0.04 mM ATP, 1 units/mL PK, 1 units/mL LDH, 0.01% Tween 20 in 50 mM HEPES, pH 7.5. Assays are initiated with the addition of 25nM PAK4 KD. The PAK KD Ki of each compound of the invention (the inhibitor) was calculated based on multiple of Percent Inhibition numbers of the inhibitor at different inhibitor concentrations. The peptide (amino sequence EVPRRKSLVGTPYWM) was purchased from American Peptide Company. NADH, MgCl₂, HEPES, DTT, ATP and PK/LDH were purchased from Sigma. Tween 20 was purchased from Calbiochem.

A sandwich ELISA method was used to measure the PAK4 kinase activity in whole cells. The level of PAK4-dependent phosphorylation of GEF-H1b can be determined by monitoring the binding of a phosphospecific antibody to GEF-H1b. A modified HEK 293 cell line is used in the bioassay and it has been engineered to overexpress both GEF-H1b and the kinase domain (KD) of PAK4. The KD of PAK4 is inducible in this cell line by tetracycline (Trex system, Invitrogen). The name of this cell line has been designated TR-293-KDG. To establish a phosphorylation event on GEF-H1, cells are induced with doxycycline to express the PAK4 KD. Negative control wells do not receive induction. Candidate substance effect is measured as the ability to block this phosphorylation event.

ELISA plate was prepared by pre-coating the plates with a capture antibody (α -HA-tag mouse monoclonal antibody), blocked with BSA, and washed in 0.1% tween 20 in tris-buffered saline (TBST). Tissue culture plates (precoated with poly-D-lysine) were seeded with TR-293-KDG cells. The TR-293-KDG Cells were induced to express the PAK4 KD with doxycycline overnight and subsequently & concomitantly treated with candidate substances or diluent for an additional 3-hour, continuous exposure. Cells were then lysed with a modified RIPA buffer supplemented with protease inhibitors. The fresh whole cell lysates were then added to the ELISA plate for 2-hours. Between all subsequent steps plates were washed 4 times with TBST. Detection antibody (recognizing the phospho-specific epitope on GEF-H1b) was added for 1 hour, followed by addition of an enzyme linked goat α -rabbit secondary antibody for 45 minutes. Color development of the enzyme-linked antibody was performed with a peroxidase substrate, ABTS (Moss, Inc.) with absorbance at 405nm read with a spectrophotometer after 30 minute incubation. EC50 values were calculated by sigmoid curve fitting using a four-parameter analysis.

PAK4 Kinase Domain Ki data and PAK4 cellular assay EC50 data of the compounds of Examples 1-86:

Ex. #	Ki data (μ M)	EC50 (nM)
1	0.041	>2000
2	0.014	36
3	0.011	16
4	0.11	
5	0.22	87
6	0.0028	0.94
7	0.087	>4000
8	0.61	

G4
QA

- 86 -

Ex. #	Ki data (μ M)	EC50 (nM)
9	0.27	>4000
10	0.12	>4000
11	0.96	
12	0.038	78
13	N/A	>4000
14	0.27	
15	0.090	500
16	0.076	1267
17	0.77	
18	0.34	
19	0.19	
20	0.090	1199
21	0.24	
22	0.72	
23	0.14	>4000
24	0.64	
25	0.78	
26	0.22	
27	0.20	
28	0.27	
29	0.66	
30	0.080	968
31	0.020	103
32	0.0035	19
33	0.047	618
34	0.021	778
35	0.26	262
36		>4000
37	0.27	805

05
95

- 87 -

Ex. #	Ki data (μ M) ---	EC50 (nM)
38	0.096	1470
39		>4000
40	0.018	98
41	0.024	147
42	0.094	610
43	0.46	>4000
44	0.23	>4000
45	0.025	32
46	0.0072	21
47	0.37	401
48	1	
49	0.16	332
50	0.016	340
51	0.018	31
52	0.0035	19
53	0.067	1745
54	0.14	
55		>4000
56	0.24	570
57	0.94	
58	0.014	2.5
59	0.17	2.4
60	0.040	<3.9
61	0.022	19
62	0.015	16
63	0.02	<3.9
64	0.003	<3.9
65	0.68	67.13
66	0.17	<3.9

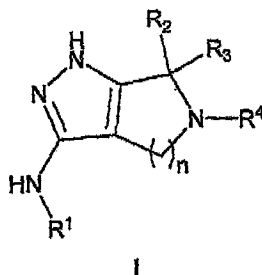
97
97

- 89 -

Claims

We claim:

1. A compound of formula I,



wherein:

R^1 is chosen from $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_{12} alkyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkenyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_4 - C_{12} cycloalkenyl, C_4 - C_{12} cycloalkenyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_2 - C_{12} alkynyl, C_2 - C_{12} alkynyl substituted by 1 to 6 R^5 , 3-12 member heterocyclyl, 3-12 member heterocyclyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_1 - C_6 aralkyl, C_1 - C_6 aralkyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_1 - C_6 heteroaralkyl, C_1 - C_6 heteroaralkyl substituted by 1 to 6 R^5 , C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl substituted by 1 to 6 R^5 , 5-12 member heteroaryl, and 5-12 member heteroaryl substituted by 1 to 6 R^5 , wherein any two adjacent R^5 together with the atoms to which they are attached may form a fused 4-7 member ring, and the said fused ring is optionally further substituted by 1-3 R^f ;

R^2 and R^3 are each independently chosen from $-H$, C_1 - C_6 perfluoroalkyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-(L)_m$ -halide, $-(L)_m$ -CN, $-(L)_m$ -OH, $-(L)_m$ -NH₂, $-(L)_m$ -(C_1 - C_6 monoalkylamino) and $-(L)_m$ -(C_2 - C_6 dialkylamino), provided that R^2 and R^3 are not both H; or R^2 and R^3 may form a ring selected from C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_6 cycloalkenyl and 3-6 member heterocyclyl, the said ring is optionally further substituted by 1 to 2 groups selected from C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, oxo, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m$ -halide, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m$ -CN, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m$ -OH, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m$ -NH₂, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m$ -(C_1 - C_6 monoalkylamino) and $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m$ -(C_2 - C_6 dialkylamino);

R^4 is selected from R^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CH(R^b)R^a$, $-C(O)NHCH(R^b)R^b$, $-C(O)OCH(R^a)R^b$, $-C(O)CH(R^b)CH(R^a)R^b$, $-C(O)SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ and $-S(O)_2OR^a$, wherein R^f is H or C_1 - C_3 alkyl;

each R^5 is independently selected from R^c , $-(L)_m$ -halide, $-(L)_m$ -CN, $-(L)_m$ -C(O) R^c , $-(L)_m$ -C(O) OR^c , $-(L)_m$ -C(O) NR^cR^d , $-(L)_m$ -C(O) SR^c , $-(L)_m$ -OR c , $-(L)_m$ -OC(O) R^c , $-(L)_m$ -OC(O) NR^cR^d , $-(L)_m$ -O-C(O) OR^c , $-(L)_m$ -NO₂, $-(L)_m$ -NR $^cR^d$, $-(L)_m$ -N(R^c)C(O) R^d , $-(L)_m$ -N(R^c)C(O) OR^d , $-(L)_m$ -NR c S(O) R^d , $-(L)_m$ -NR c S(O) OR^d , $-(L)_m$ -NR c S(O) R^d , $-(L)_m$ -NR c S(O) OR^d , $-(L)_m$ -SR c , $-(L)_m$ -S(O) R^c , $-(L)_m$ -S(O) OR^c , $-(L)_m$ -S(O) R^c , $-(L)_m$ -S(O) OR^c , $-(L)_m$ -S(O) NR^cR^d , $-(L)_m$ -S(O) NR^cR^d , $-(L)_m$ -O-L-NR $^cR^d$, $-(L)_m$ -O-L-OR c and $-(L)_m$ -NR c -L-OR d ;

each R^a , R^b , R^c , and R^d is independently selected from H, $-(L)_m$ -(C_1 - C_6 perfluoroalkyl), C_1 - C_{12} alkyl, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m$ -(C_3 - C_{12} cycloalkyl), $-(C_3-C_6 \text{ cycloalkylene})_m$ -(C_2 - C_{12} alkenyl), $-(L)_m$ -(C_4 - C_{12} cycloalkenyl), $-(C_3-C_6 \text{ cycloalkylene})_m$ -(C_2 - C_{12} alkynyl), $-(L)_m$ -(3-12 member heterocyclyl), $-(L)_m$ -(C_6 - C_{10} aryl) and $-(L)_m$ -(5-12 member heteroaryl), each R^a , R^b , R^c and R^d is independently optionally further substituted by 1-6 R^f ;

98
48

- 90 -

R^a and R^b , or R^c and R^d , together with the atom to which they are attached, may optionally form a ring selected from 3-12 member heterocycly and 5-12 member heteroaryl, the said ring is optionally further substituted by 1-6 R^f ;

each R^f is independently selected from oxo, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_1-C_6 \text{ perfluoroalkyl})$, C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(3-7 \text{ member heterocyclyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(5-7 \text{ member heteroaryl})$, $-(L)_m\text{-halide}$, $-(L)_m\text{-CN}$, $-(L)_m\text{-C(O)R}^k$, $-(L)_m\text{-C(O)OR}^k$, $-(L)_m\text{-C(O)NR}^k\text{R}^l$, $-(L)_m\text{-OR}^k$, $-(L)_m\text{-OC(O)R}^k$, $-(L)_m\text{-NO}_2$, $-(L)_m\text{-NR}^k\text{R}^l$, $-(L)_m\text{-N(R}^k\text{)C(O)R}^l$, $-(L)_m\text{-O-L-NR}^k\text{R}^l$, $-(L)_m\text{-SR}^k$, $-(L)_m\text{-S(O)R}^k$, $-(L)_m\text{-S(O)}_2\text{R}^k$, each R^f is independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from C_1-C_3 alkyl, halide and C_1-C_3 perfluoroalkyl;

each R^k and R^l is independently $-H$, $-OH$, C_1-C_3 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_3-C_6 alkynyl, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$ or $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(3 \text{ to } 6 \text{ member heterocyclyl})$, R^k and R^l may optionally form a ring selected from 3-7 member heterocycly and 5-7 member heteroaryl, the said ring is optionally further substituted by 1 to 2 groups selected from C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, C_1-C_3 alkoxy, oxo, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-halide}$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-CN}$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-OH}$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-NH}_2$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_1-C_6 \text{ monoalkylamino})$ and $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_2-C_6 \text{ dialkylamino})$;

each L is independently a bivalent radical selected from $-(C_1-C_6 \text{ alkylene})-$, $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})-$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylene})-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})-$ and $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})-(C_1-C_6 \text{ alkylene})-$;

each m is independently 0 or 1; and

n is 1, 2, or 3;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

2. The compound of claim 1, wherein n is 1.

3. The compound of claim 2, wherein each R^2 and R^3 is independently selected from H , unsubstituted C_1-C_3 alkyl and unsubstituted C_3-C_6 cycloalkyl, or R^2 and R^3 form a ring selected from unsubstituted cyclopropyl, unsubstituted cyclobutyl and unsubstituted cyclopentyl.

4. The compound of claim 3, wherein R^2 is unsubstituted methyl, and R^3 is unsubstituted methyl.

5. The compound of any of claims 1 to 4, wherein R^4 is $-C(O)NHCH(R^a)R^b$.

6. The compound of any of claims 1 to 4, wherein R^4 is $-C(O)OCH(R^a)R^b$.

7. The compound of any of claims 1 to 4, wherein R^4 is $-C(O)CH(R^a)CH(R^a)R^b$.

8. The compound of any of claims 5 to 7, wherein R^a is selected from $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m\text{-phenyl}$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(5-12 \text{ member heteroaryl})$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_3-C_{12} \text{ cycloalkyl})$ and $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(3-12 \text{ member heterocyclyl})$, and R^a is optionally further substituted by 1-6 R^f ; R^b is selected from C_1-C_6 alkyl substituted by $-NR^lR^k$, and $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_3-C_{12} \text{ heterocyclyl})$ optionally substituted by 1-6 R^f .

9. The compound of claim 8, wherein R^b is a methyl group substituted by $-NR^lR^k$.

10. The compound of claim 8, wherein R^a is selected from phenyl, 5-12 member heteroaryl, 3-12 member heterocyclyl and 3-12 member cycloalkyl, R^a is optionally further substituted by 1-6 R^f , R^b is a methyl group substituted by NR^lR^k .

11. The compound of any of claims 1-4, wherein R^4 is $-C(O)NR^aR^b$, wherein R^b is selected from H and C_1-C_3 alkyl.

12. The compound of any of claims 1-4, wherein R^4 is $-C(O)OR^a$.

13. The compound of any of claims 1-4, wherein R^4 is $-C(O)CH(R^h)R^a$, wherein R^1 is selected from H and C_1-C_3 alkyl.

14. The compound of any of claims 11 to 13, wherein R^a is selected from $-(C_3-C_6 \text{ cycloalkylene})$ -phenyl, $-(C_3-C_6 \text{ cycloalkylene})$ -(5-12 member heteroaryl) and $-(C_3-C_6 \text{ cycloalkylene})$ -(3-12 member heterocyclyl), R^a is optionally further substituted by 1-6 R^f .

15. The compound of claim 14, wherein R^a is $-(\text{cyclopropylene})$ -phenyl, R^a is optionally further substituted by 1-6 R^f .

16. The compound of claim 1, wherein n is 1, R^4 is $-C(O)NR^aR^b$, and wherein R^a and R^b form a ring selected from 3-12 member heterocyclyl and 5-12 member heteroaryl, the said ring contains 1-3 heteroatoms selected from N, O and S, and the said ring is optionally further substituted by 1-6 R^f .

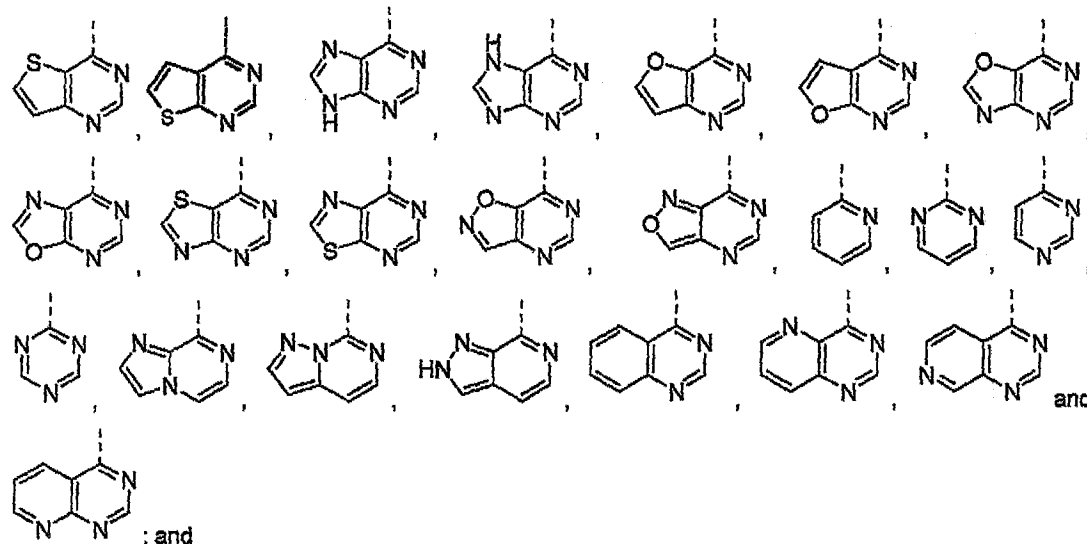
17. The compound of claim 16, wherein the ring formed by R^a and R^b is selected from piperidinyl,

morpholinyl, piperazinyl, pyridinyl and

R^f .

18. The compound of any of claims 1-17, wherein R^1 is 5-12 member heteroaryl, R^1 is optionally further substituted by 1-6 R^5 .

19. The compound of claim 18, wherein R^1 is selected from from:



R^1 is optionally further substituted as by 1-5 R^5 .

20. The compound of claim 18 or 19, wherein each R^5 is independently $-(L^1)_m-(C_1-C_3 \text{ perfluoroalkyl})$, C_1-C_3 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m-(C_3-C_4 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})_m$ -(3-4 member heterocyclyl) optionally substituted by 1-2 C_1-C_3 alkyl, $-(L^1)_m$ -halide, $-(L^1)_m$ -CN, $-(L^1)_m-C(O)R^k$, $-(L^1)_m-C(O)OR^k$, $-(L^1)_m-C(O)NR^kR^l$, $-(L^1)_m-C(O)SR^l$, $-(L^1)_m-OR^k$, $-(L^1)_m-OC(O)R^k$, $-(L^1)_m-OC(O)NR^kR^l$, $-(L^1)_m-NO_2$, $-(L^1)_m-NR^kR^l$, $-(L^1)_m-N(R^k)C(O)R^l$, $-(L^1)_m-N(R^k)C(O)OR^l$, $-(L^1)_m-O-L^1-NR^kR^l$, $-(L^1)_m-O-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m-NR^l-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m-SR^k$, $-(L^1)_m-S(O)R^k$, $-(L^1)_m-S(O)OR^k$, $-(L^1)_m-S(O)NR^kR^l$, $-(L^1)_m-S(O)_2R^k$, $-(L^1)_m-S(O)_2OR^k$ or $-(L^1)_m-S(O)_2NR^kR^l$, wherein each R^l and R^k is independently H, OH, C_1-C_3

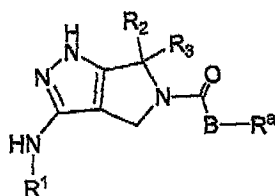
100
100

- 92 -

alkyl or C₁-C₃ perfluoroalkyl, or R¹ and R^k on the same nitrogen forms a 3-4 member ring selected from aziridiny and azetidiny; L¹ is a bivalent radical selected from -(C₁-C₃ alkylene)-, -(C₃-C₄ cycloalkylene)-, -(3-4 member heterocycliyene)-, -(C₁-C₃ alkylene)-(C₃-C₄ cycloalkylene)-, -(C₃-C₄ cycloalkylene)-(C₁-C₃ alkylene)-, -(C₁-C₃ alkylene)-(3-4 member heterocycliyene)- and -(3-4 member heterocycliyene)-(C₁-C₃ alkylene)-.

21. The compound of claim 20, wherein each R⁵ is independently halide or C₁-C₃ alkyl.

22. A compound of formula VI,

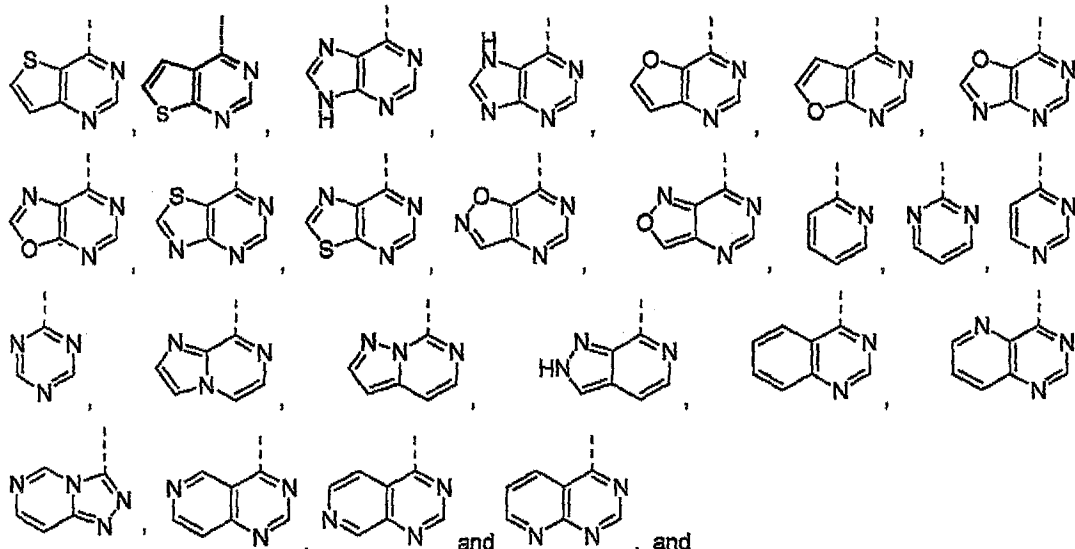


VI

10 wherein:

B is a bond, -CHR¹-, -O- or -NH-, wherein R¹ is H or C₁-C₃ alkyl;

R¹ is selected from



R¹ is optionally further substituted by 1-5 R⁵;

R² is unsubstituted C₁-C₃ alkyl, R₃ is unsubstituted C₁-C₃ alkyl, or R² and R³ form a ring selected from unsubstituted cyclopropyl and unsubstituted cyclobutyl;

20 each R⁵ is independently R^x;

each R^x is independently -(L¹)_m-(C₁-C₈ perfluoroalkyl), C₁-C₈ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -(C₁-C₃ alkylene)_m-(C₃-C₄ cycloalkyl), -(C₁-C₃ alkylene)_m-(3-4 member heterocycliy) optionally substituted by 1-2 C₁-C₃ alkyl, -(L¹)_m-halide, -(L¹)_m-CN, -(L¹)_m-C(O)R^k, -(L¹)_m-C(O)OR^k, -(L¹)_m-C(O)NR^kR^l, -(L¹)_m-C(O)SR^l, -(L¹)_m-OR^k, -(L¹)_m-OC(O)R^k, -(L¹)_m-OC(O)NR^kR^l, -(L¹)_m-NO₂, -(L¹)_m-NR^kR^l, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)R^l, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)OR^l, -(L¹)_m-O-L¹-NR^kR^l, -(L¹)_m-O-L¹-OR^k, -(L¹)_m-NR^k-L¹-OR^k, -(L¹)_m-SR^k, -(L¹)_m-S(O)R^k, -(L¹)_m-S(O)OR^k, -(L¹)_m-S(O)NR^kR^l, -(L¹)_m-S(O)₂R^k, -(L¹)_m-S(O)₂OR^k or -(L¹)_m-S(O)₂NR^kR^l, wherein each R^l

25

701
101

- 93 -

- and R^k is independently H, OH, C_1 - C_3 alkyl or C_1 - C_3 perfluoroalkyl, or R^j and R^k on the same nitrogen forms a 3-4 member ring selected from aziridinyl and azetidiny; L^1 is a bivalent radical selected from $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-$, $-(C_3-C_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(3-4 \text{ member heterocyclylene})-$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-(C_3-C_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(C_3-C_4 \text{ cycloalkylene})-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-$, $-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-(3-4 \text{ member heterocyclylene})-$ and $-(3-4 \text{ member heterocyclylene})-(C_1-C_3 \text{ alkylene})-$;

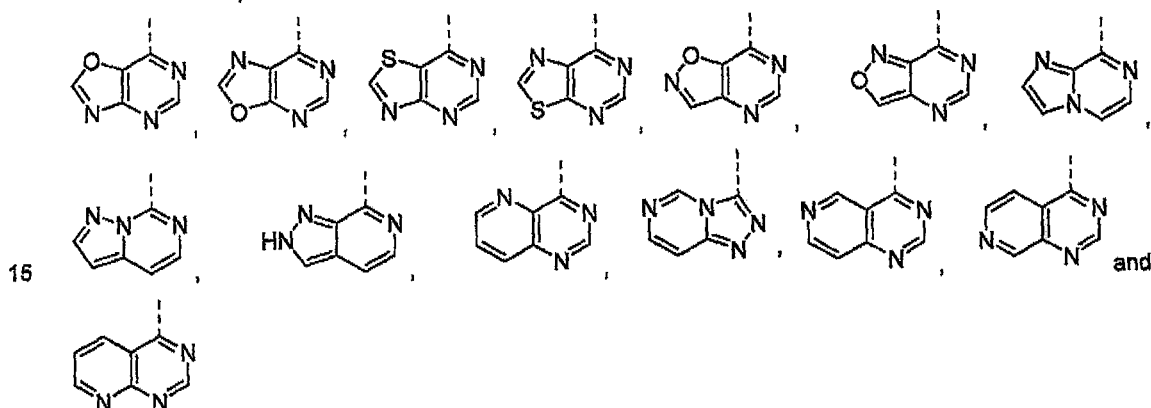
R^a is selected from $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})$ -phenyl, $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})$ -(5-12 member heteroaryl), $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})$ -(3-12 member heterocyclyl) and $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})$ -(C_3-C_{12} cycloalkyl), R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x ; and

each m is independently 0 or 1;

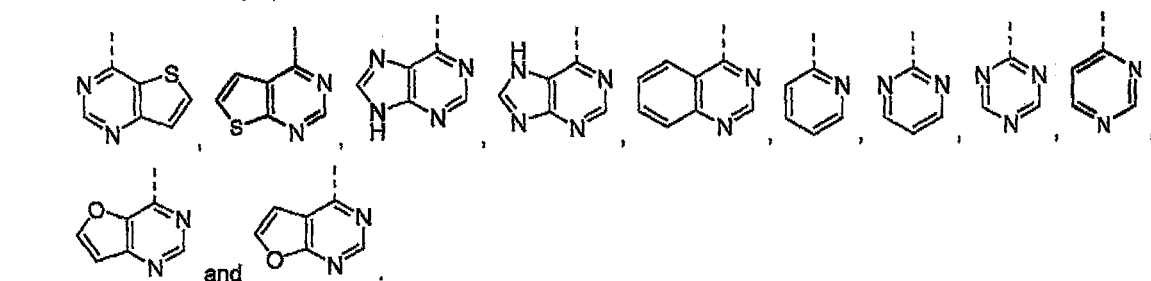
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

23. The compound of claim 22, wherein B is $-O-$, R^2 is unsubstituted methyl, and R^3 is unsubstituted methyl.

24. The compound of claim 22 or 23, wherein R^1 is selected from



25. The compound of claim 22 or 23, wherein R^1 is selected from

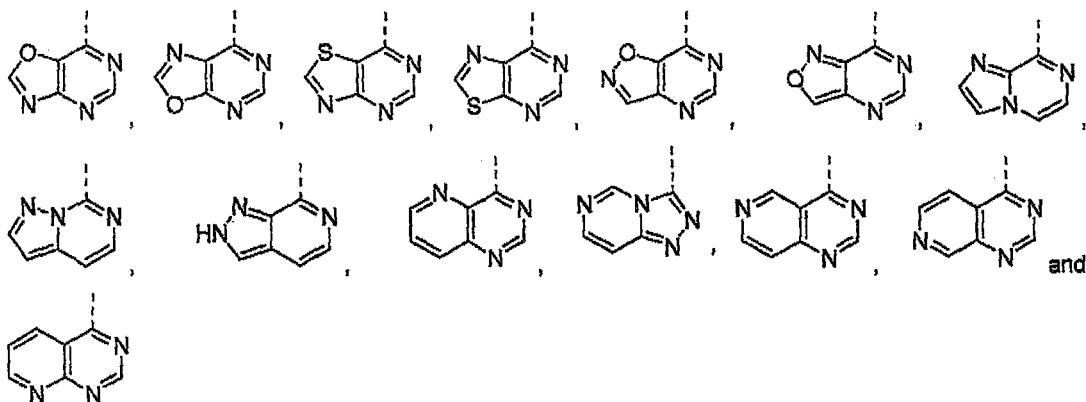


26. The compound of claim 22, wherein B is $-NH-$, R^2 is unsubstituted methyl, and R^3 is unsubstituted methyl.

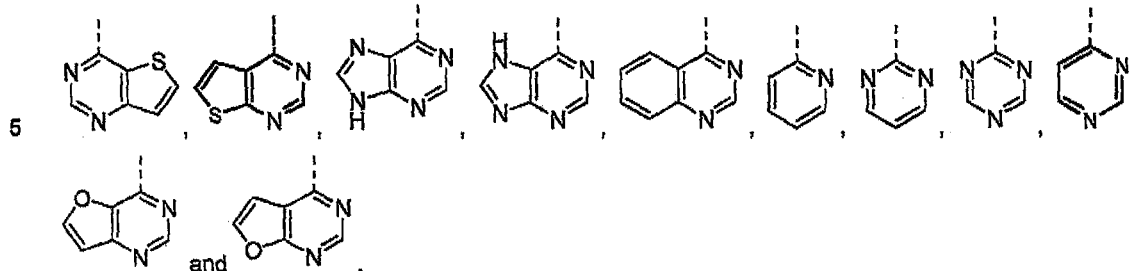
27. The compound of claim 26, wherein R^1 is selected from

102
102

- 94 -

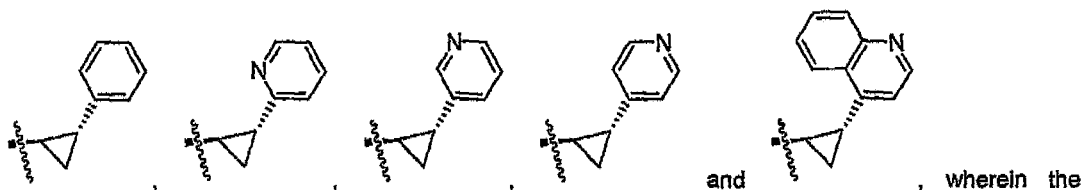


26. The compound of claim 26, wherein R^1 is selected from



29. The compound of any of claims 22 to 28, wherein R^a is selected from -cyclopropylene-phenyl, -cyclopropylene-(5-12 member heteroaryl) and -cyclopropylene-(3-12 member heterocycl), R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x .

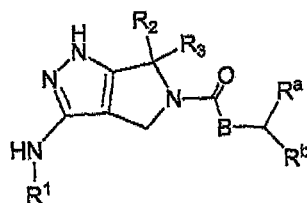
30. The compound of claim 29, wherein R^a is selected from



wherein the stereochemistry indicated herein represents that the two substituents of the cyclopropylene group are *trans*, R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x .

31. The compound of claim 30, wherein the stereochemistry indicated herein represents the absolute stereochemistry at the carbon centers of the cyclopropylene group.

32. A compound of formula VII,



VII

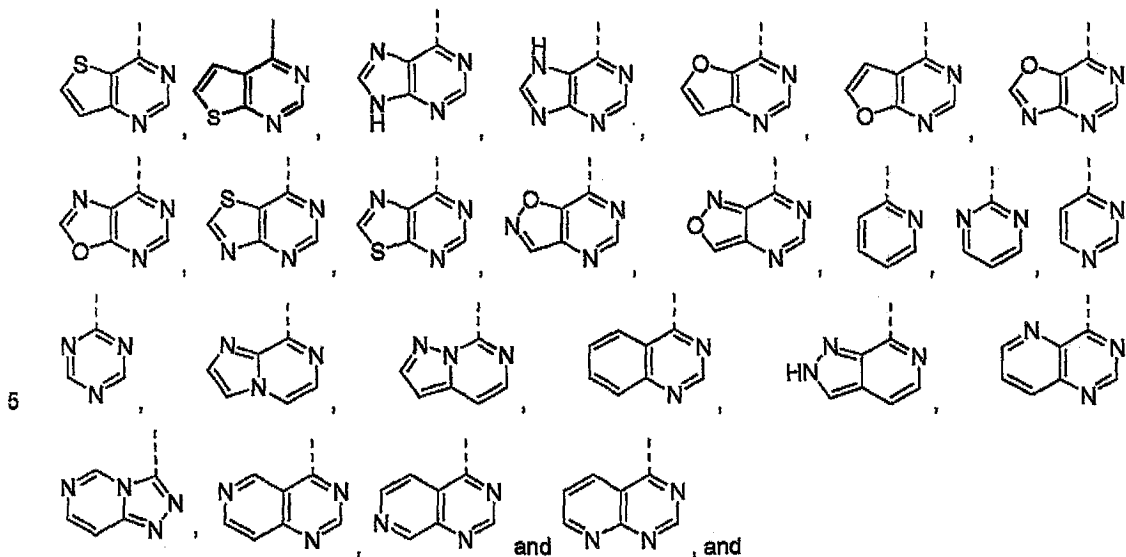
wherein:

103
103

- 95 -

B is a bond, $-\text{CHR}^1-$, $-\text{O}-$ or $-\text{NH}-$, wherein R^1 is H or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl;

R^1 is selected from



R^1 is optionally further substituted by 1-5 R^5 ;

R^2 is unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, R_3 is unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, or R^2 and R^3 form a ring selected from unsubstituted cyclopropyl and unsubstituted cyclobutyl;

10 R^a is selected from $-(\text{L}^2)_m\text{-phenyl}$, $-(\text{L}^2)_m\text{-(5-12 member heteroaryl)}$, $-(\text{L}^2)_m\text{-(C}_3\text{-C}_{12} \text{ cycloalkyl)}$, and $-(\text{L}^2)_m\text{-(3-12 member heterocyclyl)}$, wherein L^2 is a bivalent radical selected from $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})\text{-(C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})\text{-(C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, $-\text{O}-$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})\text{-O-}$ and $-\text{O}\text{-(C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, and R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x ;

15 R^b is $-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylene})_m\text{-NR}^p\text{R}^q$, wherein each R^p and R^q is independently H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, or R^p and R^q forms a 3-7 member heterocyclyl containing 1-2 heteroatoms selected from O and N, the said 3-7 member heterocyclyl is optionally further substituted by 1-3 groups selected from halide and $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl;

each R^5 is independently R^x ;

20 each R^x is independently $-(\text{L}^1)_m\text{-(C}_1\text{-C}_8 \text{ perfluoroalkyl)}$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})_m\text{-(C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkyl)}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})_m\text{-(3-4 member heterocyclyl)}$ optionally substituted by 1-2 $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $-(\text{L}^1)_m\text{-halide}$, $-(\text{L}^1)_m\text{-CN}$, $-(\text{L}^1)_m\text{-C(O)R}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-C(O)OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-C(O)NR}^k\text{R}^j$, $-(\text{L}^1)_m\text{-C(O)SR}^j$, $-(\text{L}^1)_m\text{-OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-OC(O)R}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-OC(O)NR}^k\text{R}^j$, $-(\text{L}^1)_m\text{-NO}_2$, $-(\text{L}^1)_m\text{-NR}^k\text{R}^j$, $-(\text{L}^1)_m\text{-N(R}^k\text{)C(O)R}^j$, $-(\text{L}^1)_m\text{-N(R}^k\text{)C(O)OR}^j$, $-(\text{L}^1)_m\text{-O-L}^1\text{-NR}^k\text{R}^j$, $-(\text{L}^1)_m\text{-O-L}^1\text{-OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-NR}^k\text{-L}^1\text{-OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-SR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)R}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)OR}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)NR}^k\text{R}^j$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)}_2\text{R}^k$, $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)}_2\text{OR}^k$ or $-(\text{L}^1)_m\text{-S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^j$, wherein each R^j and R^k is independently H, OH, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_3$ perfluoroalkyl, or R^j and R^k on the same nitrogen forms a 3-4 member ring selected from aziridinyl and azetidyl; L^1 is a bivalent radical selected from $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(3\text{-4 member heterocyclylene})-$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})\text{-(C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_4 \text{ cycloalkylene})\text{-(C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})\text{-(3-4 member heterocyclylene})-$ and $-(3\text{-4 member heterocyclylene})\text{-(C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylene})-$; and

30 each m is independently 0 or 1;

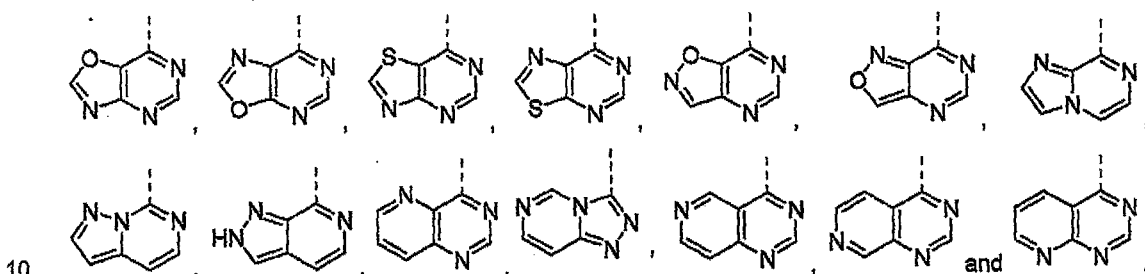
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

33. The compound of claim 32, wherein B, R^a, R^b and the carbon that connects them form a S chiral center at the carbon.

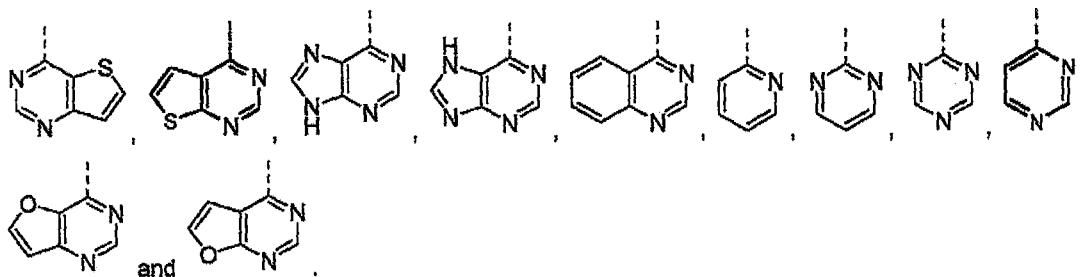
34. The compound of claim 33, wherein the compound is no less than 90% enantiomerically pure
5 regarding the S chiral center.

35. The compound of any of claims 32-34, wherein B is -O-, R² is unsubstituted methyl, and R³ is unsubstituted methyl.

36. The compound of claim 35, wherein R¹ is selected from

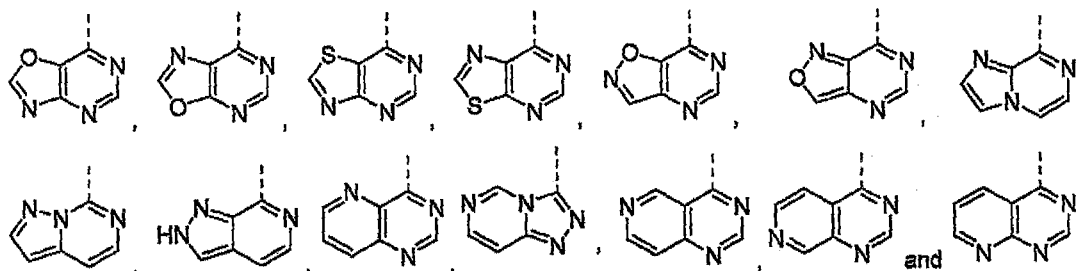


37. The compound of claim 35, wherein R¹ is selected from

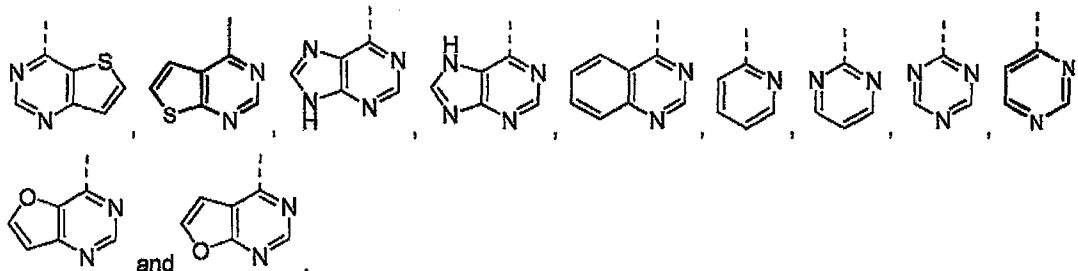


38. The compound of any of claims 32-34, wherein B is -NH-, R² is unsubstituted methyl, and R³ is unsubstituted methyl.

39. The compound of claim 38, wherein R¹ is selected from



40. The compound claim 38, wherein R¹ is selected from



1. The compound of any of claims 32-40, wherein R^b is selected from -CH₂-N(CH₃)CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂ and pyrrollyl.
2. The compound of any of claims 32-40, wherein R^b is selected from -CH₂-N(CH₃)CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂ and pyrrollyl.
3. The compound of any of claims 32-40, wherein R^b is selected from -CH₂-N(CH₃)CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂ and pyrrollyl.
4. The compound of any of claims 32-40, wherein R^b is selected from -CH₂-N(CH₃)CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂ and pyrrollyl.
5. The compound of any of claims 32-41, wherein R^a is selected from phenyl, 5-12 member heteroaryl, 3-12 member heterocyclyl and 3-12 member cycloalkyl, R^a is optionally further substituted by 1-6 groups selected from oxo and R^x.
6. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-42.
7. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-42 and a pharmaceutically acceptable carrier.
8. A method of treating a mammalian disease condition mediated by protein kinase activity, comprising administering to a mammal a therapeutically acceptable amount of a compound, salt, hydrate or solvate of any of claims 1-42.
9. The method of claim 45, wherein the mammalian disease condition is tumor growth or abnormal cell proliferation.
10. A method of modulating the activity of a protein kinase, comprising contacting the protein kinase with an effective amount of a compound, or pharmaceutically acceptable salt, solvate of any of claims of 1-42.
11. The method of claim 47, wherein the protein kinase is a PAK4 protein kinase.

20

25

30

35

40

106
~~106~~**PIRROLOPIRAZOLES, POTENTES INHIBIDORES DE CINASA**

Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes de patentes provisionales de Estados Unidos nº 60/642.900 presentada el 10 de enero de 5 2005, y _____ presentada el _____ de noviembre de 2005, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento mediante referencia en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos y 10 procedimientos químicos. Más en particular, la invención proporciona nuevos compuestos de amino-pirrolpirazol y sus análogos, que tienen actividad de proteína cinasa, y a procedimientos para sintetizar y usar dichos compuestos.

Antecedentes

Las proteínas cinasas son una familia de enzimas que catalizan la 15 fosforilación de los grupos hidroxilo de restos tirosina, serina o treonina específicos en las proteínas. Típicamente, dicha fosforilación puede cambiar espectacularmente la función de la proteína, y por lo tanto las proteínas cinasas pueden ser fundamentales en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, incluidos el metabolismo, proliferación celular, 20 diferenciación celular y supervivencia celular. Los mecanismos de estos procesos celulares proporcionan una base para dirigir proteínas cinasas para tratar estados patológicos que resultan o que implican un trastorno de estos procesos celulares. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a cáncer y diabetes.

25 Las proteínas cinasas se pueden dividir en dos tipos, las proteínas

107
107

tirosina cinasas (PTK) y las serina-treonina cinasas (STK). Tanto las PTK como las STK pueden ser proteínas cinasas receptoras o proteínas cinasas no receptoras. PAK es una familia de STK no receptoras. La familia de proteína cinasa activada por p21 (PAK) de las serina/treonina proteínas cinasas tienen

5 funciones importantes en la organización del citoesqueleto y en la morfogénesis celular (Daniels y col., *Trends Biochem. Sci.* 24: 350-355 (1999); Sells y col., *Trends Cell. Biol.* 7: 162-167 (1997)). Las proteínas PAK se identificaron inicialmente por su interacción con las GTPasas pequeñas activas, Cdc42 y Rac, y su homología con la cinasa de levadura Ste20 (Manser y col.,

10 *Nature* 367: 40-46 (1994)). Además de mediar la regulación del citoesqueleto de actina y la adhesión celular por Cdc42 y Rac (Daniels y col., *Trends Biochem. Sci.* 24: 350-355 (1999)), se determinó que algunas proteínas PAK protegen a las células de la apoptosis (Gnesutta y col., *J. Biol. Chem.* 276: 14414-14419 (2001); Rudel y col., *Science* 276: 1571-1574 (1997); Schurmann

15 y col., *Mol. Cell. Biol.* 20: 453-461 (2000)); modulan las rutas de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) (Bagrodia y col., *J. Biol. Chem.* 270: 27995-27998 (1995); Brown y col., *Curr. Biol.* 6: 598-605 (1996); Chaudhary y col., *Curr. Biol.* 10: 551-554 (2000); Frost y col., *EMBO J.* 16: 6426-6438 (1997); King y col., *Nature* 396: 180-183 (1998); Sun y col., *Curr. Biol.* 10: 281-

20 284 (2000)); median la señalización por el receptor de antígeno de células T (TCR) (Yablonski y col., *EMBO J.* 17: 5647-5657 (1998)); y responden al daño del ADN (Roig y col., *J. Biol. Chem.* 274: 31119-31122 (1999)). A través de estas funciones diversas, las proteínas PAK regulan la proliferación y migración celular.

25 Las secuencias de ácido nucleico y aminoácidos de PAK4 de longitud

108
108

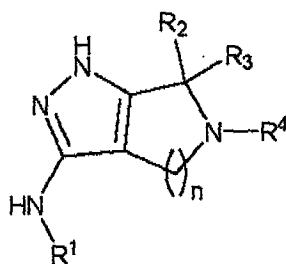
completa se describen en la patente de EE.UU. nº 6.013.500 y se han depositado en GenBank con los números de registro AF005046 (ARNm) y AAD01210 (aminoácidos). Se describe que la modulación de la actividad de la PAK4 humana da como resultado alteraciones de los procesos celulares que afectan al crecimiento y adhesión celular. Por ejemplo, la sobreexpresión de PAK4 en fibroblastos conduce a cambios morfológicos que son característicos de la transformación oncogénica por inducción del crecimiento independiente de anclaje e inhibición de la apoptosis (Gnesutta y col., *J. Biol. Chem.* 276:14414-14419 (2001); Qu y col., *Mol. Cell. Biol.* 21: 3523-2533 (2001)).

La PAK4 es un objetivo atractivo para desarrollar agentes terapéuticos eficaces para usar en procedimientos y trastornos que implican alteraciones del citoesqueleto, tales como, por ejemplo, el cáncer.

Para otras referencias de antecedentes véase la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2003/0171357 y publicación PCT WO02/12242.

Resumen

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I,



en la que:

R¹ se elige de -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵,

104
109

alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, cicloalquenilo C₄-C₁₂, cicloalquenilo C₄-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, heterociclilo de 3-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros sustituido con 1 a 6 R⁵, aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 6 R⁵, heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 6 R⁵, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con 1 a 6 R⁵, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros sustituido con 1 a 6 R⁵, en los que cualesquiera dos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros, y dicho anillo condensado está además
10 opcionalmente sustituido con 1-3 R^f;

R² y R³ se elige cada uno independientemente de -H, perfluoroalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilen C₁-C₃)-(cicloalquilo C₃-C₆), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -(L)_m-haluro, -(L)_m-CN, -(L)_m-OH, -(L)_m-NH₂, -(L)_m-(monoalquilamino C₁-C₆) y -(L)_m-(dialquilamino C₂-C₈), con la
15 condición de que R² y R³ no sean ambos H; o R² y R³ pueden formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₄-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros, y dicho anillo está además opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, oxo, -(alquilen C₁-C₃)_m-haluro, -(alquilen C₁-C₃)_m-CN, -(alquilen C₁-C₃)_m-OH, -(alquilen C₁-C₃)_m-NH₂, -(alquilen C₁-C₃)_m-(monoalquilamino C₁-C₆) y -(alquilen C₁-C₃)_m-(dialquilamino C₂-C₈);
20

R⁴ se selecciona de R^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)CH(R^t)R^a, -C(O)NHCH(R^a)R^b, -C(O)OCH(R^a)R^b, -C(O)CH(R^t)CH(R^a)R^b, -C(O)SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b y
25 -S(O)₂OR^a, en los que R^t es H o alquilo C₁-C₃;

110
110

cada R^5 se selecciona independientemente de R^c , $-(L)_m$ -haluro, $-(L)_m$ -CN, $-(L)_m$ -C(O) R^c , $-(L)_m$ -C(O)OR c , $-(L)_m$ -C(O)NR c R d , $-(L)_m$ -C(O)SR c , $-(L)_m$ -OR c , $-(L)_m$ -OC(O) R^c , $-(L)_m$ -OC(O)NR c R d , $-(L)_m$ -O-C(O)OR c , $-(L)_m$ -NO $_2$, $-(L)_m$ -NR c R d , $-(L)_m$ -N(R c)C(O)R d , $-(L)_m$ -N(R c)C(O)OR d , $-(L)_m$ -NR c S(O)R d , $-(L)_m$ -NR c S(O)OR d ,
5 $-(L)_m$ -NR c S(O) $_2$ R d , $-(L)_m$ -NR c S(O) $_2$ OR d , $-(L)_m$ -SR c , $-(L)_m$ -S(O)R c , $-(L)_m$ -S(O)OR c , $-(L)_m$ -S(O) $_2$ R c , $-(L)_m$ -S(O) $_2$ OR c , $-(L)_m$ -S(O)NR c R d , $-(L)_m$ -S(O) $_2$ NR c R d , $-(L)_m$ -O-L-NR c R d , $-(L)_m$ -O-L-OR c y $-(L)_m$ -NR c -L-OR d ;

cada R^a , R^b , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, $-(L)_m$ -(perfluoroalquilo C $_1$ -C $_6$), alquilo C $_1$ -C $_{12}$, $-($ alquilen C $_1$ -C $_3$) $_m$ -(cicloalquilo C $_3$ -C $_{12}$),
10 $-($ cicloalquilen C $_3$ -C $_5$) $_m$ -(alquenilo C $_2$ -C $_{12}$), $-(L)_m$ -(cicloalquilen C $_3$ -C $_5$) $_m$ -(alquinilo C $_2$ -C $_{12}$), $-(L)_m$ -(heterociclilo de 3-12 miembros), $-(L)_m$ -(arilo C $_6$ -C $_{10}$) y $-(L)_m$ -(heteroarilo de 5-12 miembros), cada R^a , R^b , R^c y R^d está además independiente y opcionalmente sustituido con 1-6 R^f ; R^a y R^b , o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, pueden formar opcionalmente un
15 anillo seleccionado de heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, y dicho anillo está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f ;

cada R^f se selecciona independientemente de oxo, $-($ alquilen C $_1$ -C $_3$) $_m$ -(perfluoroalquilo C $_1$ -C $_6$), alquilo C $_1$ -C $_{12}$, alquenilo C $_2$ -C $_6$, alquinilo C $_2$ -C $_6$, $-($ alquilen C $_1$ -C $_3$) $_m$ -(cicloalquilo C $_3$ -C $_7$), $-($ alquilen C $_1$ -C $_3$) $_m$ -(heterociclilo de 3-7
20 miembros), $-($ alquilen C $_1$ -C $_3$) $_m$ -(heteroarilo de 5-7 miembros), $-(L)_m$ -haluro, $-(L)_m$ -CN, $-(L)_m$ -C(O)R k , $-(L)_m$ -C(O)OR k , $-(L)_m$ -C(O)NR k R j , $-(L)_m$ -OR k , $-(L)_m$ -OC(O)R k , $-(L)_m$ -NO $_2$, $-(L)_m$ -NR k R j , $-(L)_m$ -N(R k)C(O)R j , $-(L)_m$ -O-L-NR k R j , $-(L)_m$ -SR k , $-(L)_m$ -S(O)R k , $-(L)_m$ -S(O) $_2$ R j R k , cada R^f está además independiente y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de alquilo C $_1$ -C $_3$, haluro y
25 perfluoroalquilo C $_1$ -C $_3$;

111
411

- cada R^k y R^l es independientemente -H, -OH, perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_3-C_6 , $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$ o $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros)$, R^k y R^l pueden
formar opcionalmente un anillo seleccionado de heterociclilo de 3-7 miembros y
5 heteroarilo de 5-7 miembros, dicho anillo está además opcionalmente sustituido
con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi
 C_1-C_3 , oxo, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-haluro$, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-CN$, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-$
OH, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-NH_2$, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-(monoalquilamino\ C_1-C_6)$ y
 $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-(dialquilamino\ C_2-C_8)$;
- 10 cada L es independientemente un radical divalente seleccionado de
 $-(alquilen\ C_1-C_6)-$, $-(cicloalquilen\ C_3-C_7)-$, $-(alquilen\ C_1-C_6)-(cicloalquilen\ C_3-$
 $C_7)-$ y $-(cicloalquilen\ C_3-C_7)-(alquilen\ C_1-C_6)-$;
- cada m es independientemente 0 ó 1; y
n es 1, 2 ó 3;
- 15 o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier
otro aspecto particular que no sea incoherente, n es 1. Más particularmente,
cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_3 no
sustituido y cicloalquilo C_3-C_5 no sustituido, o R^2 y R^3 forman un anillo
20 seleccionado de ciclopropilo no sustituido, ciclobutilo no sustituido y ciclopentilo
no sustituido. Incluso más particularmente, R^2 es metilo no sustituido, R^3 es
metilo no sustituido.

En otro aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier
otro aspecto particular que no sea incoherente, R^4 se selecciona de
25 $-C(O)NHCH(R^a)R^b$, $-C(O)OCH(R^a)R^b$ y $-C(O)CH(R^b)CH(R^a)R^b$. Más

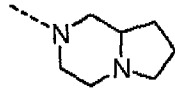
112
112

particularmente, R^a se selecciona de $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-fenilo}$, $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-(heteroarilo de 5-12 miembros)}$, $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-(cicloalquilo } C_3-C_{12})$ y $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-(heterociclilo de 3-12 miembros)}$, y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f ; R^b se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con $-NR^kR^k$, y $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-(heterociclilo } C_3-C_{12})$ opcionalmente sustituido con 1-6 R^f . Incluso más en particular, R^b es un grupo metilo sustituido con $-NR^kR^k$. Todavía incluso más en particular, R^a se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f , y R^b es un grupo metilo sustituido con NR^kR^k .

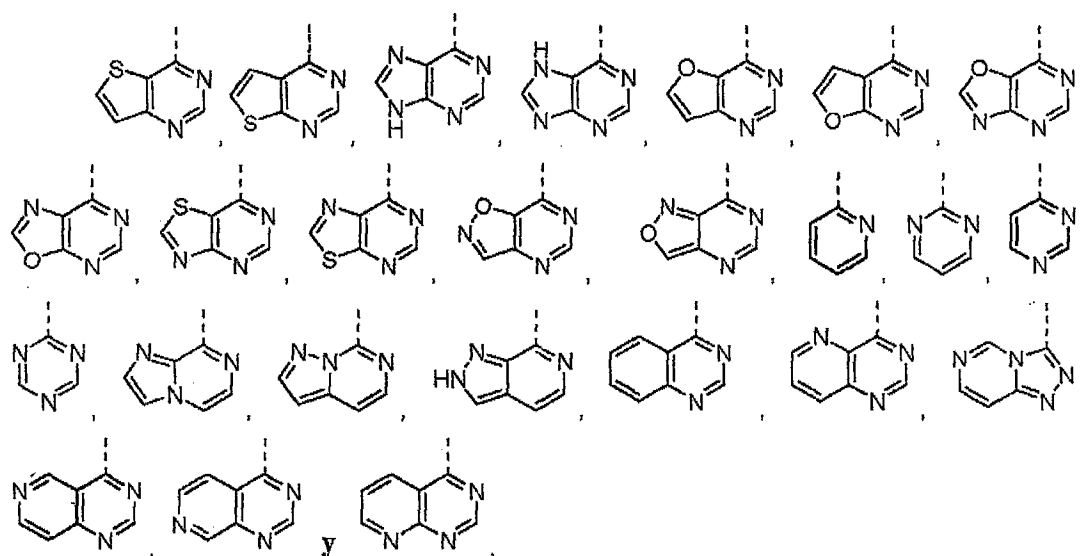
En otro aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, R^4 se selecciona de $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ y $-C(O)CH(R^t)R^a$, en los que R^b se selecciona de H y alquilo C_1-C_3 , y R^t se selecciona de H y alquilo C_1-C_3 . Más en particular, R^a se selecciona de $-(\text{cicloalquilen } C_3-C_5)\text{-fenilo}$, $-(\text{cicloalquilen } C_3-C_5)\text{-(heteroarilo de 5-12 miembros)}$ y $-(\text{cicloalquilen } C_3-C_5)\text{-(heterociclilo de 3-12 miembros)}$, y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f . Incluso más en particular, R^a es $-(\text{ciclopropilen})\text{-fenilo}$, y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f .

En otro aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, n es 1, R^4 es $-C(O)NR^aR^b$, y en el que R^a y R^b forman un anillo seleccionado de heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, y dicho anillo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y dicho anillo está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f . Más en particular, el anillo formado por R^a y R^b se selecciona de

173
173

piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo y  y el anillo está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f.

En otro aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, R¹ es heteroarilo de 5-12 miembros, y R¹ está además opcionalmente sustituido con 1-6 R⁵. Más en particular, R¹ se selecciona de:

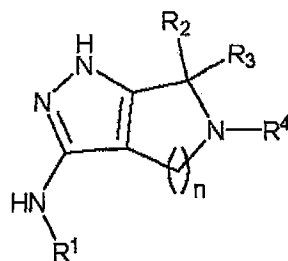


y R¹ está además opcionalmente sustituido con 1-5 R⁵. Incluso más en particular, cada R⁵ es independientemente -(L¹)_m-(perfluoroalquilo C₁-C₆),
 10 alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -(alquilen C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₄), -(alquilen C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con 1-2 alquilos C₁-C₃, -(L¹)_m-haluro, -(L¹)_m-CN, -(L¹)_m-C(O)R^k, -(L¹)_m-C(O)OR^k, -(L¹)_m-C(O)NR^kR^j, -(L¹)_m-C(O)SR^j, -(L¹)_m-OR^k, -(L¹)_m-OC(O)R^k, -(L¹)_m-OC(O)NR^jR^k, -(L¹)_m-NO₂, -(L¹)_m-NR^kR^j, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)R^j, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)OR^j,
 15 -(L¹)_m-O-L¹-NR^kR^j, -(L¹)_m-O-L¹-OR^k, -(L¹)_m-NR^j-L¹-OR^k, -(L¹)_m-

774
774

SR^k , $-(L^1)_m-S(O)R^k$, $-(L^1)_m-S(O)OR^k$, $-(L^1)_m-S(O)NR^jR^k$, $-(L^1)_m-S(O)_2R^k$, $-(L^1)_m-S(O)_2OR^k$ o $-(L^1)_m-S(O)_2NR^jR^k$, en los que cada R^j y R^k es independientemente H, OH, alquilo C_1-C_3 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R^j y R^k en el mismo nitrógeno forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado de aziridinilo y azetidinilo; L^1 es
 5 un radical divalente seleccionado de $-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-$, $-(heterociclilen\ de\ 3-4\ miembros)-$, $-(alquilen\ C_1-C_3)-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-$, $-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-(alquilen\ C_1-C_3)-(heterociclilen\ de\ 3-4\ miembros)-$ y $-(heterociclilen\ de\ 3-4\ miembros)-(alquilen\ C_1-C_3)-$. Incluso todavía más en particular, cada R^5 es independientemente haluro o alquilo C_1-
 10 C_3 .

En otra realización, las presentes enseñanzas proporcionan un compuesto de fórmula I,



I

en la que:

15 R^1 se elige de $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquilenilo C_2-C_{12} , alquilenilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquinilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f ,
 20 aralquilo C_1-C_6 , aralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo

115
125

C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con al menos un R⁵, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R⁵, en los que cualesquiera dos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos
5 pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

R² y R³ se elige cada uno independientemente de -H, haluro, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₁-C₆, C₁-C₆ alifático no sustituido, alquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂,
10 cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, alquinilo C₂-C₁₂, y alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN;

R⁴ se selecciona de R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)SR^a,
15 -S(O)R^a y -S(O)₂R^a;

R⁵ se selecciona de R^c, -OH, haluro, -CN, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -OC(O)R^c, -NO₂, -NHR^c, -NR^cR^d, -N(R^c)C(O)R^d, -NHC(O)R^c, -SR^c, -S(O)R^c y -S(O)₂R^c;

R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona cada uno independientemente de alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^f, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^f, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f, heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con
20 al menos un R^f, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros
25 al menos un R^f, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros

116
116

sustituido con al menos un R^f , aralquilo C_1-C_6 , aralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C_1-C_6 , heteroaralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f , y perfluoroalquilo C_1-C_6 ; o R^a y R^b , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros; o R^c y R^d , junto con el átomo
5 al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;

cada R^f , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -C(O)NR $^kR^j$, oxo, -OR k , -OC(O) R^k , -NO $_2$, -NR $^kR^j$, -N(R k)C(O) R^j , -SR k , -S(O) R^k , -S(O) $_2R^k$, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con al menos un R^m , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con al menos un R^m , alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^m , alquinilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^m , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{10} sustituido con 1 a 4 R^m , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , aralquilo C_1-C_3 , aralquilo
10 C_1-C_3 sustituido con 1 a 4 R^m , heteroaralquilo C_1-C_3 , heteroaralquilo C_1-C_3 sustituido con 1 a 4 R^m , y perfluoroalquilo C_1-C_6 ;

R^k y R^j se selecciona cada uno independientemente de -H, -OH, C_1-C_6 alifático, y perfluoroalquilo C_1-C_3 ; y

R^m se selecciona de haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -CONR $^kR^j$, oxo, -OR k , -OC(O) R^k , -NO $_2$, -NR $^kR^j$, -N(R k)C(O) R^k , -SR k , -S(O) R^k , -S(O) $_2R^k$ y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

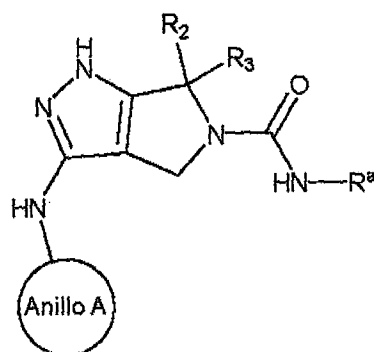
n es 1, 2 ó 3;

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto particular de esta realización, n es 1.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula II,



II

en la que:

- 5 R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente -H, haluro, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₁-C₆, alifático C₁-C₆ no sustituido, alquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, alquinilo C₂-C₁₂ y alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN;

15 El anillo A se selecciona de arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con al menos un R⁵, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R⁵, en el que cualesquiera dos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

R^5 se selecciona de R^c, -OH, haluro, -CN, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -OC(O)R^c, -NO₂, -NHR^c, -NR^cR^d, -N(R^c)C(O)R^d, -NHC(O)R^c, -SR^c, -S(O)R^c y -S(O)₂R^c;

118
218

R^a , R^c y R^d se selecciona cada uno independientemente de alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquinilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{10} sustituido con al menos un R^f , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C_1-C_6 , aralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C_1-C_6 , heteroaralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f y perfluoroalquilo C_1-C_6 ; o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;

cada R^f , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -C(O)NR k R j , oxo, -OR k , -OC(O)R k , -NO $_2$, -NR k R j , -N(R k)C(O)R j , -SR k , -S(O)R k , -S(O) $_2$ R k , alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con al menos un R^m , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con al menos un R^m , alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^m , alquinilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^m , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{10} sustituido con 1 a 4 R^m , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , aralquilo C_1-C_3 , aralquilo C_1-C_3 sustituido con 1 a 4 R^m , heteroaralquilo C_1-C_3 , heteroaralquilo C_1-C_3 sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C_1-C_6 ;

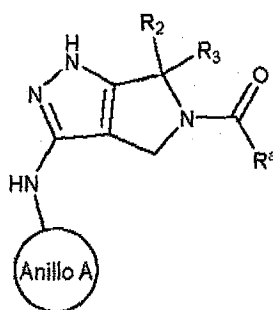
R^k y R^j se selecciona cada uno independientemente de -H, -OH, C_1-C_6 alifático y perfluoroalquilo C_1-C_3 ; y

R^m se selecciona de haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR k , -CONR k R j ,

oxo, $-OR^k$, $-OC(O)R^k$, $-NO_2$, $-NR^kR^j$, $-N(R^k)C(O)R^k$, $-SR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$ y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de
5 fórmula III,



III

en la que:

R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente de $-H$, haluro, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alcoxialquilo C_1-C_6 ,
10 alifático C_1-C_6 no sustituido, alquilamina C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de $-OH$, $-NH_2$ y $-CN$, cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de $-OH$, $-NH_2$ y $-CN$, alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de $-OH$, $-NH_2$ y $-CN$, alquinilo C_2-C_{12} y alquinilo C_2-C_{12} sustituido
15 con 1 ó 2 grupos seleccionados de $-OH$, $-NH_2$ y $-CN$.

El anillo A se selecciona de arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{10} sustituido con al menos un R^5 , heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^5 , en el que cualesquiera dos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de
20 4-7 miembros;

120
120

R^5 se selecciona de R^c , -OH, haluro, -CN, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NHR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-NO_2$, $-NHR^c$, $-NR^cR^d$, $-N(R^c)C(O)R^d$, $-NHC(O)R^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$ y $-S(O)_2R^c$;

5 R^a , R^c y R^d se selecciona cada uno independientemente de alquilo C_1 - C_{12} , alquilo C_1 - C_{12} sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C_3 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquenilo C_2 - C_{12} , alquenilo C_2 - C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquinilo C_2 - C_{12} , alquinilo C_2 - C_{12} sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , arilo C_6 - C_{10} , arilo C_6 - C_{10} sustituido con al menos un R^f , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C_1 - C_6 , aralquilo C_1 - C_6 sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C_1 - C_6 , heteroaralquilo C_1 - C_6 sustituido con al menos un R^f y perfluoroalquilo C_1 - C_6 ; o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;

15 cada R^f , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de haluro, -OH, -CN, $-C(O)R^k$, $-C(O)OR^k$, $-C(O)NR^kR^l$, oxo, $-OR^k$, $-OC(O)R^k$, $-NO_2$, $-NR^kR^l$, $-N(R^k)C(O)R^l$, $-SR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$, alquilo C_1 - C_{12} , alquilo C_1 - C_{12} sustituido con al menos un R^m , cicloalquilo C_3 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} sustituido con al menos un R^m , alquenilo C_2 - C_{12} , alquenilo C_2 - C_{12} sustituido con al menos un R^m , alquinilo C_2 - C_{12} , alquinilo C_2 - C_{12} sustituido con al menos un R^m , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , arilo C_6 - C_{10} , arilo C_6 - C_{10} sustituido con 1 a 4 R^m , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , aralquilo C_1 - C_3 , aralquilo C_1 - C_3 sustituido con 1 a 4 R^m , heteroaralquilo C_1 - C_3 , heteroaralquilo C_1 - C_3 sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C_1 - C_6 ;

121
721

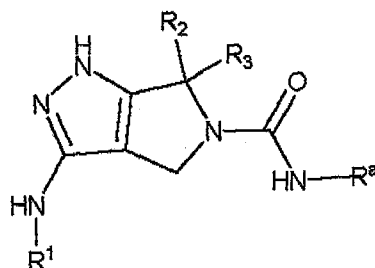
R^k y R^j se selecciona cada uno independientemente de -H, -OH, alifático C_1-C_6 y perfluoroalquilo C_1-C_3 ; y

R^m se selecciona de haluro, -OH, -CN, $-C(O)R^k$, $-C(O)OR^k$, $-CONR^kR^j$, oxo, $-OR^k$, $-OC(O)R^k$, $-NO_2$, $-NR^kR^j$, $-N(R^k)C(O)R^k$, $-SR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$ y

5 perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV,



IV

10 en la que:

R^1 se selecciona de $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquinilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C_1-C_6 , aralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C_1-C_6 , heteroaralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{10} sustituido con al menos un R^5 , heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^5 , en el

15

20 que cualesquiera dos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están

122
122

unidos, pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente de -H, haluro, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₁-C₆, alifático C₁-C₆ no sustituido, alquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN, alquinilo C₂-C₁₂, y alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de -OH, -NH₂ y -CN;

10 R^5 se selecciona de R^c , -OH, haluro, -CN, -C(O) R^c , -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -OC(O) R^c , -NO₂, -NHR^c, -NR^cR^d, -N(R^c)C(O)R^d, -NHC(O) R^c , -SR^c, -S(O) R^c y -S(O)₂R^c;

15 R^a , R^c y R^d se selecciona cada uno independientemente de alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con al menos un R^f , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f , y perfluoroalquilo C₁-C₆; o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;

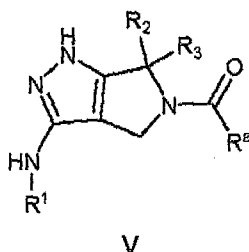
20 cada R^f , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de haluro, 25 -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -C(O)NR^kR^l, oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NR^kR^l,

123
123

- N(R^k)C(O)R^j, -SR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con 1 a 4 R^m, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m, aralquilo C₁-C₃, aralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m, heteroaralquilo C₁-C₃, heteroaralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C₁-C₆;
- 10 R^k y R^j se selecciona cada uno independientemente de -H, -OH, alifático C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- R^m se selecciona de haluro, -OH, -CN, -C(O)R^k, -C(O)OR^k, -CONR^kR^j, oxo, -OR^k, -OC(O)R^k, -NO₂, -NR^kR^j, -N(R^k)C(O)R^k, -SR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k y perfluoroalquilo C₁-C₃; y
- 15 cuando los átomos de cualesquiera dos grupos R⁵ adyacentes que están unidos directamente a R¹ se eligen de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, entonces dichos grupos R⁵ adyacentes pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;
- o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V,

124
124

19



en la que:

R^1 se elige de $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquinilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C_1-C_6 , aralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C_1-C_6 , heteroaralquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^f , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{10} sustituido con al menos un R^5 , heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^5 , en el que cualesquiera dos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

R^2 y R^3 se elige cada uno independientemente de $-H$, haluro, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alcoxialquilo C_1-C_6 , alifático C_1-C_6 no sustituido, alquilamina C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de $-OH$, $-NH_2$ y $-CN$, cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de $-OH$, $-NH_2$ y $-CN$, alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de $-OH$, $-NH_2$ y $-CN$, alquinilo C_2-C_{12} y alquinilo C_2-C_{12} sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de $-OH$, $-NH_2$ y $-CN$;

125
125

R^5 se selecciona de R^c , $-OH$, haluro, $-CN$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NHR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-NO_2$, $-NHR^c$, $-NR^cR^d$, $-N(R^c)C(O)R^d$, $-NHC(O)R^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$ y $-S(O)_2R^c$;

R^a , R^c y R^d se selecciona cada uno independientemente de alquilo C_1 -
5 C_{12} , alquilo C_1 - C_{12} sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C_3 - C_{12} ,
cicloalquilo C_3 - C_{12} sustituido con al menos un R^f , alqueno C_2 - C_{12} , alqueno C_2 -
 C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquino C_2 - C_{12} , alquino C_2 - C_{12} sustituido
con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10
miembros sustituido con al menos un R^f , arilo C_6 - C_{10} , arilo C_6 - C_{10} sustituido con
10 al menos un R^f , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros
sustituido con al menos un R^f , aralquilo C_1 - C_6 , aralquilo C_1 - C_6 sustituido con al
menos un R^f , heteroaralquilo C_1 - C_6 , heteroaralquilo C_1 - C_6 sustituido con al
menos un R^f , y perfluoroalquilo C_1 - C_6 ; o R^c y R^d , junto con el átomo al que
están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;

15 cada R^f , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de haluro,
 $-OH$, $-CN$, $-C(O)R^k$, $-C(O)OR^k$, $-C(O)NR^kR^l$, oxo, $-OR^k$, $-OC(O)R^k$, $-NO_2$, $-NR^kR^l$,
 $-N(R^k)C(O)R^l$, $-SR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$, alquilo C_1 - C_{12} , alquilo C_1 - C_{12} sustituido
con al menos un R^m , cicloalquilo C_3 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} sustituido con al
menos un R^m , alqueno C_2 - C_{12} , alqueno C_2 - C_{12} sustituido con al menos un R^m ,
20 alquino C_2 - C_{12} , alquino C_2 - C_{12} sustituido con al menos un R^m , heterociclo de
3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , arilo C_6 -
 C_{10} , arilo C_6 - C_{10} sustituido con 1 a 4 R^m , heteroarilo de 5-10 miembros,
heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , aralquilo C_1 - C_3 , aralquilo
 C_1 - C_3 sustituido con 1 a 4 R^m , heteroaralquilo C_1 - C_3 , heteroaralquilo C_1 - C_3
25 sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C_1 - C_6 ;

726
726

R^k y R^l se selecciona cada uno independientemente de -H, -OH, C_1-C_6 alifático y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

R^m se selecciona de haluro, -OH, -CN, $-C(O)R^k$, $-C(O)OR^k$, $-CONR^kR^l$, oxo, $-OR^k$, $-OC(O)R^k$, $-NO_2$, $-NR^kR^l$, $-N(R^k)C(O)R^k$, $-SR^k$, $-S(O)R^k$, $-S(O)_2R^k$ y

5 perfluoroalquilo C_1-C_3 ; y

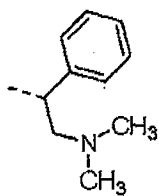
cuando los átomos de cualesquiera dos grupos R^5 adyacentes que están unidos directamente a R^1 se eligen de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, entonces dichos grupos R^5 adyacentes pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

10 o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

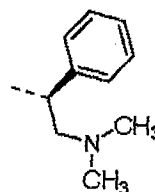
En algunas realizaciones, R^2 y R^3 son $-CH_3$. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona de $-COR^a$, $-C(O)NHR^a$ y $-C(O)NR^aR^b$; y R^a se selecciona de alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquenilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-

15 C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquinilo C_2-C_{12} y alquinilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a se selecciona de cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a se selecciona de ciclopropilo y ciclopropilo sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a se selecciona de ciclopropilo y trans-2-

20 fenilciclopropilo. En algunas realizaciones, R^a se selecciona de etilo y etilo sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a es



En algunas realizaciones, R^a es

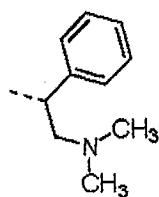


En algunas

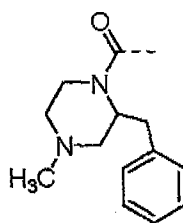
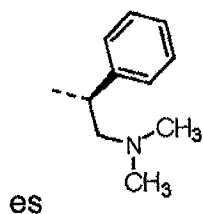
127
127

realizaciones, R^a se selecciona de etilo y etilo sustituido con al menos un R^f . En

algunas realizaciones, R^a es

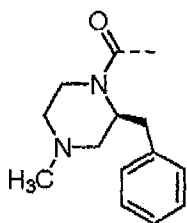


. En algunas realizaciones, R^a



En algunas realizaciones, R^4 es

. En algunas realizaciones,



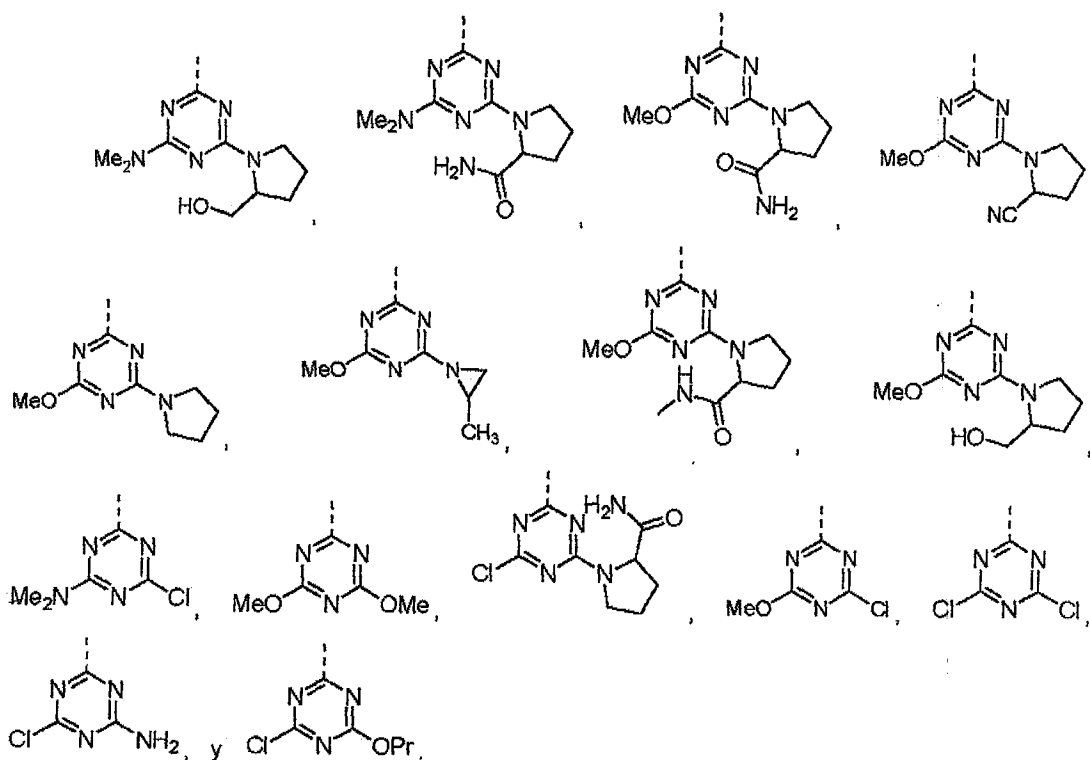
5 R^4 es

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^5 . En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^5 .

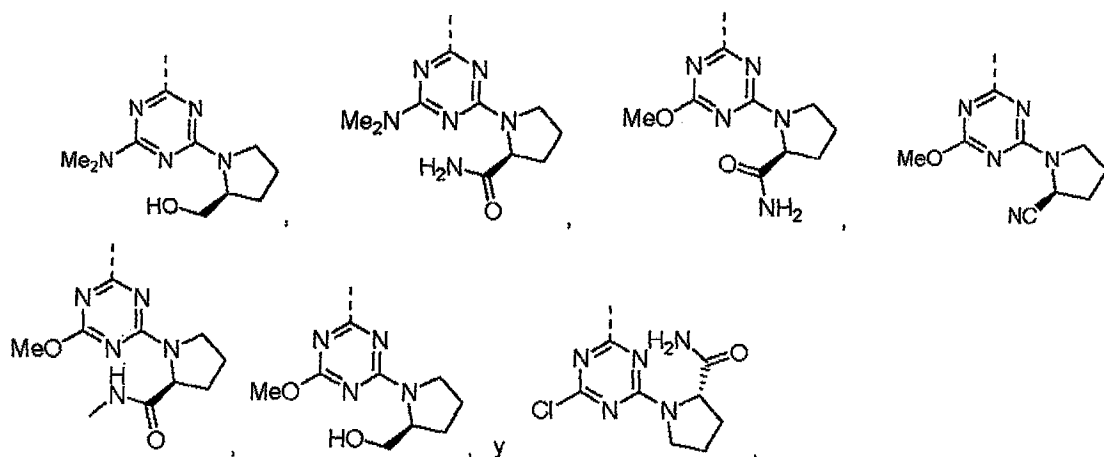
10

En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-10 miembros se selecciona de pirrol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol.

129
129



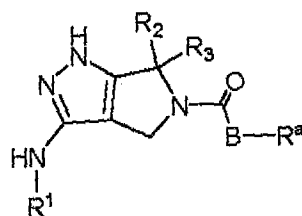
En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^5 se selecciona de



5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI,

130
170

25

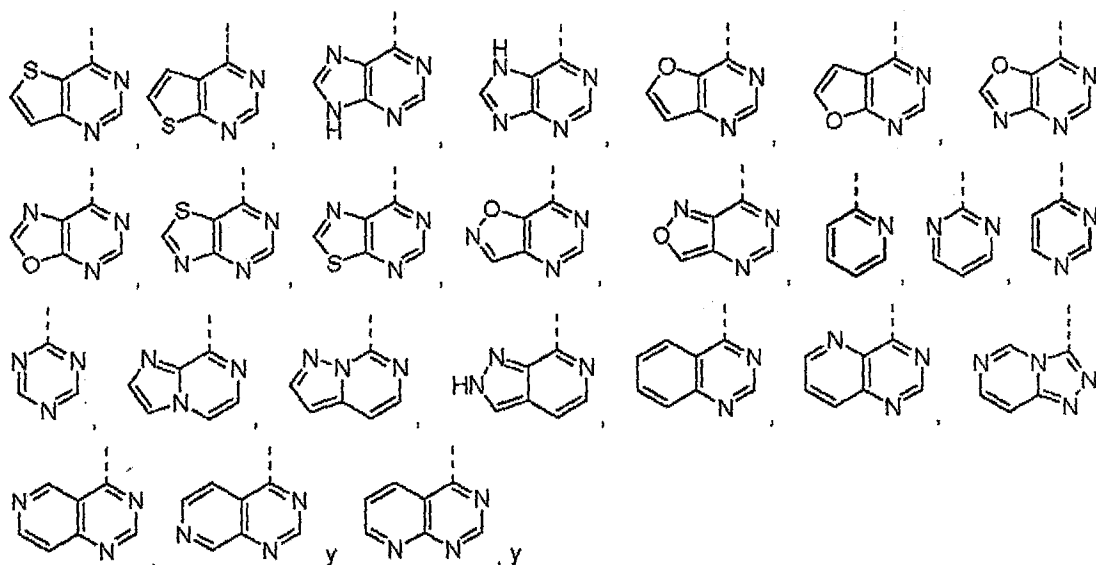


VI

en la que:

B es un enlace, $-\text{CHR}^t$, $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$, en el que R^t es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^1 se selecciona de



5

y R^1 está además opcionalmente sustituido con 1-5 R^5 ;

R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ no sustituido, R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ no sustituido, o R^2 y R^3 forman un anillo seleccionado de ciclopropilo no sustituido y ciclobutilo no sustituido;

10

cada R^5 es independientemente R^x ;

cada R^x es independientemente $-(\text{L}^1)_m$ -(perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_3)_m$ -(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$), $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_3)_m$ -(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con

131
831

1-2 alquilo C_1-C_3 , $-(L^1)_m$ -haluro, $-(L^1)_m$ -CN, $-(L^1)_m$ -C(O) R^k , $-(L^1)_m$ -C(O)OR k ,
 $-(L^1)_m$ -C(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -C(O)SR j , $-(L^1)_m$ -OR k , $-(L^1)_m$ -OC(O)R k , $-(L^1)_m$ -
OC(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -NO $_2$, $-(L^1)_m$ -NR j R k , $-(L^1)_m$ -N(R k)C(O)R j , $-(L^1)_m$ -
N(R k)C(O)OR j , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -NR j R k , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -NR j -L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -
5 SR k , $-(L^1)_m$ -S(O)R k , $-(L^1)_m$ -S(O)OR k , $-(L^1)_m$ -S(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ R k , $-(L^1)_m$ -
S(O) $_2$ OR k o $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ NR j R k , en los que cada R j y R k es independientemente
H, OH, alquilo C_1-C_3 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R j y R k en el mismo nitrógeno,
forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado de aziridinilo y azetidínulo; L 1 es
un radical divalente seleccionado de $-(alquilen C_1-C_3)-$, $-(cicloalquilen C_3-$
10 C $_4)-$, $-(heterociclilen de 3-4 miembros)-$, $-(alquilen C_1-C_3)-(cicloalquilen C_3-$
C $_4)-$, $-(cicloalquilen C_3-C_4)-(alquilen C_1-C_3)-$, $-(alquilen C_1-C_3)-(heterociclilen de 3-4 miembros)-$ y $-(heterociclilen de 3-4 miembros)-(alquilen C_1-C_3)-$;

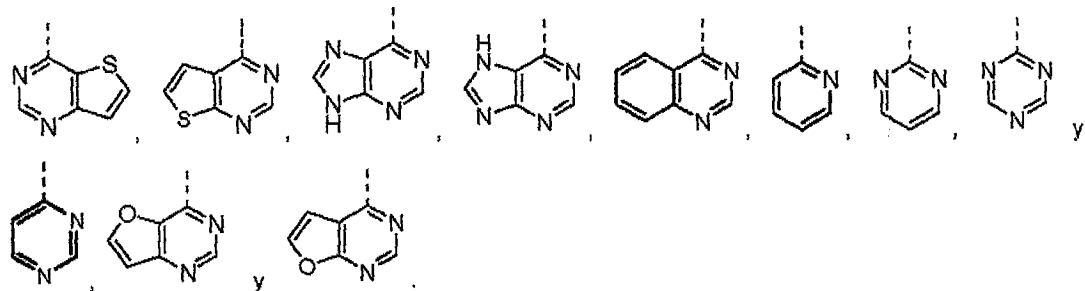
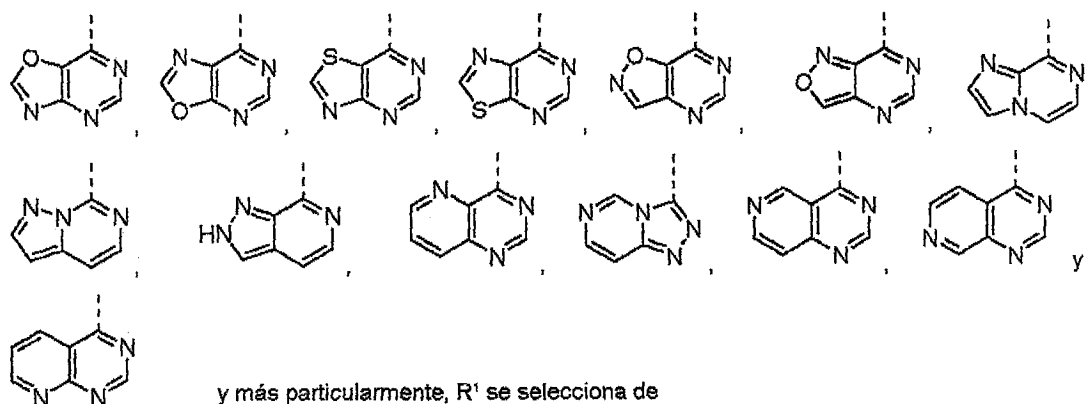
R a se selecciona de $-(cicloalquilen C_3-C_7)-fenilo$, $-(cicloalquilen C_3-C_7)-$
(heteroarilo de 5-12 miembros), $-(cicloalquilen C_3-C_7)-(heterociclilo de 3-12$
15 miembros) y $-(cicloalquilen C_3-C_7)-(cicloalquilo C_3-C_{12})$, R a está además
opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R x ; y

cada m es independientemente 0 ó 1;

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

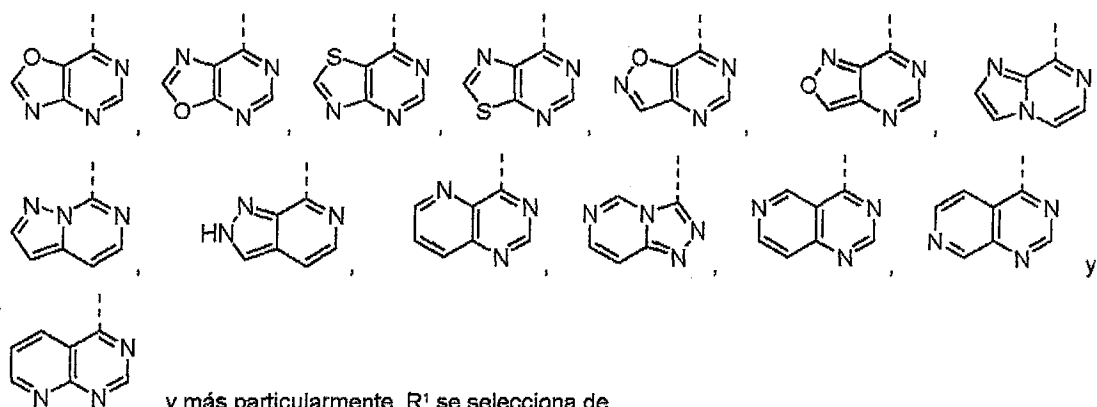
En un aspecto particular de esta realización, y combinado con cualquier
20 otro aspecto particular que no sea incoherente, B es -O-, R 2 es metilo no
sustituido, R 3 es metilo no sustituido. Más en particular, R 1 se selecciona de

132
132

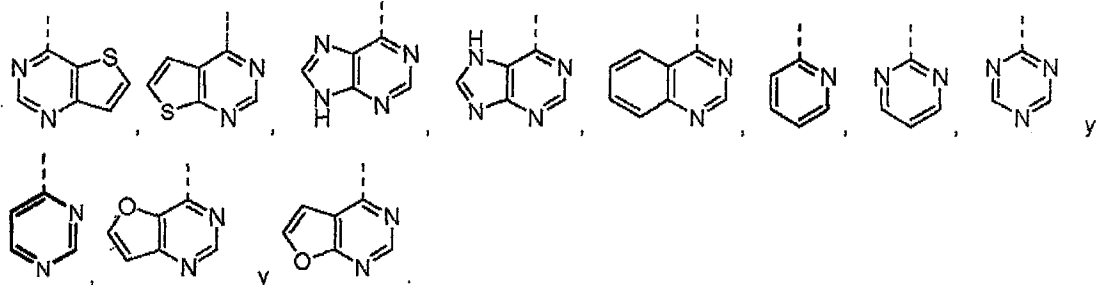


En un aspecto particular de esta realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, B es -NH-, R^2 es metilo no sustituido, R^3 es metilo no sustituido. Más en particular, R^1 se selecciona de

133
123

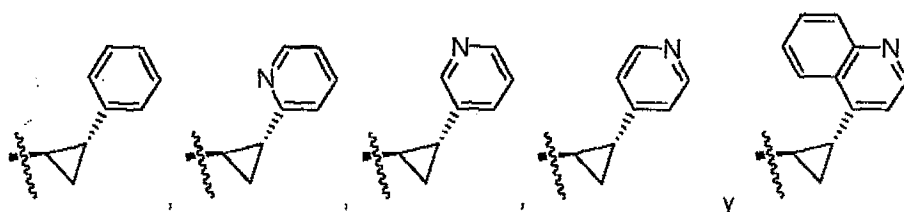


y más particularmente, R^1 se selecciona de



En un aspecto particular de esta realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, R^a se selecciona de -ciclopropilen-fenilo, -ciclopropilen-(heteroarilo de 5-12 miembros) y

5 -ciclopropilen-(heterociclilo de 3-12 miembros), R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x . Más en particular, R^a se selecciona de



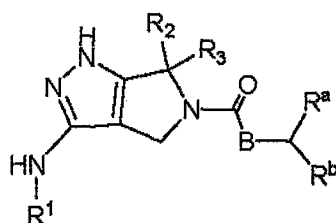
en los que la estereoquímica indicada en el presente documento representa

10 que los dos sustituyentes del grupo ciclopropileno están en *trans*, R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x .

134
134

Incluso más particularmente, la estereoquímica indicada en el presente documento representa la estereoquímica absoluta en los centro de carbono del grupo ciclopropileno.

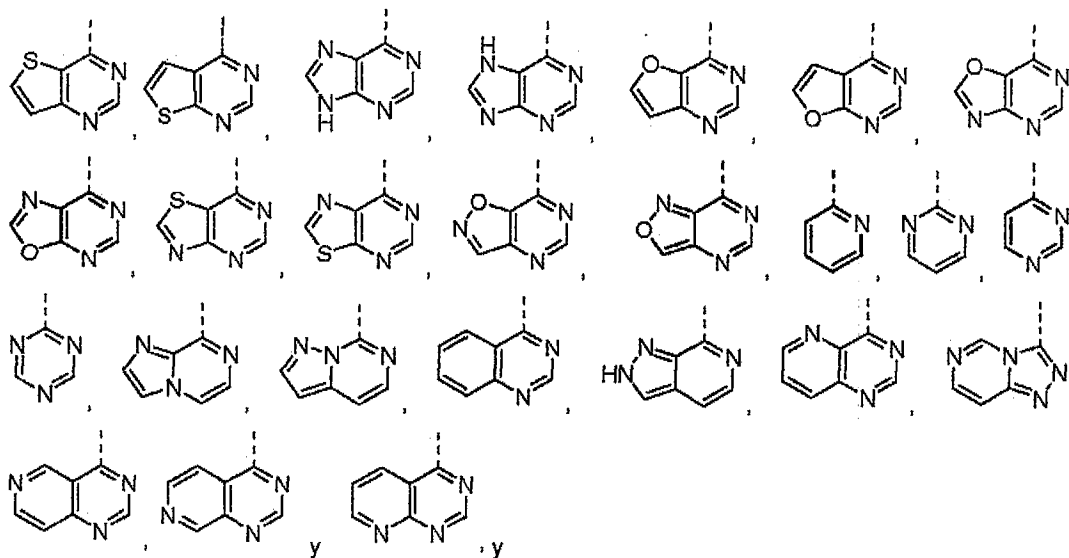
En otra realización más, la presente invención proporciona un
5 compuesto de fórmula VII,



en la que:

B es un enlace, $-\text{CHR}^t$ -, $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$, en el que R^t es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^1 se selecciona de



10

R^1 está además opcionalmente sustituido con 1-5 R^5 ;

R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ no sustituido, R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ no sustituido, o R^2 y R^3 forman un anillo seleccionado de ciclopropilo no sustituido y ciclobutilo no

135
255

sustituido;

R^a se selecciona de $-(L^2)_m$ -fenilo, $-(L^2)_m$ -(heteroarilo de 5-12 miembros), $-(L^2)_m$ -(cicloalquilo C_3 - C_{12}), y $-(L^2)_m$ -(heterociclilo de 3-12 miembros), en los que L^2 es un radical divalente seleccionado de $-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-(cicloalquileno\ C_3-C_4)-$, $-(alquilen\ C_1-C_3)-(cicloalquileno\ C_3-C_4)-$, $-(cicloalquileno\ C_3-C_4)-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-O-$, $-(alquilen\ C_1-C_3)-O-$ y $-O-(alquilen\ C_1-C_3)-$, y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x ;

R^b es $-(alquilen\ C_1-C_6)_m-NR^pR^q$, en el que cada uno de R^p y R^q es independientemente H, alquilo C_1-C_3 , o R^p y R^q forman un heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O y N, y dicho heterociclilo de 3-7 miembros está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de haluro y alquilo C_1-C_3 ;

cada R^5 es independientemente R^x ;

cada R^x es independientemente $-(L^1)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_4), $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C_1-C_3 , $-(L^1)_m$ -haluro, $-(L^1)_m-CN$, $-(L^1)_m-C(O)R^k$, $-(L^1)_m-C(O)OR^k$, $-(L^1)_m-C(O)NR^jR^k$, $-(L^1)_m-C(O)SR^j$, $-(L^1)_m-OR^k$, $-(L^1)_m-OC(O)R^k$, $-(L^1)_m-OC(O)NR^jR^k$, $-(L^1)_m-NO_2$, $-(L^1)_m-NR^jR^k$, $-(L^1)_m-N(R^k)C(O)R^j$, $-(L^1)_m-N(R^k)C(O)OR^j$, $-(L^1)_m-O-L^1-NR^jR^k$, $-(L^1)_m-O-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m-NR^j-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m-SR^k$, $-(L^1)_m-S(O)R^k$, $-(L^1)_m-S(O)OR^k$, $-(L^1)_m-S(O)NR^jR^k$, $-(L^1)_m-S(O)_2R^k$, $-(L^1)_m-S(O)_2OR^k$ o $-(L^1)_m-S(O)_2NR^jR^k$, en los que cada R^j y R^k es independientemente H, OH, alquilo C_1-C_3 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R^j y R^k en el mismo nitrógeno forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado de aziridinilo y azetidínilo; L^1 es un radical divalente seleccionado de $-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-(cicloalquileno\ C_3-$

136
125

C₄)-, -(heterociclileno de 3-4 miembros)-, -(alquilen C₁-C₃)-(cicloalquileno C₃-C₄)-, -(cicloalquilen C₃-C₄)-(alquileno C₁-C₃)-, -(alquilen C₁-C₃)-(heterociclileno de 3-4 miembros)- y -(heterociclileno de 3-4 miembros)-(alquileno C₁-C₃)-; y

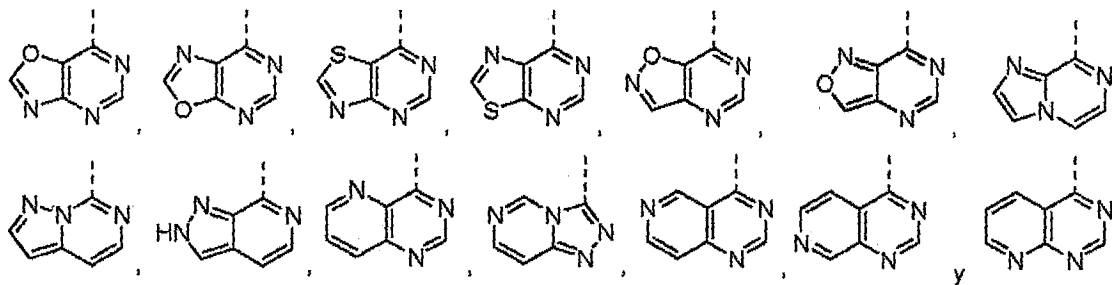
cada m es independientemente 0 ó 1;

- 5 o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

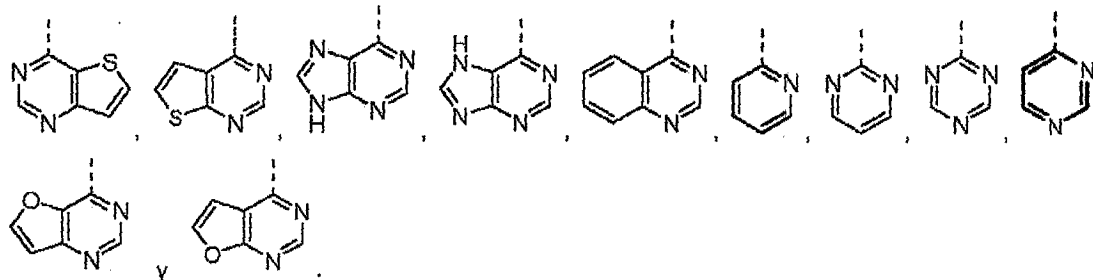
En un aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, B, R^a, R^b y el carbono que los conecta forman un centro quiral S en el carbono. Más en particular, el compuesto tiene una pureza enantiomérica no inferior a 90% respecto al centro

- 10 quiral S.

En otro aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, B es -O-, R² es metilo no sustituido, R³ es metilo no sustituido. Más en particular, R¹ se selecciona de



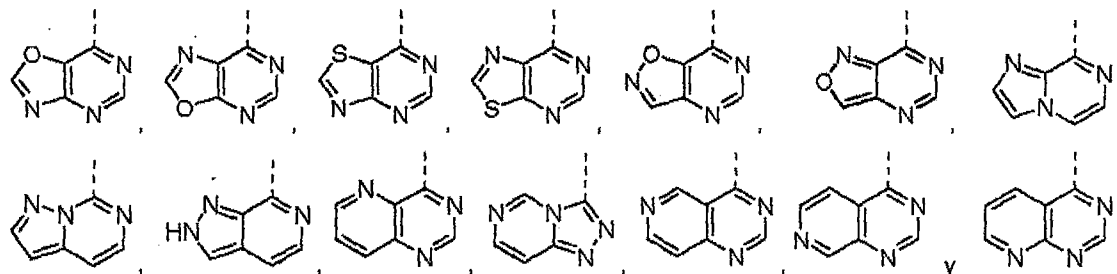
- 15 Y más particularmente, R¹ se selecciona de



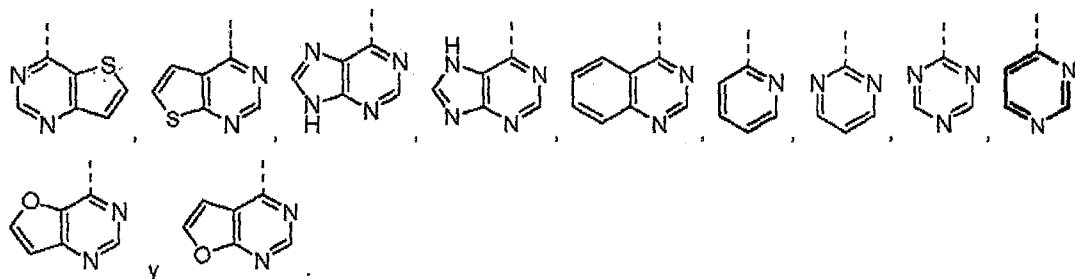
En otro aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier

137
137

otro aspecto particular que no sea incoherente, B es -NH-, R² es metilo no sustituido, R³ es metilo no sustituido. Más en particular, R¹ se selecciona de



Y más particularmente, R¹ se selecciona de



5

En otro aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, R^b se selecciona de -CH₂-N(CH₃)CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂ y pirrolilo.

En otro aspecto particular de la realización, y combinado con cualquier otro aspecto particular que no sea incoherente, R^a se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x.

En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un

vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar un estado patológico de un mamífero mediado por la actividad de proteína cinasa, que comprende administrar a un mamífero una
5 cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto, sal, hidrato o solvato de la invención. En un aspecto de esta realización, el estado patológico del mamífero es el crecimiento tumoral o la proliferación celular anómala.

En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para modular la actividad de una proteína cinasa, que
10 comprende poner en contacto la proteína cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto, o sal, solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de la invención. En un aspecto de esta realización, la proteína cinasa es una proteína cinasa PAK4.

En algunas realizaciones, las presentes enseñanzas proporcionan
15 composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas composiciones se describen a continuación.

En algunas realizaciones, las presentes enseñanzas proporcionan un procedimiento para tratar el crecimiento celular anómalo en un mamífero,
20 incluido un ser humano, y el procedimiento comprende administrar al mamífero cualquier compuesto o composición farmacéutica de las presentes enseñanzas.

En algunas realizaciones, el crecimiento celular anómalo es el cáncer, incluido, pero sin limitar, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático,
25 cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular,

139
~~139~~

cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de

5 Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células

10 renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En algunas realizaciones, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluidos, pero sin limitar,

15 psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar a un mamífero una cantidad de una o más de las sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades

20 son eficaces en conjunto para tratar dicho crecimiento celular anómalo. Dichas sustancias incluyen las descritas en las publicaciones PCT nº 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 y WO 00/38786, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

25 Los ejemplos de agentes antitumorales incluyen inhibidores mitóticos,

140
740

por ejemplo derivados de alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vinorelbina, vindescina y vincristina; colchinas alochochina, halicondrina, N-benzoiltrimetil-metil-éter, ácido colchicínico, dolastatina, maystansina, rizoxina, taxanos tales como taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-N-[3-

5 (dimetilamino)propil]glutaramato (derivado de taxol), tiocholchicina, tritil-cisteína, tenipósido, metotrexato, azatioprina, fluorouracilo, arabinósido citosina, 2'2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina), adriamicina y mitamicina. Agentes alquilantes, por ejemplo cis-platino, carboplatino, oxiplatino, iproplatino, éster de etilo de la N-acetil-DL-sarcosil-L-leucina (Asaley o Asalex), ácido 1,4-

10 ciclohexadieno-1,4-dicarbámico, 2,5-bis(1-azirdinil)-3,6-dioxo-, éster de dietilo (diaziquona), 1,4-bis(metanosulfonilo)butano (bisulfano o leucosulfano) clorozotocina, clomesona, cianomorfolinodoxorrubicina, ciclodisona, dianhidroglactitol, fluorodopan, hepsulfam, mitomicina C, hicanteonemitomicina C, mitozolamida, dihidrocloruro de 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloropropil)-piperazina,

15 piperazindiona, pipobroman, porfiromicina, mostaza espirohidantoina, teroxirona, tetraplatino, tiotepa, trietilenmelamina, mostaza de uracilo y nitrógeno, clorhidrato de bis(3-mesiloxipropil)amina, mitomicina, nitrosoureas agentes tales como ciclohexil-cloroetilnitrosourea, metilciclohexil-cloroetilnitrosourea, 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitroso-urea, bis(2-

20 cloroetil)nitrosourea, procarbazona, dacarbazina, compuestos relacionados con mostazas de nitrógeno tales como mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalan, clorambucilo, fosfato sódico de estramustina, estrptozoina, y temozolamida. Antimetabolitos de ADN, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, 2-[(3-hidroxi-2-pirinodinil)metil]-

25 hidrazinacarbotoamida, desoxifluorouridina, tiosemicarbazono de la 5-hidroxi-

741
~~141~~

2-formilpiridina, alfa-2'-desoxi-6-tioguanosina, glicinato de afidicolin, 5-azadeoxicitidina, desoxirribósido de beta-tioguanina, ciclocitidina, guanazol, glicodialdehído de inosina, macbecin II, pirazolimidazol, cladribina, pentostatina, tioguanina, mercaptopurina, bleomicina, 2-clorodesoxiadenosina, inhibidores de timidilato sintasa tales como raltitrexed y pemetrexed de disodio, clofarabina, floxuridina y fludarabina. Antimetabolitos de ADN/ARN, por ejemplo, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina y sus derivados tales como ácido N-[2-cloro-5-[(2,4-diamino-5-metil-6-quinazolinil)-metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido N-[4-[(2,4-diamino-5-etil-6-quinazolinil)metil]amino]-benzoil]-L-aspartico, ácido N-[2-cloro-4-[(2,4-diaminopteridinil)metil]amino]benzoil]-L-aspartico, antifol de Baquer soluble, dicloroallil-lawsona, brequinar, floraf, dihidro-5-azacitidina, metotrexato, sal de tetrasodio del ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, pirazofurano, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptoficina, y análogos tales como criptoficina-52 o, por ejemplo uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; proteínas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como NolvadexTM (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como CasodexTM (4'-clano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Los agentes antiangiogénesis incluyen inhibidores de MMP-2

142
~~142~~

(metaloproteasa de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteasa de la matriz 9), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II). Los ejemplos de inhibidores de la COX-II incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteasas de la matriz se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea nº 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea nº 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT nº PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea nº 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), número de solicitud de patente de Reino Unido 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de Estados Unidos. 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de Estados Unidos 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), patente de Estados Unidos 5.861.510 (concedida el 19 de enero de 1999), y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todos los cuales se incorporan en el presente documento por

143
143

referencia en su totalidad. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen poca actividad o no tienen actividad inhibidora de MMP-1. Son más preferidos los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 respecto a las otras metaloproteasas de la matriz (es decir MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Los ejemplos de inhibidores de MMP incluyen AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los siguientes compuestos: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxi-carbamoiltetrahydro-piran-4-il)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)benceno-sulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furan-3-carboxílico; o una sal, solvato

149
149

o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de inhibidores de transducción de señales incluyen agentes que pueden inhibir las respuestas de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidermal), tales como anticuerpos de EGFR, anticuerpos de EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, EE.UU.)

Los inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo, en los documentos WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998) y patente de Estados Unidos 5.747.498 (concedida el 5 de mayo de 1998). Los agentes que inhiben el EGFR incluyen, pero no se limitan, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, EE.UU.), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, EE.UU.), y OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.), VRCTC-310 (Ventech Research) y toxina de fusión de EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, EE.UU.), también se pueden combinar o coadministrar con la composición. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), solicitud internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), en WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422

145
145

(publicado el 2 de diciembre de 1999), patente de Estados Unidos 5.834.504 (concedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), patente de Estados Unidos 5.883.113 (concedida el 16 de marzo de 1999), patente de Estados Unidos 5.886.020 (concedida el 23 de marzo de 1999), patente de Estados Unidos 5.792.783 (concedida el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, EE.UU.); anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), se pueden administrar combinados con la composición. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), patente de Estados Unidos 5.587.458

1416
~~1416~~

(concedida el 24 de diciembre de 1996), y patente de Estados Unidos 5.877.305 (concedida el 2 de marzo de 1999), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999, y en la solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999, las cuales se incorporan ambas en el presente documento por referencia en su totalidad.

Otros agentes antiproliferativos que se pueden usar incluyen inhibidores de la enzima farnesil-proteína transferasa e inhibidores del receptor de tirosina cinasa PDGFr, incluyendo los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patentes de Estados Unidos: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero, 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo, 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo, 2000). Cada una de las solicitudes de patentes y solicitudes de patentes provisionales anteriores se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las composiciones de la invención también se pueden usar con otros

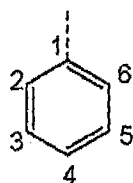
147
~~147~~

agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo o cáncer, incluyendo, pero sin limitar, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil-proteína transferasa. Los anticuerpos de CTLA4 específicos que se pueden usar en la presente invención incluyen los descritos en la solicitud provisional de EE.UU. 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998) que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

10 Salvo que se exponga lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los siguientes significados discutidos. Las variables definidas en esta sección, tales como R, X, n y similares, son sólo de referencia en esta sección, y no se pretende que tengan los mismos significados que el que se pueda usar fuera de esta sección de definiciones. Además, muchos de los grupos definidos en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos. El listado en esta sección de definiciones de sustituyentes típicos es ilustrador y no se pretende que limite los sustituyentes definidos en ninguna parte de esta memoria descriptiva y reivindicaciones.

20 Tal como se usa en el presente documento, el símbolo [—] cuando se incorpora en la estructura química de un sustituyente, significa que el átomo al que está unido [—] es el punto de unión de ese sustituyente a alguna posición en otra molécula. Por ejemplo, X en la molécula hipotética $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-X}$ se puede

148
748



definir como

En este caso, la situación de [-----] unido a la posición numerada C-1 de forma arbitraria, significa que C-1 del anillo de fenilo está unido al carbono metilénico.

- 5 Los símbolos "....." y "▲" cuando se usan juntos en una molécula individual sin otra indicación, simplemente indican la estereoquímica relativa de *trans* o *cis*, cuando sea aplicable. El símbolo "....." y el símbolo "▲" usados juntos o separados, combinados con una indicación de que representan la estereoquímica absoluta, o una indicación de "S" o "R" en la correspondiente
- 10 estructura química o el nombre químico que acompaña, indican la estereoquímica absoluta del correspondiente centro quiral.

- "Alifático" se refiere a hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificada o cíclica, que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos. Los ejemplos de grupos
- 15 alifáticos incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales, ramificados o cíclicos y híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, etc. Un grupo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en un grupo
- 20 alifático incluyen, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, haluro, -NO₂, NH₂, NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, en los que R es H, alquilo C₁-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros.

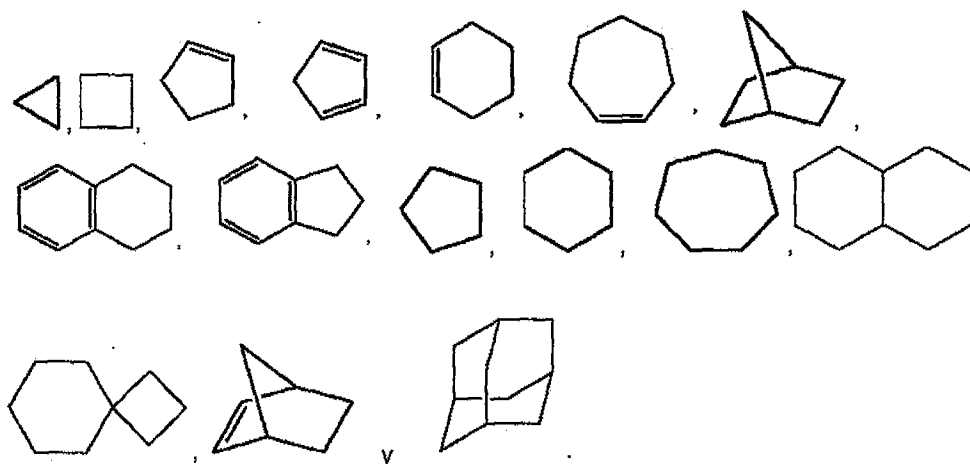
"Alquilo C₁-C₁₂" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Un grupo alquilo C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquilo C₁-C₁₂ incluyen, pero no se limitan, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, haluro, -NO₂, -NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, en los que cada R es independientemente -H, alquilo C₁-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros. Los ejemplos de grupo alquilo C₁-C₁₂ incluyen, pero no se limitan, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere específicamente a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El alquilo puede estar sustituido o no estar sustituido. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquilo son los mismos que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonato saturado cíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico y cuando sea posible puede ser bicíclico o policíclico. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo cicloalquilo son los mismos que los descritos para un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen,

150
152

pero no se limitan, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, nobornilo, adamantilo, y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos.

- “Carbociclilo no aromático” se refiere a un grupo anular monocíclico todo
5 carbonos de 3 a 12 miembros, grupo de sistema de anillos bicíclico o
multicíclico todo carbonos, en el que uno o más de los anillos puede contener
uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de
electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de
carbociclilo no aromático son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
10 ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexadienilo, adamantanilo, cicloheptilo,
cicloheptatrienilo, y similares. Un carbociclilo no aromático puede estar
sustituido o no sustituido. Los grupos sustituyentes típicos son los mismos que
para el grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos
ilustrativos de carbociclilo no aromático se obtienen, pero no se limitan, de los
15 siguientes:



“Carbociclilo no aromático insaturado” se refiere a un carbociclilo no aromático, tal como se define en el presente documento, que contiene al

151
153

menos un doble enlace carbono-carbono, un triple enlace carbono-carbono o un anillo de benceno.

“Alquenilo C_2-C_{12} ” se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Un grupo alquenilo C_2-C_{12} puede tener uno o más puntos de insaturación (es decir, uno o más dobles enlaces carbono-carbono). En el caso en el que el alquenilo C_2-C_{12} tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquenilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquenilo C_2-C_{12} son los mismos que los descritos para un grupo alquilo C_1-C_{12} . Los ejemplos de alquenilo C_2-C_{12} incluyen, pero no se limitan, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquenilo puede tener uno o más puntos de insaturación (es decir, uno o más dobles enlaces carbono-carbono). En el caso en el que el grupo alquenilo tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquenilo son los mismos que los descritos para un grupo alquilo C_1-C_{12} .

“Alcoxi” se refiere a $-OR^c$ en el que R^c es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} o (alquilen C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_{12}).

152
154

Un "alcoxi C₁-C₁₂" se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, en el que R^c tiene de 1 a 12 átomos de carbono en total.

"Alcoxialquilo" se refiere a un alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un grupo alcoxi como se define en el presente documento. Un "alquilalcoxi C₂-C₆" se refiere a un alquilalcoxi en el que el número total de carbonos del alquilo y sus sustituyentes alcoxi es de 2 a 6.

"Alquilamino" se refiere a -NR^pR^q en el que cada R^p y R^q es independientemente H, alquilo, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, (alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₁₂) con la condición de que R^p y R^q no sean ambos H. Un "monoalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino, como se define en el presente documento, en el que uno de R^p y R^q es H. Un "dialquilamino" se refiere a un grupo alquilamino, como se define en el presente documento, en el que ninguno de R^p ni R^q es H. Un "alquilamino C₁-C₁₂" se refiere a un grupo alquilamino que contiene de 1 a 10 átomos de carbono.

"Alquinilo C₂-C₁₂" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 2-12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. En el caso en el que el alquinilo C₂-C₁₂ tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquinilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquinilo C₂-C₁₂ son los mismos que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂. Los ejemplos de alquinilo C₂-C₁₂ incluyen, pero no se limitan, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término "alquinilo"

153
155

se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El alquinilo puede estar
5 sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquinilo son los mismos que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂.

"Amino" se refiere a -NH₂".

"Ariilo C₆-C₁₀" se refiere a un anillo monocíclico todo carbonos o anillo policíclico con 6 a 10 átomos de carbono que tiene un sistema de electrones pi
10 completamente conjugado. Un grupo ariilo C₆-C₁₀ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados de un grupo ariilo C₆-C₁₀ son los mismos que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂. Los ejemplos de ariilo C₆-C₁₀ incluyen, pero no se limita, fenilo y naftilo. Además, el término "ariilo" se refiere a un anillo monocíclico todo carbonos o
15 anillo policíclico de 6 a 20 átomos de carbono que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. El grupo ariilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de ariilo incluyen, pero no se limitan a, antracenilo, fenantrenilo y perilenilo.

"Aralquilo" se refiere a alquilo, como se define en el presente
20 documento, que está sustituido con un grupo ariilo C₆-C₁₀ como se ha definido antes; por ejemplo, -CH₂fenilo, -(CH₂)₂fenilo, -(CH₂)₃fenilo, CH₃CH(CH₃)CH₂fenilo, y similares y derivados de los mismos. Un aralquilo C₁-C₆ se refiere a un alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo ariilo C₆-C₁₀.

"Heteroaralquilo" se refiere a alquilo, como se define en el presente
25 documento, que está sustituido con un grupo heteroarilo de 5-12 miembros, por

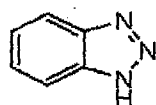
ejemplo $-\text{CH}_2\text{piridinilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{pirimidinilo}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{imidazolilo}$, y similares, y derivados de los mismos. Un heteroaralquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se refiere a un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que está sustituido con un grupo heteroarilo de 5-12 miembros.

5 "Heteroarilo" se refiere a un grupo anular monocíclico o condensado de 5 a 12 átomos en el anillo, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo C, y además, tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo no sustituidos son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina,
10 isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes típicos incluyen alifáticos $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, heterociclo de 3-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, haluro, $-\text{NO}_2$, NH_2 , NR_2 , $-\text{CN}$, $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CONR}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{OCOR}$, $-\text{SR}$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SONR}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, en los que R es un alifático $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, heterociclo de 3-10
15 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5-10 miembros.

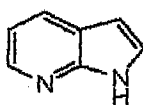
Un "heteroarilo farmacéuticamente aceptable" es uno que es suficientemente estable para estar unido a un compuesto de la invención, ser formulado en una composición farmacéutica y posteriormente administrado a un paciente que lo necesite.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen, pero no se limitan a:

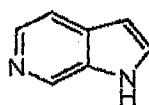
758
F60



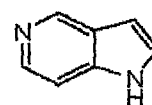
benzotriazol
(benzotriazolilo)



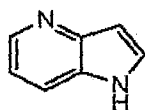
pirrolo[2,3-b]piridina
(pirrolo[2,3-b]piridinilo)



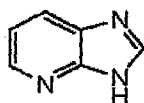
pirrolo[2,3-c]piridina
(pirrolo[2,3-c]piridinilo)



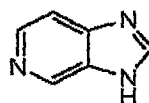
pirrolo[3,2-c]piridina
(pirrolo[3,2-c]piridinilo)



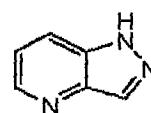
pirrolo[3,2-b]piridina
(pirrolo[3,2-b]piridinilo)



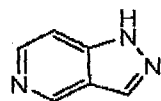
imidazo[4,5-b]piridina
(imidazo[4,5-b]piridinilo)



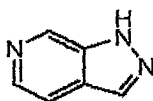
imidazo[4,5-c]piridina
(imidazo[4,5-c]piridinilo)



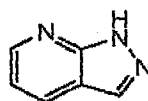
pirazolo[4,3-d]piridina
(pirazolo[4,3-d]piridinilo)



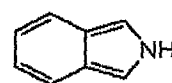
pirazolo[4,3-c]piridina
(pirazolo[4,3-c]piidinilo)



pirazolo[3,4-c]piridina
(pirazolo[3,4-c]piidinilo)

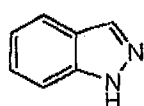


pirazolo[3,4-b]piridina
(pirazolo[3,4-b]piridinilo)

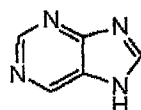


isoindol
(isoindolilo)

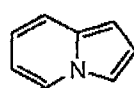
159
161



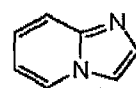
indazol
(indazolilo)



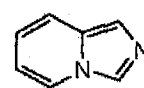
purina
(purinilo)



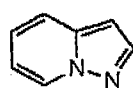
indolizina
(indolininilo)



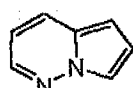
imidazo[1,2-
a]piridina
(imidazo[1,2-
a]piridinilo)



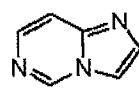
imidazo[1,5-
a]piridina
(imidazo[1,5-
a]piridinilo)



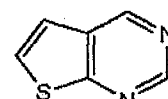
pirazolo[1,5-
a]piridina
(pirazolo[1,5-
a]pirimidinilo)



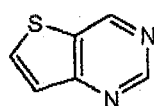
pirrolo[1,2-
b]piridazina
(pirrolo[1,2-
b]piridinilo)



imidazo[1,2-
c]pirimidina
(imidazo[1,2-
c]piridazinilo)

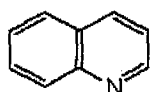


tienopirimidina
(tienopirimidinilo)

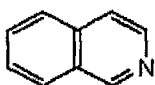


tienopirimidina
(tienopirimidinilo)

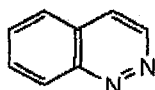
160
162



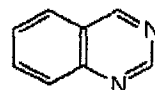
quinolina
(quinolinilo)



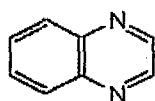
isoquinolina
(isoquinolinilo)



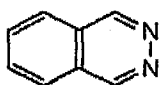
cinolina
(cinolinilo)



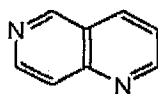
quinazolina
(azaquinazolina)



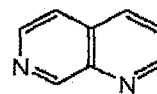
quinoxalina
(quinoxalinilo)



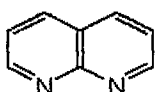
ftalazina (ftalazinilo)



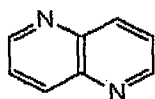
naftiridina
(1,6-naftiridinilo)



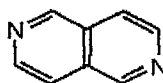
1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinilo)



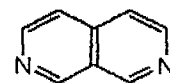
1,8-naftiridina
(1,8-naftiridinilo)



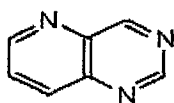
1,5-naftiridina
(1,5-naftiridinilo)



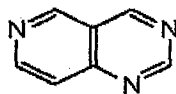
2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinilo)



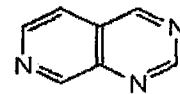
2,7-naftiridina
(2,7-naftiridinilo)



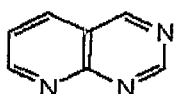
pirido[3,2-d]pirimidina
(pirido[3,2-d]pirimidinilo)



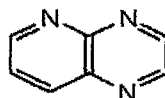
pirido[4,3-d]pirimidina
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



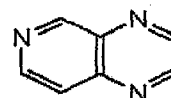
pirido[3,4-d]pirimidina
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)

161
163

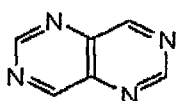
pirido[2,3-d]pirimidina
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



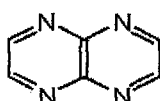
pirido[2,3-b]pirazina
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



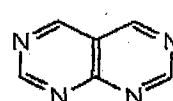
pirido[3,4-b]pirazina
(pirido[3,4-b]pirazinilo)



pirimido[5,4-d]pirimidina
(pirimido[5,4-d]pirimidinilo)



pirazino[2,3-b]pirazina
(pirazino[2,3-b]pirazinilo)



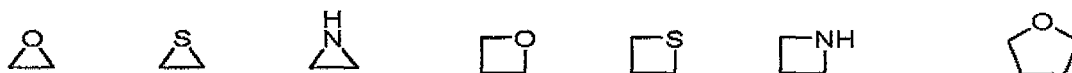
pirimido[4,5-d]pirimidina
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

- “Heteroalíclico” o “heterocíclico” se refiere a un grupo monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S. “Heteroalíclico” o
- 5 “heterocíclico” también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, “heteroalíclico” o “heterocíclico” no tienen un sistema de electrones pi conjugados. El “heteroalíclico” o “heterocíclico” pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan, alifático C₁-C₁₂, arilo de 6-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, haluro, -NO₂, NH₂, NR₂,
- 10 -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, en los que R es un alquilo C₁-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros.

Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados incluyen, pero no se

162
164

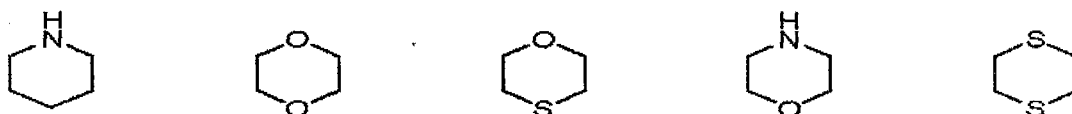
limitan a:



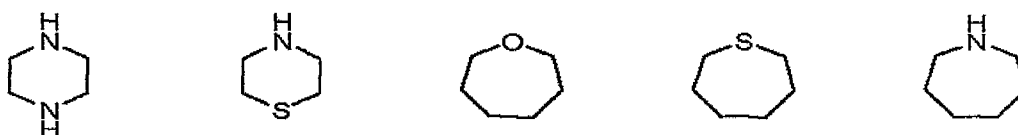
oxirano tiarano aziridina oxetano tiatano azetidina tetrahidrofurano
 (oxiranilo) (tiaranilo) (aziridinilo) (oxetanilo) (tiatanilo) (azetidinilo) (tetrahidrofuranilo)



tetrahidrotiofeno pirrolidina tetrahidropirano tetrahidrotiopirano
 (tetrahidrotiofenilo) (pirrolidinilo) (tetrahidropi-ranilo) (tetrahidrotiopiranilo)

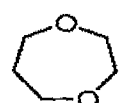


piperidina 1,4-dioxano 1,4-oxatiano morfolina 1,4-ditiano
 (piperidinilo) (1,4-dioxanilo) (1,4-oxatianilo) (morfolinilo) (1,4-ditianilo)

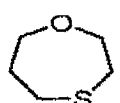


piperazina 1,4-azatiana oxepano tiepano azepán
 (piperazinilo) (1,4-azatianilo) (oxepanilo) (tiepanilo) (azepanilo)

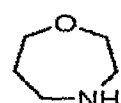
163
~~165~~



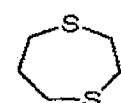
1,4-dioxepán
(1,4-dioxepanilo)



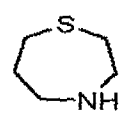
1,4-oxatiepán
(1,4-oxatiepanilo)



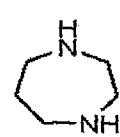
1,4-oxaazepán
(1,4-oxaazepanilo)



1,4-ditiepán
(1,4-ditiepanilo)



1,4-tieazepán
(1,4-tieazepanil)

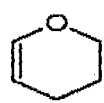


1,4-diazepán
(1,4-diazepanil)

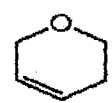


tropano
(tropanilo)

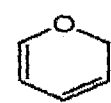
Los ejemplos de grupos heterociclilo parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a:



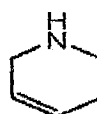
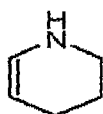
3,4-dihidro-2H-pirano
(3,4-dihidro-2H-piranilo)



5,6-dihidro-2H-pirano
(5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-pirano
(2H-piranilo)

164
~~166~~

1,2,3,4-tetrahidropiridina

1,2,5,6-tetrahidropiridina

(1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)

(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

Cuando se añade "eno" después de "il" al final de un término para formar un nuevo término, el nuevo término se refiere a un dirradical formado por eliminación de un átomo de hidrógeno del término original del cual deriva el nuevo término. Por ejemplo, un alquileo se refiere a un grupo dirradical formado por eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo y que un "metileno" se refiere a un radical divalente $-\text{CH}_2-$ derivado de eliminación de un átomo de hidrógeno del metilo. Más ejemplos de dichos dirradicales incluyen, pero no se limitan a: alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, fenileno, heterociclileno, heteroarileno y (carbociclileno insaturado no aromático), los cuales derivan de alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo, heteroarilo y (carbociclilo insaturado no aromático), respectivamente. Por

ejemplo, "ciclopropileno" se refiere tanto a  como a  Por ejemplo, "alquileno $\text{C}_1\text{-C}_3$ " se refiere a todos los siguientes: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

"oxo" se refiere a una sustitución de oxígeno con doble enlace " $=\text{O}$ ".

"Hidroxi" se refiere a $-\text{OH}$.

"Perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos los

165
~~167~~

átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de flúor.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descritos seguidamente puede ocurrir pero no es necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y
5 casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente pero no es necesario, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en la que el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

10 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descritos en el presente documento, o sales, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos fisiológica/farmacéuticamente aceptables, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológica/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición
15 farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Tal como se usa en el presente documento, un "vehículo fisiológica/farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no produce irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

20 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar aún mas la administración de un compuesto. Los ejemplos de excipientes, sin limitación, incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diferentes azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

25 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal

166
~~168~~

farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original. Dichas sales incluyen:

- (1) sales de adición de ácido, que se pueden obtener por reacción de la base libre del compuesto original con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido (D) o (L) málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares; o
- (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.
- "PK" se refiere al receptor de la proteína tirosina cinasa (RTK), tirosina cinasa "celular" o no receptora (CTK) y serina-treonina cinasas (STK).
- "Modulación" o "modular" se refieren a la alteración de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK. En particular, la modulación se refiere a la activación de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK, preferiblemente la activación o inhibición de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK, dependiendo de la concentración del compuesto o sal a la que se exponen las RTK, CTK o STK, o más preferiblemente, la inhibición de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK.
- "Actividad catalítica" se refiere a la tasa de fosforilación de la tirosina bajo la influencia, directa o indirecta, de RTK y/o CTK o la fosforilación de

167
~~169~~

serina y treonina bajo la influencia, directa o indirecta, de STK.

"Poner en contacto" se refiere a poner juntos un compuesto de las presentes enseñanzas y una PK objetivo de una forma que el compuesto pueda afectar a la actividad catalítica de la PK, sea directamente, es decir
5 interaccionando con la propia cinasa, o indirectamente, es decir, interaccionando con otra molécula de la que dependa la actividad catalítica de la cinasa. Dicho "poner en contacto" se puede llevar a cabo "in vitro", es decir en un tubo de ensayo, en una placa petri o similar. En un tubo de ensayo, poner en contacto puede implicar sólo un compuesto y una PK de interés o
10 puede implicar las células enteras. Las células también se pueden mantener o hacer crecer en placas de cultivo celular y poner en contacto con un compuesto en este entorno. En este contexto, la capacidad de un compuesto particular para afectar al trastorno relacionado con la PK, es decir, la CI_{50} del compuesto, se puede determinar antes de usar los compuestos in vivo, con organismos
15 vivos más complejos. Para células fuera del organismo, existen múltiples procedimientos, y los expertos en la materia los conocen bien, para poner las PK en contacto con los compuestos, incluyendo, pero sin limitar, la microinyección celular directa y numerosas técnicas de vehículo de transmembrana.

20 "In vitro" se refiere a procedimientos llevados a cabo en un entorno artificial, tales como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o medio de cultivo.

"In vivo" se refiere a procedimientos llevados a cabo en un organismo vivo tal como, sin limitación, un ratón, rata o conejo.

25 Un "trastorno relacionado con PK", "trastorno conducido por PK" y

168
~~170~~

“actividad anómala de PK” se refieren todos a una afección caracterizada por la actividad catalítica de la PK inadecuada, es decir, subactividad o más comúnmente sobreactividad, donde la PK particular puede ser una RTK, una CTK o una STK. La actividad catalítica inadecuada puede surgir como

5 resultado de: (1) expresión de PK en células que normalmente no expresan PK, (2) mayor expresión de PK que conduce a la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular indeseados, o (3) menor expresión de PK que conduce a reducciones indeseadas de la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La sobreactividad de una PK se refiere a la amplificación del gen que

10 codifica una PK particular o producción de un nivel de actividad de PK que se puede correlacionar con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, cuando aumenta el nivel de PK, aumenta la gravedad de uno o más síntomas del trastorno celular). La subactividad es, por supuesto, lo contrario, en la que la gravedad de uno o más síntomas de un

15 trastorno celular aumentan cuando disminuye el nivel de actividad de la PK.

“Tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a un procedimiento para aliviar o anular un trastorno celular mediado por PK y/o sus síntomas. En particular, con respecto al cáncer, estos términos simplemente significan que se aumentará la expectativa de vida de un individuo afectado por un cáncer, o

20 que se reducirán uno o más síntomas de la enfermedad.

“Organismo” se refiere a cualquier entidad viva que comprende al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan sencillo, como por ejemplo, una célula eucariota individual o tan complejo como un mamífero, incluido un ser humano.

25 “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un

169
171

compuesto que se está administrando que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Con respecto al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene al menos uno de los siguientes efectos:

- 5 (1) reducir el tamaño del tumor;
- (2) inhibir (es decir, ralentizar en alguna medida, preferiblemente parar) la metástasis tumoral;
- (3) inhibir en alguna medida (es decir, ralentizar en alguna medida, preferiblemente parar) el crecimiento tumoral, y
- 10 (4) aliviar en alguna medida (o preferiblemente eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer.

"Controlar" significa observar o detectar el efecto de poner en contacto un compuesto con una célula que expresa una PK particular. El efecto observado o detectado puede ser un cambio en el fenotipo de la célula, en la actividad catalítica de una PK o un cambio en la interacción de una PK con una pareja de unión natural. En la técnica se conocen bien las técnicas para observar o detectar dichos efectos. El efecto se selecciona de un cambio o de una ausencia de cambio en un fenotipo celular, un cambio o ausencia de cambio en la actividad catalítica de dicha proteína cinasa o un cambio o ausencia de cambio en la interacción de dicha proteína cinasa con una pareja de unión natural en un aspecto final de esta invención.

"Fenotipo de la célula" se refiere al aspecto exterior de una célula o tejido o la función biológica de la célula o tejido. Los ejemplos, sin limitación de un fenotipo de la célula son tamaño celular, crecimiento celular, proliferación celular, diferenciación celular, supervivencia celular, apoptosis, y absorción y

170
~~172~~

uso de nutrientes. Dichas características fenotípicas se pueden medir mediante técnicas conocidas en la técnica.

5 "Pareja de unión natural" se refiere a un polipéptido que se une a una PK particular en una célula. Las parejas de unión naturales pueden tener una función en la propagación de una señal en un procedimiento de transducción de señales mediadas por PK. Un cambio en la interacción de la pareja de unión natural con la PK se puede poner de manifiesto como una mayor o menor concentración del complejo de PK/pareja de unión natural, y como resultado, en un cambio observable en la capacidad de la PK para mediar la transducción de señales.

10

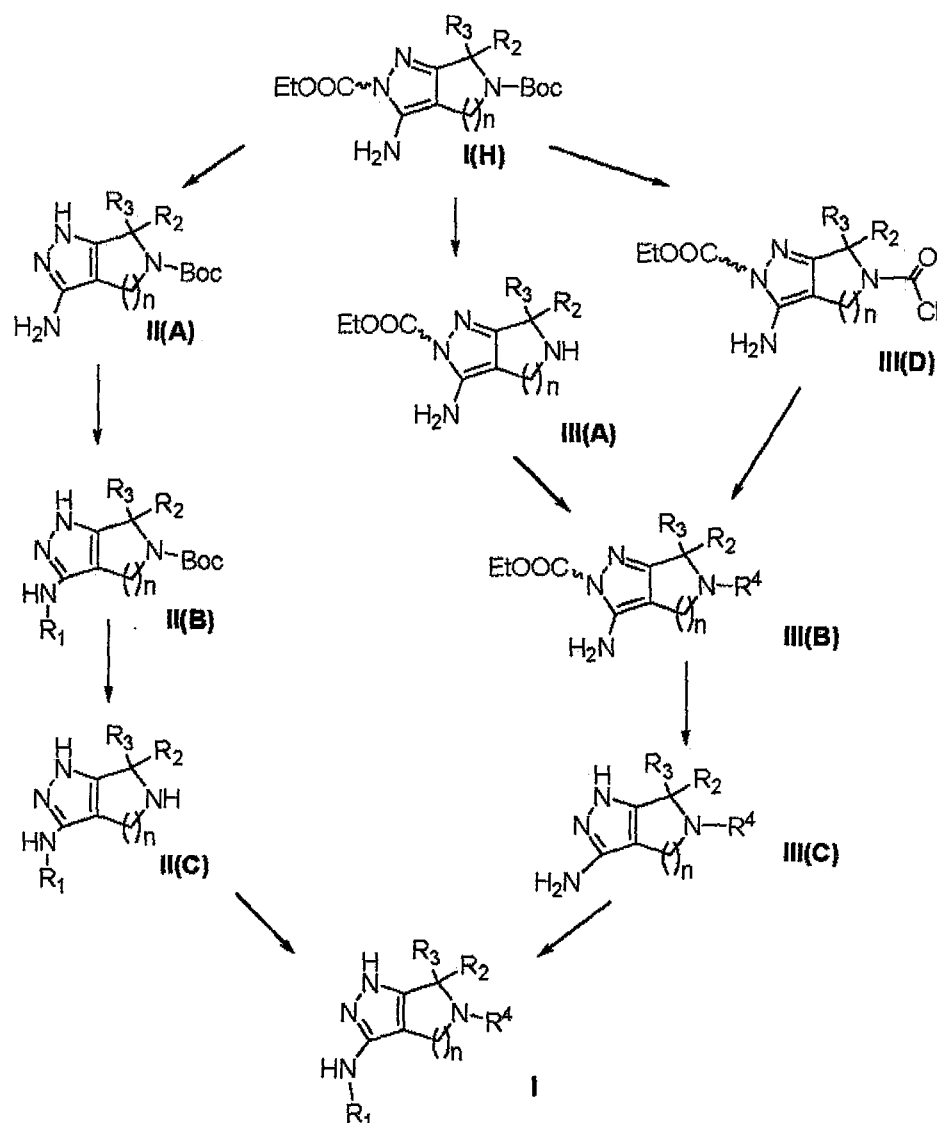
Descripción detallada

Los compuestos de fórmula I-VII se pueden preparar siguiendo las rutas sintéticas en el Esquema 1 y Esquema 2. En el Esquema 1 y Esquema 2 y las siguientes descripciones, "BOC", "Boc" o "boc" significa N-*tert*-butoxicarbonilo, DCM significa CH₂Cl₂, DIPEA (también conocido como base de Hunig) significa diisopropiletilamina, DMA significa N,N-dimetilacetamida, "DMF" significa dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, Et significa -CH₂CH₃, "MTBE" significa metil-*t*-butil-éter, NMP significa 1-metil-2-pirrolidinona, TEA significa trietilamina, TFA significa ácido trifluoroacético, THF significa tetrahidrofurano. Aunque los esquemas 1 y 2 y la descripción se refieren al compuesto I, los esquemas 1 y 2 y la descripción se aplican igualmente a los compuestos II, III, IV, V, VI y VII.

15

20

Esquema 2



El esquema 1 ilustra la síntesis del producto intermedio **I(H)** usado para hacer los compuestos de fórmula I. El grupo amino del aminoácido sustituido **I(A)** se alquila para dar el compuesto **I(B)**. Esto típicamente se puede hacer por tratamiento del compuesto **I(A)** con un agente alquilante en presencia de una base. Un reactivo de alquilación usado habitualmente es un doble enlace electrófilo activado. Unas condiciones de reacción típicas de alquilación de **I(A)**

173
~~175~~

con un resto de doble enlace electrófilo activado es tratar **I(A)** con el resto de doble enlace activado en presencia de una base fuerte. El posterior tratamiento acuoso da el compuesto **I(B)**. El grupo amino del compuesto **I(B)** después se protege con un grupo boc para dar el compuesto **I(C)**. Esto se puede hacer

5 típicamente por tratamiento del compuesto **I(B)** con el agente Boc en presencia de una base. Unas condiciones típicas son tratar el compuesto **I(B)** con (Boc)₂O en presencia de Me₄NOH en MeCN como un disolvente. El grupo ácido carboxílico del compuesto **I(C)** después se convierte en un éster de metilo del compuesto **I(D)**. Unas condiciones típicas para convertir el grupo

10 ácido carboxílico en el grupo éster de metilo es tratar **I(C)** con yoduro de metilo en DMF en presencia de una base. El compuesto **I(D)** después experimenta una condensación aldólica intramolecular para dar el compuesto **I(F)**. Esto típicamente se puede hacer por tratamiento del compuesto **I(D)** con una base fuerte en un disolvente aprótico. Unas condiciones típicas son tratar el

15 compuesto **I(D)** con t-BuOK en tolueno. El posterior tratamiento acuoso da el compuesto **I(F)**. El compuesto **I(F)** después experimenta una ciclación 2+3 con un resto hidrazina para formar el compuesto **I(G)**. Unas condiciones típicas de ciclación son calentar a reflujo el compuesto **I(F)** con hidrazina y ácido acético en EtOH. El nitrógeno del pirazol base libre del compuesto **I(G)** después se

20 acila para dar el compuesto **I(H)**. Unas condiciones típicas de acilación son el tratamiento del compuesto **I(G)** con carbonato de cloroetilo en THF.

Se pueden encontrar condiciones sintéticas más detalladas del esquema 1 en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2003/0171357 y publicación PCT WO 02/12242, cuyas descripciones se incorporan en el

25 presente documento por referencia.

17A
17B

El esquema 2 ilustra dos rutas por las cuales se pueden preparar los compuestos de fórmula I a partir del producto intermedio I(H). En la primera ruta del esquema 2, se escinde el grupo protector éster de etilo del nitrógeno del pirazol de I(H) para dar el compuesto II(A). Esta reacción se puede llevar a cabo típicamente tratando el sustrato I(H) con una base. Unas condiciones de reacción típicas son calentar a reflujo el sustrato I(H) en dioxano y DCM en presencia de 2-3 equivalentes de LiOH seguido de tratamiento acuoso. El compuesto II(A) experimenta una reacción nucleófila con un resto R¹ electrófilo para dar el compuesto II(B). Esta reacción nucleófila puede ser alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora y muchas otras reacciones que se pueden llevar a cabo para el grupo amino del pirazol del compuesto II(A). Unas condiciones de alquilación típicas para transformar II(A) en II(B) son hacer reaccionar II(A) con R¹-Cl en presencia de base en exceso, tal como DMA y TEA a una temperatura elevada de 80 - 140°C, y opcionalmente con radiación de microondas. El posterior tratamiento acuoso da el compuesto II(B). Después se elimina el grupo Boc del nitrógeno del pirrol del compuesto II(B) para dar el compuesto II(C). Esto se puede hacer típicamente por tratamiento de II(B) con un ácido fuerte. Unas condiciones típicas son tratar el compuesto II(B) con TFA:DCM 1:1 a temperatura ambiente durante dos horas. El posterior tratamiento acuoso da el compuesto II(C). Alternativamente, la transformación del compuesto II(A) en el compuesto II(C) se puede llevar a cabo en una sola etapa. La alquilación del compuesto II(A) y la eliminación del grupo protector boc del nitrógeno del pirrol se puede llevar a cabo en una reacción en un solo matraz. Unas condiciones de reacción típicas son mezclar el sustrato II(A) con el reactivo de alquilación R¹-Cl, DMA en exceso, un equivalente de HCl, en

175
~~178~~

dioxano a una temperatura elevada con radiación de microondas. El compuesto **II(C)** después experimenta una reacción nucleófila con un electrófilo R^4 para dar el compuesto **I**. La reacción nucleófila puede ser alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora y otras reacciones que se pueden llevar a cabo con una alquilamina secundaria. Una reacción de acilación del compuesto **II(C)** se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto **II(C)** con un resto de acilación R^4 . Unas condiciones de reacción de acilación típicas son hacer reaccionar **II(C)** con un resto isocianato R^4 en presencia de TEA a temperatura ambiente. El posterior tratamiento acuoso da el compuesto **I**.

10 En la segunda ruta del esquema 2, se elimina el grupo boc del nitrógeno del pirrol para dar el compuesto **III(A)**. Esto se puede llevar a cabo típicamente por tratamiento del compuesto **I(H)** con un ácido fuerte. Unas condiciones de reacción típicas son tratar el compuesto **I(H)** con HCl 4 N en dioxano y DCM. El posterior tratamiento acuoso da **III(A)**. El compuesto **III(A)** después puede
15 experimentar una reacción nucleófila con un electrófilo R^4 para el compuesto **III(B)**. Debido a que el grupo $-NH_2$ unido al pirazol en el compuesto **III(A)** es menos reactivo que el nitrógeno del pirrol de **III(A)**, la transformación de **III(A)** en **III(B)** se puede llevar a cabo sin proteger el grupo $-NH_2$ del pirazol del compuesto **III(A)**. La reacción nucleófila llevada a cabo para esta
20 transformación puede ser una alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora. Se prefieren condiciones de reacción relativamente suaves para lograr la selectividad de la reacción. Una reacción de acilación de **III(A)** para dar **III(B)** se lleva a cabo por tratamiento del compuesto **III(A)** con un agente de acilación en presencia de una base. Unas condiciones de reacción típicas son
25 mezclar el compuesto **III(A)** con exceso de base, tal como DIPEA en DCM y

176
~~179~~

añadir la solución resultante a un isocianato a 0°C. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante aproximadamente dos horas para que se complete la reacción. El posterior tratamiento acuoso da el compuesto III(B).

La acilación selectiva del nitrógeno del pirrol en presencia del -NH₂ sin
5 proteger unido al pirazol, para obtener el compuesto III(B) también se puede
hacer a partir del compuesto I(H), por el producto intermedio de III(D). El
nitrógeno del pirrol de I(H) se desprotege y se acila adicionalmente para dar el
compuesto III(D). Esto se puede hacer por tratamiento del compuesto I(H) con
un ácido fuerte, reduciendo la mezcla de reacción a un residuo y después
10 haciendo reaccionar el residuo con un agente de acilación. Unas condiciones
de reacción típicas son tratar el compuesto I(H) con HCl 4 N en dioxano a
temperatura ambiente, durante dos horas y posteriormente separar todos los
disolventes. El residuo se disuelve y se basifica con una base tal como DIPEA.
Después, la solución resultante se añade a trifosgeno a 0°C. La mezcla de
15 reacción se deja agitar a 0°C durante 1 hora. El posterior tratamiento acuoso da
el compuesto III(D). El compuesto III(D) bruto después reacciona con un
nucleófilo para dar el compuesto III(B). Unas condiciones de reacción típicas
son mezclar el compuesto III(D) con un resto amina nucleófilo R⁴ en presencia
de una amina no nucleófila en DCM a temperatura ambiente. La mezcla de
20 reacción se mantiene a temperatura ambiente durante aproximadamente 2
horas. El posterior tratamiento acuoso da el compuesto III(B).

Se elimina el grupo protector éster de etilo en el nitrógeno del pirazol del
compuesto III(B) para dar el compuesto base libre III(C). Esto se puede hacer
típicamente tratando el compuesto III(B) con una base. Unas condiciones de
25 reacción típicas son calentar a reflujo el compuesto III(B) en dioxano y DCM en

177
~~180~~

presencia de 2-3 equivalentes de LiOH. El posterior tratamiento acuoso da el compuesto III(C). El compuesto III(C) después experimenta una reacción nucleófila con un resto electrófilo R^1 . La reacción nucleófila puede ser una alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora o una de muchas otras reacciones que se llevan a cabo en un grupo funcional amina. Unas condiciones de reacción de alquilación típicas son tratar el compuesto III(C) con un agente de alquilación tal como R^1 -Cl, en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DMA, en un disolvente tal como NMP, después la mezcla de reacción se calienta con radiación de microondas a 140°C durante cuatro horas. El posterior tratamiento acuoso y purificación da el compuesto de fórmula I.

Salvo que se indique lo contrario, todas las referencias en el presente documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos, y a solvatos, hidratos y complejos de las sales de los mismos, incluidos polimorfos, estereoisómeros, y versiones de los mismos marcados con isótopos.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y de base (incluidas disales). Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenazato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-

178
~~181~~

fosfato/dihidrógeno-fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención se puede preparar fácilmente mezclando entre sí soluciones del compuesto y del ácido o base deseados, según convenga. La sal puede precipitar de la solución y se puede recoger por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención puede existir en forma tanto no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej. D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

179
182

También están incluidos en el alcance de la invención los complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped, en los que a diferencia de los solvatos mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También

5 están incluidos complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase *J. Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto 1975), cuya

10 descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

También están dentro del alcance de la invención polimorfos, profármacos e isómeros (incluidos isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) de los compuestos de la invención.

15 Los derivados de compuestos de la invención pueden tener poca o no tener actividad farmacológica por sí mismos, pero cuando se administran a un paciente se pueden convertir en los compuestos de la invención, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se llaman "profármacos". Se puede encontrar más información acerca del uso de profármacos en "Pro-drugs as

20 Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden producir, por

25 ejemplo, sustituyendo los grupos funcionales adecuados presentes en los

compuestos de la invención con determinados restos que conocen los expertos en la materia como "pro-restos", como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

5 Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alquilo (C₁-C₈);

10 (ii) cuando el compuesto contiene un grupo funcional alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alcaniloxi(C₁-C₆)-metilo; y

(iii) cuando el compuesto contiene un grupo funcional amina primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR en el que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, sustitución de uno o ambos hidrógenos por alcanilo (C₁-C₁₀).

15 Otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias mencionadas.

Finalmente, algunos compuestos de la invención pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de la invención.

20 Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede
25 haber isomería tautómera ("tautomería"). Un solo compuesto puede presentar

184
184

más de un tipo de isomería.

Están incluidos en el alcance de la invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos que presentan más de un tipo de isomería, y

5 mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas las sales de adición de ácido o de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar por técnicas convencionales que conocen los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y

10 cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para preparar/aislar enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

15 Alternativamente, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o en el caso de que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla de diastereoisómeros resultante se puede separar por cromatografía y/o

20 cristalización fraccionada y convertir uno o ambos diastereoisómeros en el o los correspondientes enantiómeros puros, por medios que conoce bien el experto en la materia.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener enriquecidos en un enantiómero usando cromatografía,

25 típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste

188
~~185~~

en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato da la mezcla enriquecida.

- 5 Los conglomerados estereoisómeros se pueden separar por técnicas convencionales que conocen los expertos en la materia; véase, por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" de E.L. Eliel (Wiley, New York de 1994), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.
- 10 La invención también incluye compuestos de la invención marcados con isótopos, en los que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para incluir en los
- 15 compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro tales como ^{36}Cl , de flúor tales como ^{18}F , de yodo tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo tales como ^{32}P , y de azufre tales como ^{35}S . Algunos compuestos de la invención marcados con
- 20 isótopos, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución tisular de fármaco y/o tejido. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H , y carbono 14, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios para su detección. La sustitución por isótopos pesados tales como deuterio, ^2H , puede
- 25 proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor

183
~~186~~

estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto en algunas circunstancias pueden preferirse. La sustitución por isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

Los compuestos de la invención marcados con isótopos en general se pueden preparar por técnicas convencionales que conocen los expertos en la materia, o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos adecuado en lugar del reactivo no marcado que se usaría de lo contrario.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede tener sustitución isotópica, p. ej., D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención dirigidos al uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, o mezclas de los mismos. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por atomización o secado por evaporación. Para este propósito se puede usar el secado con microondas o con radiofrecuencia.

Los compuestos se pueden administrar solos o combinados con uno o más de otros compuestos de la invención, o combinados con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación asociados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del o los compuestos de

la invención. La elección del excipiente en gran medida dependerá de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de
5 compuestos de la invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company de 1995), cuya descripción se incorpora en el presente documento
10 por referencia en su totalidad.

Administración oral

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o se puede usar la administración bucal o sublingual
15 por la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos o polvos, pastillas (incluidas las rellenas de líquidos),
20 chicles, multi y nanoparticulados, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluidas mucoadhesivas), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol,
25 polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más

185

~~188~~

agentes de emulsión y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos en general contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón-glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

En general se usan aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato seco por

186
~~189~~

pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes
5 tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos típicamente están en cantidades de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes típicamente de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos en general también contienen lubricantes tales como
10 estearato magnésico, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil-fumarato de sodio y mezclas de estearato magnésico con laurilsulfato sódico. Los lubricantes en general están presentes en cantidades de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes,
15 agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos de ejemplo contienen hasta aproximadamente 80% en peso del fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente
20 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de los comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas
25 de los comprimidos alternativamente se pueden granular en húmedo, seco o

187
190

fundido, congelar en fundido o extruir antes de formar el comprimido. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; o puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se discute con detalle en
5 "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular
10 para la liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Se pueden encontrar detalles de otras
15 tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y osmóticas y partículas recubiertas, en Verma y col., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). El uso del chicle para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Las descripciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por
20 referencia en su totalidad.

Administración parenteral

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la intravenosa,
25 intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal,

intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

5 Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente en forma de una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

10 La preparación de las formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar que conocen bien los expertos en la materia.

15 La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

20 Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para administrar como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones
25 incluyen los stent recubiertos de fármaco y microesferas de PGLA.

189
142

Administración tópica

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica en la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos pulverulentos, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración; véase por ejemplo, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (p. ej. Powderject™, Bioject™, etc.). Las descripciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

20 Administración inhalada/intranasal

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una mezcla de componentes en partículas, por ejemplo, mezcla con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina), a partir de un inhalador de polvo seco o como un

140
493

pulverizador de aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin usar un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo chitosán o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del o de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o extensión de la liberación del principio activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación de suspensión o polvo seco, el fármaco se microniza a un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto se puede lograr por cualquier procedimiento de molienda adecuado, tal como molienda por chorro espiral, molienda por chorro en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización con alta presión o secado por atomización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), los blísteres y los cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros

excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina, puede contener de 1 μg a 200 mg del compuesto de la invención por actuación, y el volumen de la actuación puede variar de 1 μl a 100 μl . Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir aromas adecuados, tales como mentol o levomentol, o edulcorantes tales como la sacarina o sacarina sódica, a estas formulaciones de la invención dirigidas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada, usando por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención, típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "soplo" que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria total se pueden administrar en una sola dosis, o lo que es más habitual, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Administración rectal/intravaginal

192
~~185~~

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorio, pero se pueden usar distintas alternativas según sea adecuado.

- 5 Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Administración ocular

- 10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (p. ej., esponjas de geles
- 15 absorbibles, colágeno) y no biodegradable (p. ej., silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como un poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero
- 20 heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar por iontoforesis.

- Las formulaciones para administración ocular/aural se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de
- 25 liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada,

193
~~196~~

controlada, dirigida o programada.

Otras tecnologías

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados de la misma adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad, para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados.

En general, se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina son, por ejemplo, útiles para la mayor parte de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa para la complejación directa con el fármaco, se puede usar ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Para estos propósitos se usan más habitualmente las alfa, beta y gamma ciclodextrinas, de las cuales se pueden encontrar ejemplos en las publicaciones PCT nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Dosificación

La cantidad de compuesto activo administrado dependerá del sujeto que se está tratando, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que lo prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz típicamente está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente

194
197

- 35 mg/kg/día, en una dosis o en dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferiblemente aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación
- 5 por debajo del límite inferior del intervalo mencionado, mientras que en otros casos se pueden usar dosis todavía mayores sin producir un efecto secundario perjudicial, y típicamente dichas dosis mayores se dividen en varias dosis menores para administrar a lo largo del día.

Kit de partes

- 10 En la medida en que puede ser conveniente administrar una combinación de los compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que se pueden combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un
- 15 compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por lo tanto, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, una de las cuales al menos contiene un compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida o
- 20 paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

- El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas con diferentes intervalos de
- 25 dosificación, o para valorar entre sí las composiciones separadas. Para ayudar

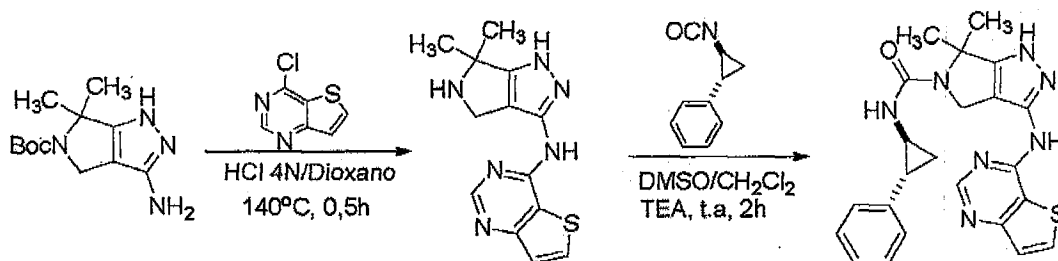
al cumplimiento, el kit típicamente incluye directrices para la administración y se puede proporcionar con un recordatorio.

Ejemplos

- En los siguientes ejemplos y preparaciones, "BOC", "Boc" o "boc" significa N-terc-butoxicarbonilo, DCM significa CH_2Cl_2 , DIPEA o DIEA significa diisopropiletilamina, DMA significa N,N-dimetilacetamida, "DMF" significa dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "DPPP" significa 1,3-bis(difenilfosfino)propano, "HOAc" significa ácido acético, "IPA" significa alcohol de isopropilo. "MTBE" significa metil-t-butil-éter, "NMP" significa 1-metil-2-pirrolidinona, TEA significa trietilamina, TFA significa ácido trifluoroacético.

Ejemplos específicos:

Ejemplo 1: 6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-3-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.



- Preparación del compuesto 1a: N-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina.**

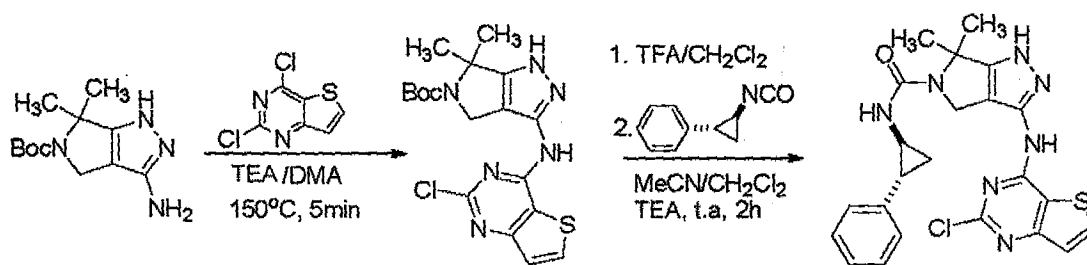
A una solución agitada de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo (0,62bg, 2,46 mmol) en DMA (3 ml) se añadió 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (0,44bg, 1,05 eq) y solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,65 ml, 1,05 eq). La mezcla resultante se calentó a 140°C durante 0,5 h en un reactor de microondas. Se enfrió a temperatura ambiente y

196
~~199~~

precipitó el compuesto **1a**. El filtrado y lavado con CH_2Cl_2 proporcionó el compuesto **1a** en forma de un sólido amarillo (0,48 g, 68% de rendimiento). El compuesto **1a** se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. CL-EM (API-ES, $\text{M}+\text{H}^+$): 287,0.

- 5 A una mezcla agitada del compuesto **1a** (0,12 g, 0,42 mmol) y TEA (0,117 ml, 2 eq) en DMSO (1 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió isocianato de trans-2-fenilciclopropilo (0,068 ml, 1,1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **1** del título en forma de un sólido blanco
- 10 (0,019 g, 10%). RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,06 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,68 (d, $J=4,04$ Hz, 6H), 1,98 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 3H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 7,34 (d, $J=5,56$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=5,31$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS} \cdot 0,3\text{HOAc} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

- Ejemplo 2: 3-[(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.
- 15



- Preparación del compuesto **2a**: 3-[(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo.
- 20

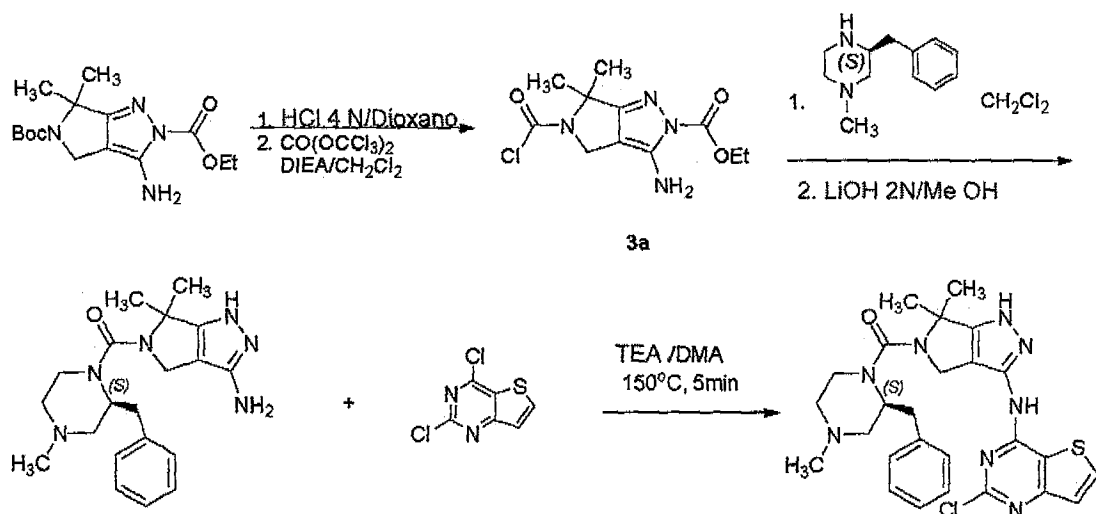
A una solución agitada de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

197
200

c]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 9,5 mmol) en DMA (10 ml) se añadió 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (2,05 g, 1,05 eq) y trietilamina (2,64 ml, 2 eq). La mezcla resultante se calentó a 150°C durante 5 minutos en un reactor de microondas. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se lavó con cloruro de metileno. El compuesto **2a** (2,71 g, 68%) se obtuvo en forma de un sólido marrón y se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. CL-EM (API-ES, M+H⁺): 421.

A una mezcla agitada del compuesto **2a** (0,102 g, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), se añadió TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío, se añadió una solución de TEA (135 µl, 4 eq) en MeCN (1 ml) CH₂Cl₂ (1 ml) seguido de isocianato de trans-2-fenilciclopropilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **2** en forma de un sólido blanco (0,021 g, 18%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04 - 1,12 (m, 2H), 1,69 (d, J=3,28 Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,67 - 2,73 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,01 - 7,06 (m, 3H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 7,25 (d, J=5,31 Hz, 1H), 8,05 (d, J=4,55 Hz, 1H). Anal. (C₂₃H₂₂N₇OSeI.0,4HOAc.0,4H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Ejemplo 3: N-(5-[[[(2S)-2-bencil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3-il]-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

198
201

Preparación de 3a: 3-amino-5-(clorocarbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-5 c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

A una mezcla agitada de 3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo y 2-etilo (5,65g, 17,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío, se disolvió una parte del residuo (1,53 g, 5,15 mmol) en una solución de DIPEA (3,6 ml, 4 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml). La solución resultante se añadió lentamente a una solución de trifosgeno (628 mg, 0,41 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró y se evaporó a vacío para dar un residuo, el compuesto **3a**. El compuesto **3a** se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de 3b: 5-[[[(2S)-2-bencil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina

Una parte del residuo anterior (525 mg) se añadió a una solución de (3S)-3-bencil-1-metilpiperazina (552 mg, 1,5 eq) en CH_2Cl_2 (4 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 h. La mezcla resultante después se enfrió a temperatura ambiente y se separó el disolvente a vacío. Al residuo se añadió

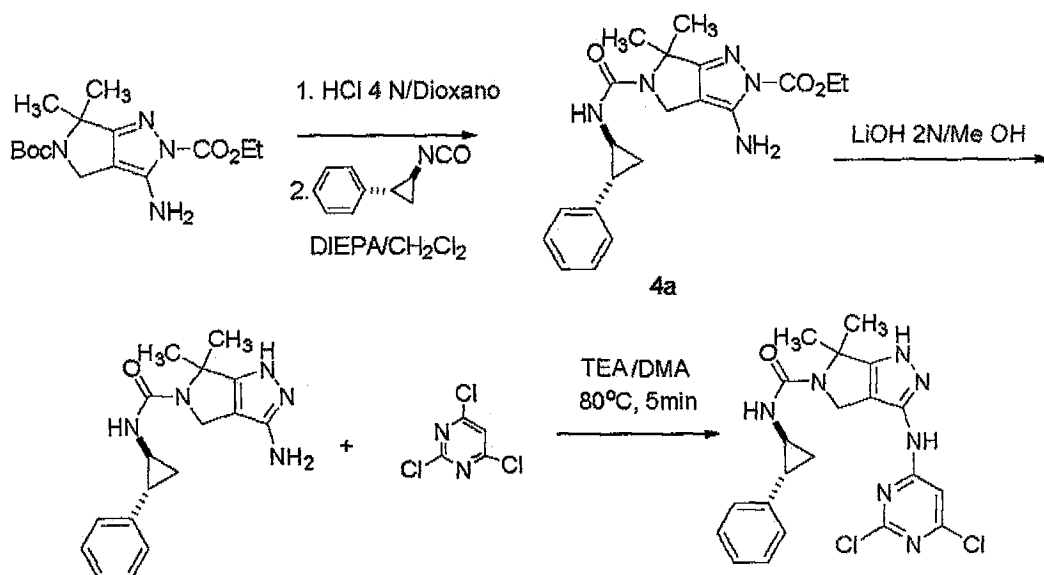
5 LiOH 2 N (3 ml) y metanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **3b** en forma de un sólido blanco (150 mg). A una solución agitada del compuesto **3b** (0,15, 0,41 mmol) en NMP (1 ml) se añadió 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (0,084 g, 1 eq) y trietilamina (0,11 ml, 2 eq). La

10 mezcla resultante se calentó a 140°C durante 5 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **3** en forma de un sólido blanco (0,014 g, 15%). RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,58 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,78 (dd, $J=13,26$, 8,21Hz, 1H), 2,99 (dd, $J=13,52$, 6,44Hz, 1H), 3,15 (s, 1H),

15 3,35 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,28 (d, $J=11,12$, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,99 (t, $J=7,01$, 1H), 7,08 (t, $J=7,58$ Hz, 2H) 7,10 - 7,13 (m, 2H) 7,27 (d, $J=5,31$ Hz, 1H) 8,07 (d, $J=5,31$ Hz, 1H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}\cdot 0,5\text{HOAc}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Ejemplo 4: 3-[(2,6-dicloropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilociclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida

20



Preparación del compuesto 4a: 3-amino-6,6-dimetil-5-([trans-2-fenilciclopropil]amino)carbonil)-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

- 5 A una mezcla agitada de 3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo y 2-etilo (5,65 g, 17,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (30 ml). Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío, una parte del residuo (3,45 g, 11,6 mmol) se disolvió en DIPEA (8,1 ml, 4 eq) en CH₂Cl₂ (50 ml). A la solución resultante se
- 10 añadió lentamente isocianato de trans-2-fenilciclopropilo a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se calentó y agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con
- 15 EtOAc/hexano al 60-80% proporcionó el compuesto **4a** en forma de un sólido blanco (4,24 g, 95%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03 - 1,16 (m, 2H) 1,60 (d, J=3,79

200
201
~~204~~

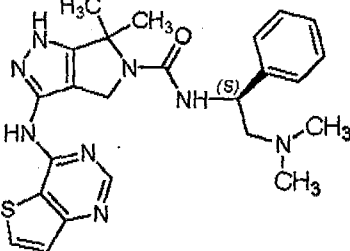
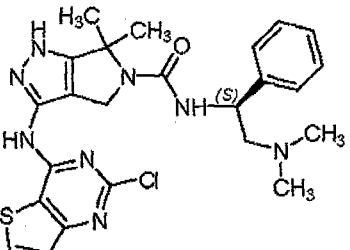
Hz, 6H) 1,98 (s, 1H) 2,71 (s, 1H) 4,12 (s, 1H) 7,01 - 7,10 (m, 3H) 7,13 - 7,21 (m, 2H)

Preparación del compuesto 4b: 3-amino-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida

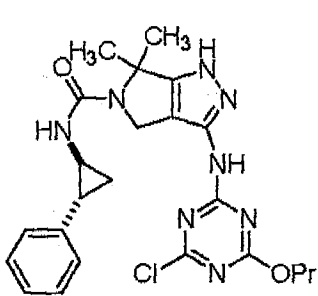
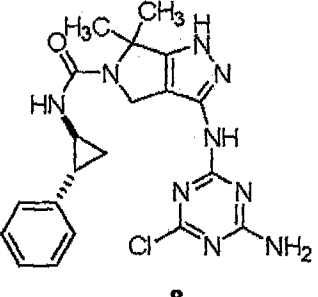
5 A una solución agitada de 3-amino-6,6-dimetil-5-([trans-2-fenilciclopropil]amino)carbonil)-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo (613 mg, 1,60 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió LiOH 2 N (1ml, 1,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de
10 NaHCO₃, se secó y se concentró para dar el compuesto **4b** en forma de un sólido blanco (0,42 g, 79%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,16 (m, 2H) 1,60 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,98 (s, 1H) 2,71 (s, 1H) 4,12 (s, 2H) 7,01 - 7,10 (m, 3H) 7,13 - 7,21 (m, 2H).

 A una solución agitada del compuesto **4b** (0,10 g, 0,32 mmol) en DMA
15 (0,5 ml) se añadió 2,4,6-tricloropirimidina (0,041 ml, 1,1 eq) y trietilamina (0,089 ml, 2 eq). La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 80°C durante 5 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **4** en forma de un sólido blanco (0,025 g). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,05 - 1,11 (m, 2H), 1,66 (d, J=3,54 Hz, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,68 - 2,72 (m, 1H), 4,42 (b, 2H), 7,05 (d, J=7,83 Hz, 4H),
20 7,15 (t, J=7,58 Hz, 2H). Anal. (C₂₁H₂₁N₇OCl₂·0,4HOAc·0,2H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

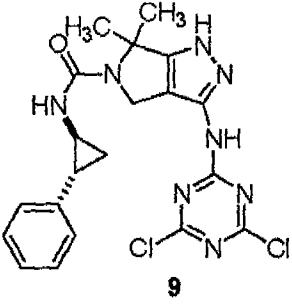
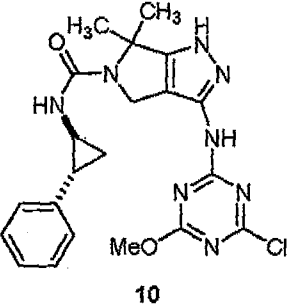
202
205

Estructura y Ejemplo nº	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 5	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-3-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,63 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,54 (dd, J=12,63, 4,55 Hz, 1H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 4,45 - 4,70 (m, 2H), 4,94 - 5,08 (m, 1H), 7,09 - 7,41 (m, 6H), 7,95 - 8,09 (m, 1H), 8,59 (s, 1H). Anal. (C₂₄H₂₈N₈OS.0,75HOAc) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 1. Se usó [(2S)-2-isocianato-2-fenilo etil]dimetilamina en lugar de isocianato de trans-2-fenilciclopilo.
 6	3-[(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,62 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,79 - 2,89 (m, 1H), 4,69 - 4,73 (m, 1H), 4,80 - 4,85 (m, 1H), 4,93 (dd, J=10,2, 4,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,38 (m, 6H), 8,05 (d, J=5,31Hz, 1H). Anal. (C₂₄H₂₇N₈OSCl.1,0 HOAc.0,6H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 2. Se usó [(2S)-2-isocianato-2-feniletil]dimetilamina en lugar de isocianato de trans-2-fenilciclopilo 2.

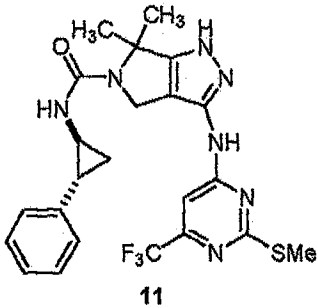
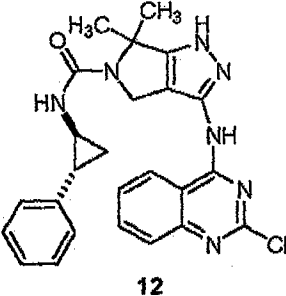
203
~~206~~

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 7	3-[(4-cloro-6-propoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ^1H (CD_3OD) δ: 0,94 (t, $J=7,33$ Hz, 3H) 1,02 - 1,13 (m, 2H) 1,65 (d, $J=3,54$ Hz, 6H) 1,68 - 1,77 (m, 2H) 1,90 - 2,00 (m, 1H) 2,65 - 2,73 (m, 1H) 4,27 (t, $J=6,19$ Hz, 2H) 4,39 (d, $J=23,75$ Hz, 2H) 6,99 - 7,08 (m, 3H) 7,10 - 7,19 (m, 2H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2\text{Cl} \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 4. Se usó 2,4-dicloro-6-propoxi-1,3,5-triazina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina y la mezcla de reacción se calentó a 120°C.
 8	3-[(4-amino-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ^1H (CD_3OD) δ: 1,02 - 1,16 (m, 2H) 1,58 - 1,69 (m, 4H) 1,88 (d, $J=4,04$ Hz, 2H) 1,91 - 2,01 (m, 1H) 2,63 - 2,75 (m, 1H) 4,12 (d, 1H) 4,36 (b, 1H) 6,98 - 7,09 (m, 3H) 7,10 - 7,20 (m, 2H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_9\text{OCl} \cdot 0,3\text{HOAc} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. Procedimiento del ejemplo 4. Se usó 2,4-dicloro-6-amino-1,3,5-triazina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina y la mezcla de reacción se calentó a 120°C.

204
207

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 9	3-[(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,14 (m, 2H) 1,66 (d, J=3,54 Hz, 6H) 1,91 - 1,99 (m, 1H) 2,65 - 2,74 (m, 1H) 4,44 (s, 2H) 7,00 - 7,08 (m, 3H) 7,10 - 7,18 (m, 2H). Anal. (C₂₀H₂₀N₈OC₂Cl₂·0,1HOAc·0,4H₂O)C, H, N. Procedimiento del ejemplo 4. Se usó 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.
 10	3-[(4-cloro-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,16 (m, 2H) 1,66 (d, J=3,54 Hz, 6H) 1,92 - 1,99 (m, 1H) 2,70 (b, 1H) 3,92 (s, 3H) 4,38 (d, J=33,85 Hz, 2H) 6,99 - 7,09 (m, 3H) 7,11 - 7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₁H₂₃N₈O₂Cl·0,1HOAc·0,3H₂O) C, H, N. Procedimiento del ejemplo 4. Se usó 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

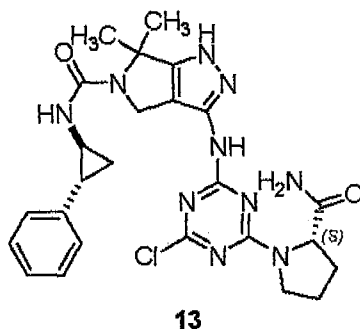
205
208

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 11	6,6-dimetil-3-[[2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 - 1,09 (m, 1H) 1,14 - 1,21 (m, 1H) 1,63 (d, J=1,52 Hz, 6H) 1,87 - 1,94 (m, 1H) 2,69 - 2,79 (m, 1H) 3,32 (s, 3H) 4,34 (s, 2H) 6,12 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 7,07 - 7,17 (m, 3H) 7,24 (t, J=7,58 Hz, 2H) 10,52 (s, 1H). Anal. (C₂₃H₂₄N₇OSF₃·0,6H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 4. Se usó 4-cloro-2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina mientras que la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 10 min en un reactor de microondas.
 12	3-[(2-cloroquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04 - 1,15 (m, 2H) 1,70 (d, J=3,28 Hz, 6H) 1,92 - 2,00 (m, 1H) 2,67 - 2,77 (m, 1H) 4,56 (s, 2H) 6,08 (s, 1H) 7,00 - 7,09 (m, 3H) 7,10 - 7,19 (m, 2H) 7,54 (t, J=7,45 Hz, 1H) 7,64 (d, J=8,34 Hz, 1H) 7,79 (t, J=7,33 Hz, 1H) 8,26 (d, J=8,08 Hz, 1H). Anal. (C₂₅H₂₄N₇OCl·0,2HOAc·0,5H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 4. Se usó 2,4-dicloroquinazolina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina mientras que la mezcla de reacción se agitó a 160°C durante 10 min en un reactor de microondas.

Ejemplo 13: 3-({4-[(2S)-2-(aminocarbonil)pirrolidin-1-il]-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il}amino)-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-

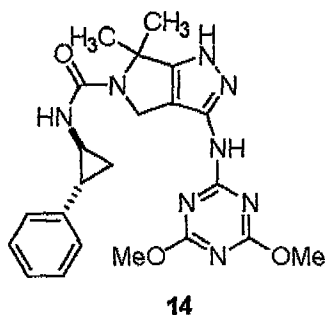
206
209

dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida



A una mezcla agitada del Compuesto **9** (0,039 g, 0,085 mmol) y DIEPA (0,030 ml, 2 eq) en THF (1 ml) se añadió L-prolinamida (9,7 mg, 1 eq). La
5 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **13** en forma de un sólido blanco (23 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01 -1,16 (m, 2H) 1,57 -1,71 (m, 6H) 1,88 - 2,09 (m, 4H) 2,12 - 2,35 (m, 1H) 2,65 - 2,76 (m, 1H) 3,50 - 3,78 (m, 2H) 4,27 - 4,53 (m, 3H) 6,99 - 7,08 (m, 3H) 7,10 - 7,19 (m, 2H). Anal.
10 (C₂₅H₂₉N₁₀O₂Cl.0,4HOAc.1,3H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

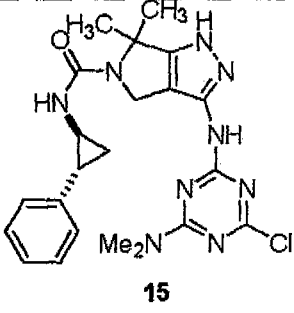
Ejemplo 14: 3-[(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida



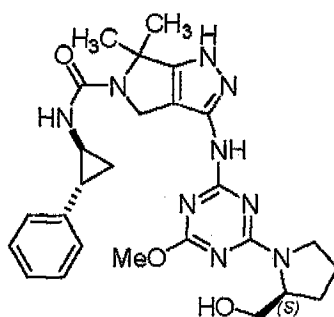
15 A una solución agitada del compuesto **4b** (0,150 g, 0,48 mmol) en DMA (1 ml) se añadió 2,4,6-triclorotriazeno (98 mg, 1,1 eq) y DIPEA (0,168 ml, 2 eq).

207
210

La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1h. A la mezcla de reacción se añadió NaOMe al 25% en metanol (0,549 ml, 5 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **14** en forma de un sólido blanco (45 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,14 (m, 2H) 1,65 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,91 - 1,99 (m, 1H) 2,64 - 2,72 (m, 1H) 3,89 (s, 6H) 4,32 (s, 2H) 6,99 - 7,08 (m, 3H) 7,09 - 7,18 (m, 2H). Anal. (C₂₂H₂₆N₈O₃·0,2HOAc·0,6H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Estructura y Ejemplo nº	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 15	3-[[4-cloro-6-(dimetilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,15 (m, 2H) 1,64 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,91 - 1,98 (m, 1H) 2,65 - 2,74 (m, 1H) 3,07 (s, 6H) 4,33 (s, 2H) 7,00 - 7,09 (m, 3H) 7,10 - 7,18 (m, 2H). Anal. (C₂₂H₂₆N₉OCl·0,2HOAc·0,1H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 14, Se usó DMA en lugar de NaOMe.

Ejemplo 16: 3-({4-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}amino)-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida

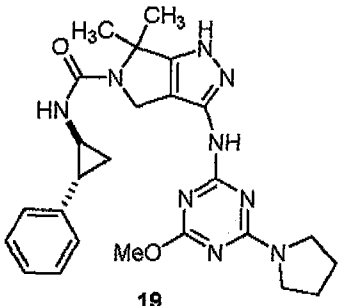
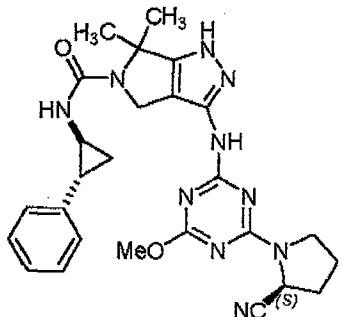


16

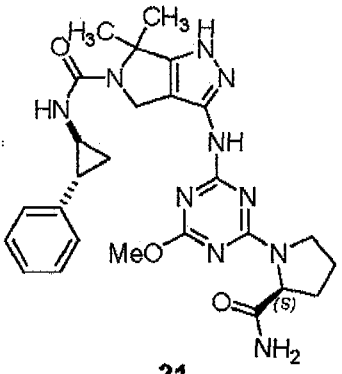
A una solución agitada del compuesto **4b** (0,152 g, 0,488 mmol) en DMA (2 ml) se añadió 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (92 mg, 1,05 eq) y DIPEA (0,170 ml, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió pirrolidin-2-ilmetanol (0,072 ml, 1,5 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **16** en forma de un sólido blanco (64,9 mg). RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,02 - 1,14 (m, 2H) 1,63 (d, $J=3,54$ Hz, 6H) 1,84 (b, 1H) 1,90 - 2,00 (m, 4H) 2,66 - 2,74 (m, 1H) 3,48 - 3,71 (m, 4H) 3,84 (s, 3H) 4,10 - 4,22 (m, 1H) 4,28 (s, 2H) 7,00 - 7,08 (m, 3H) 7,11 - 7,18 (m, 2H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_3 \cdot 0,1\text{HOAc} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

18

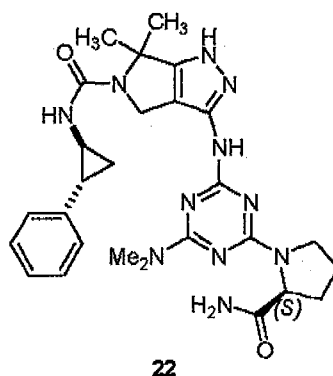
210
214

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 19	3-[(4-metoxi-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03 - 1,14 (m, 2H) 1,64 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,88 - 2,00 (m, 5H) 2,65 - 2,74 (m, 1H) 3,43 - 3,56 (m, 4H) 3,84 (s, 3H) 4,28 (s, 2H) 6,99 - 7,10 (m, 3H) 7,10 - 7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₅H₃₁N₉O₂·0,2HOAc·0,6H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 16. Se usó pirrolidina en lugar de pirrolidin-2-ilmetanol.
 20	3-[(4-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,15 (m, 2H) 1,64 (d, J=3,54Hz, 6H) 1,91 - 2,01 (m, 1H) 2,01 - 2,14 (m, 2H) 2,21 -2,80 (m, 2H) 2,65 - 2,73 (m, 1H) 3,46 - 3,57 (m, 1H) 3,62 - 3,72 (m, 1H) 3,89 (d, J=13,39 Hz, 3H) 4,30 (s, 2H) 4,87(t, J=5,18Hz, 1H) 7,00 - 7,08 (m, 3H) 7,11 -7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₆H₃₀N₁₀O₂·0,3HOAc·0,1H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 16. Se usó (2S)-pirrolidina-2-carbonitrilo en lugar de pirrolidin-2-ilmetanol.

211
X5

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 21	3-({4-[(2S)-2-(amino carbonil) pirrolidin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}amino)-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilo ciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) 5: 1,02 - 1,16 (m, 2H) 1,63 (s, 6H) 1,90 - 2,08 (m, 4H) 2,25 (s, 1H) 2,71 (s, 1H) 3,56 - 3,75 (m, 2H) 3,84 (d, J=21,73Hz, 3H) 4,21 - 4,37 (m, 2H) 4,44 (d, J=9,09 Hz, 1H) 7,00 - 7,08 (m, 3H) 7,10 - 7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₆H₃₂N₁₀O₃·0,2HOAc·0,9H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 16 usando L-prolinamida (2 eq) en lugar de pirrolidin-2-ilmetanol.

Ejemplo 22: 3-{[4-[(2S)-2-(aminocarbonil)pirrolidin-1-il]-6-(dimetilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-6,6-dimetil-N-[(trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.

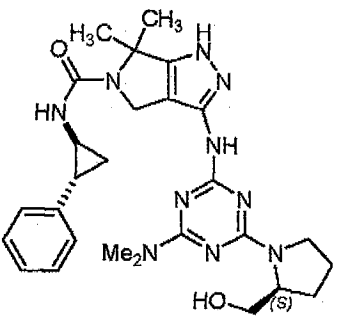


5

A una solución agitada del compuesto **4b** (0,103 g, 0,33 mmol) en DMA (1 ml) se añadió 2,4,6-tricloropirimidina (55 mg, 0,9 eq) y DIPEA (0,115 ml, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la

212
218

- mezcla de reacción se añadió L-prolinamida (34 mg, 0,9 eq). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió dimetilamina 2 N (0,330ml, 2 eq) en la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **22** en forma de un sólido blanco (74,8 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04 - 1,17 (m, 2H) 1,62 (d, J=3,28 Hz, 6H) 1,92 (m, 4H) 2,22 (s, 1H) 2,67 - 2,76 (m, 1H) 3,03 (d, 6H) 3,55 - 3,75 (m, 2H) 4,21 (d, J=14,15 Hz, 2H) 4,35 - 4,43 (m, 1H) 7,01 - 7,09 (m, 3H) 7,11 - 7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₇H₃₅N₁₁O₂·0,3HOAc·1,0H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

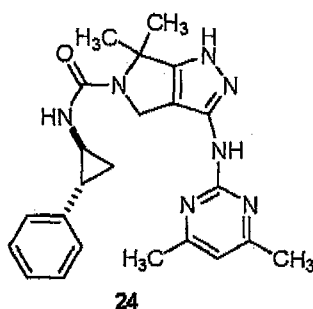
Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 23	3-[(4-(dimetilamino)-6-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,16 (m, 2H) 1,62 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,91 - 2,02 (m, 4H) 2,63 - 2,74 (m, 1H) 3,04 (s, 6H) 3,43 - 3,68 (m, 4H) 4,12 - 4,31 (m, 4H) 7,01 - 7,09 (m, 3H) 7,11 - 7,20 (m, 2H). Anal. (C₂₇H₃₆N₁₀O₂·0,2HOAc·0,8H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 22 usando (2S)-pirrolidin-2-ilmetanol en lugar de L-prolinamida

10

Ejemplo 24: 3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[(trans-2-fenilo ciclo propil] 4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida

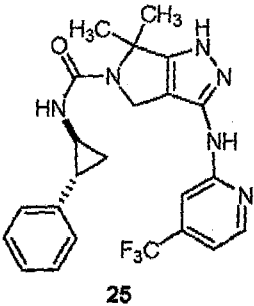
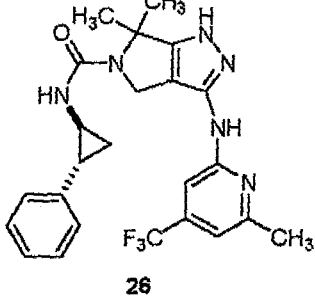
213
~~217~~

108

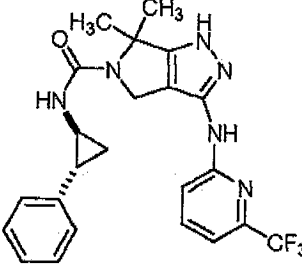
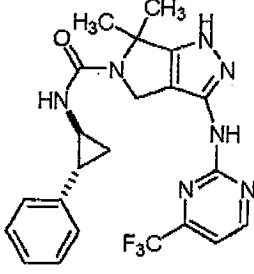


Un tubo resellable se cargó con el compuesto **4b** (0,115 g, 0,30 mmol), 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina (0,043 g, 1 eq), Pd(OAc)₂ (1,3 mg, 0,02 eq), DPPP (5,0 mg, 0,04 eq), CsCO₃ (137 mg, 1,4 eq) y DME (1 ml). El tubo se tapó y se sometió con cuidado a tres ciclos de evacuación y relleno con N₂. La mezcla resultante se agitó a 150°C durante 10 minutos en un reactor de microondas y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **24** en forma de un sólido blanco (12 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03 - 1,14 (m, 2H) 1,65 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,92 - 2,00 (m, 1H) 2,30 (s, 6H) 2,68 - 2,75 (m, 1H) 4,33 (s, 2H) 6,58 (s, 1H) 7,00 - 7,09 (m, 3H) 7,11 - 7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₃H₂₇N₇O.0,3HOAc.0,3H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

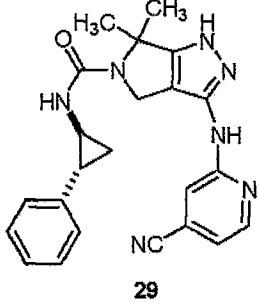
214
~~210~~

Estructura y Ejemplo nº	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 25	3-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01 - 1,17 (m, 2H) 1,65 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,93 - 2,01 (m, 1H) 2,64 - 2,74 (m, 1H) 4,35 (s, H) 6,90 (d, J=5,31Hz, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,00 - 7,09 (m, H) 7,10 - 7,18 (m, 2H) 8,32 (d, J=5,31Hz, 1H). Anal. (C₂₃H₂₃N₆OF₃·0,1HOAc·0,4H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 24. Se usó 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en lugar de DPPP y 2-cloro-4-trifluorometil-piridina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina
 26	3-[(4-trifluorometil-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,14 (m, 2H) 1,65 (d, J=3,54 Hz, 6H) 1,90 - 2,00 (m, 1H) 2,45 (s, 3H) 2,66 - 2,73 (m, 1H) 4,34 (s, 2H) 6,79 (s, 2H) 6,99 - 7,09 (m, 3H) 7,10 - 7,18 (m, 2H). Anal. (C₂₄H₂₅N₆OF₃·0,2HOAc·0,1H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 24. Se usó 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxantene en lugar de DPPP y 2-cloro-4-trifluorometil-6-metilpiridina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina

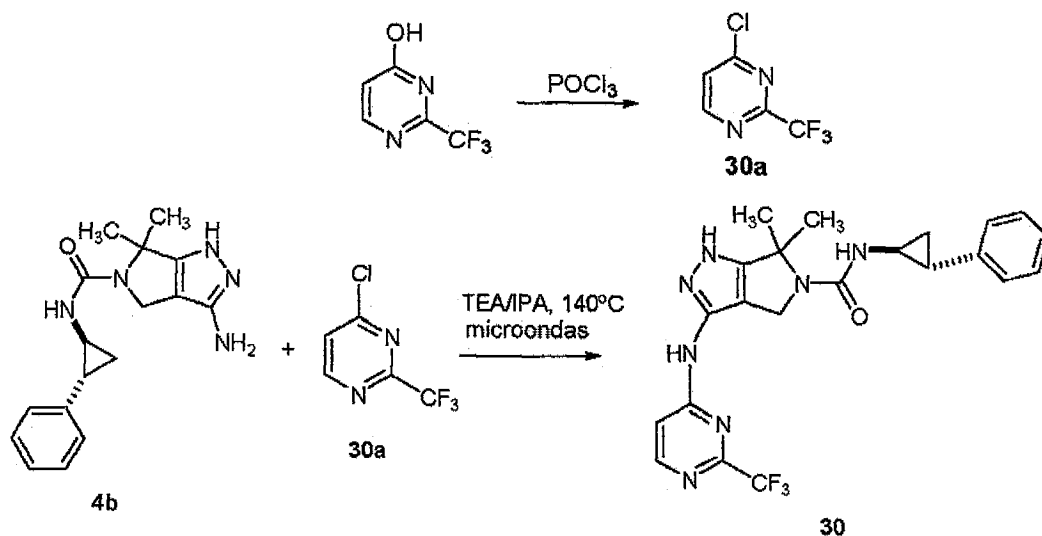
215
219

Estructura y Ejemplo nº	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 27	3-[(6-trifluorometilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,05 - 1,13 (m, 2H) 1,65 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,89 - 1,98 (m, 1H) 2,67 - 2,76 (m, 1H) 4,40 (s, 2H) 6,96 (d, J=8,08 Hz, 1H) 7,01 - 7,11 (m, 4H) 7,11 - 7,19 (m, 2H) 7,66 (t, J=7,45Hz, 1H). Anal. (C₂₃H₂₃N₆OF₃.0,1HOAc.0,3H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 24. Se usó 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en lugar de DPPP y 2-cloro-6-trifluorometilpiridina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina
 28	6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-3-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03 - 1,15 (m, 2H) 1,65 (d, J=3,54 Hz, 6H) 1,93 - 2,00 (m, 1H) 2,67 - 2,76 (m, 1H) 4,40 (b, 2H) 6,98 - 7,11 (m, 4H) 7,12-7,19 (m, 2H) 8,67 (b, 1H). Anal. (C₂₂H₂₂N₇OF₃.0,1H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 24. Se usó 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina

216
~~220~~

Estructura y Ejemplo nº	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 29	3-[(4-cianopiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,15 (m, 2H) 1,65 (d, J=3,79 Hz, 6H) 1,94 - 2,01 (m, 1H) 2,66 - 2,74 (m, 1H) 4,34 (s, 2H) 6,91 (d, J=4,80 Hz, 1H) 6,99 - 7,08 (m, 4H) 7,11 - 7,19 (m, 2H) 8,29 (d, J=5,05Hz, 1H). Anal. (C₂₃H₂₃N₇O.0,3HOAc.0,4H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 24. Se usó 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en lugar de DPPP y 2-cloro-4-cianopiridina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina

Ejemplo 30: 6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-3-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino}-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida



5

Preparación del compuesto 30a: 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina

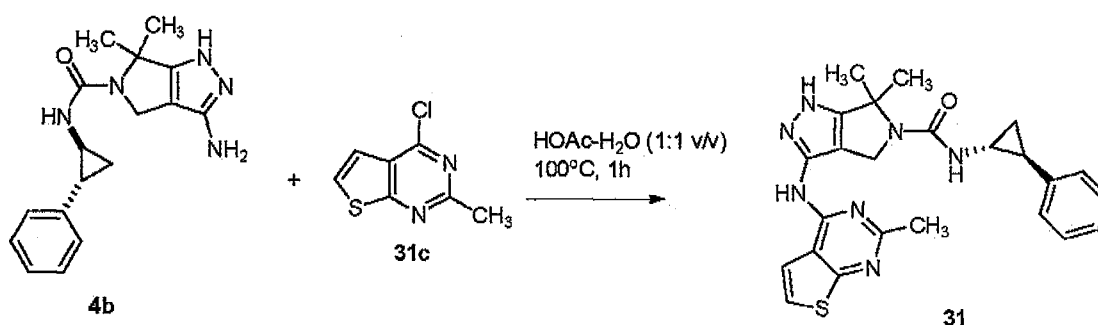
A 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ol (2 g, 12 mmol) se añadió POCl₃ (15 ml).

217
221

Se calentó a reflujo durante toda la noche. Se separó el disolvente. Se añadió NaOH 1 N a la mezcla de reacción lentamente hasta pH=10. La mezcla se extrajo con DCM (3X80 ml). Las fases de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se llevaron a sequedad. El producto bruto se destiló a vacío. Se obtuvo la 4-cloro-2(triflurometil)pirimidina en forma de un aceite transparente. (94%). RMN ¹H (400 MHz, DCM) δ: 7,60 (d, J=3Hz, 1H), 8,80 (d, J=3Hz, 1H).

A una mezcla del compuesto **30a** (137 mg, 0,75 mmol) y compuesto **4b** (235 mg, 0,75 mmol) en IPA (1 ml), se añadió TEA (210 ml, 1,5 mmol). La reacción se calentó en un horno microondas a 140°C durante 20 min. La HPLC dio el producto deseado en forma de un polvo blanco (28 mg, 6,4%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,04 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 7,09 - 7,37 (m, 6H), 8,41 (s, 1H). Anal. (C₂₂H₂₂N₇OF₃·0,52TFA·0,54H₂O) C, H, N. EM-APCI: [M+H]⁺ 458.

Ejemplo 31: 6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida

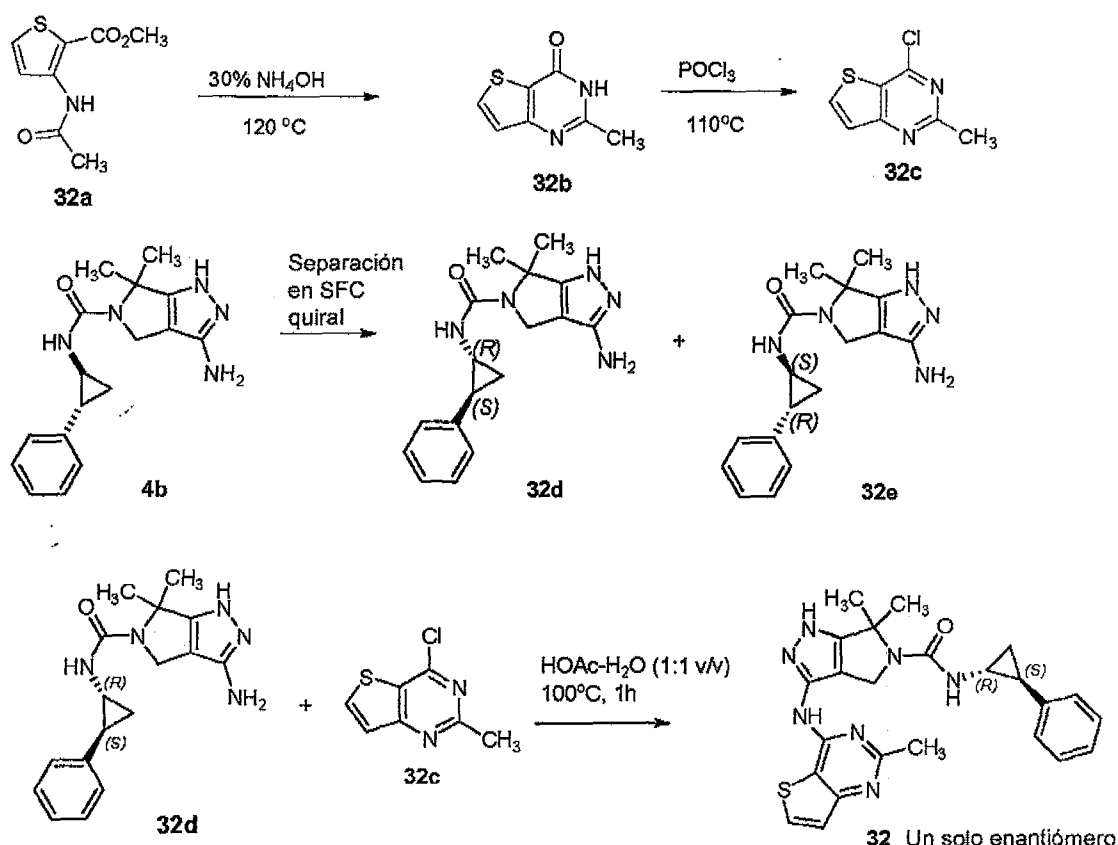


A una mezcla del compuesto **4b** (83 mg, 0,267 mmol) y el compuesto **31c** (4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina, preparado por el mismo procedimiento que el compuesto **32c**, 115 mg, 2 eq.) se añadió una solución

218
222

acuosa de ácido acético (al 50% v/v, 1 ml). La mezcla resultante se calentó y se agitó a 100°C durante 1 hora. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 mg, 27% de rendimiento). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,13 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,67 - 2,75 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,98-7,19 (m, 5H), 7,55-7,61 (m, 1H) 7,63-7,69 (m, 1H), 8,20 (d, J=6,06 Hz, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 460,1. Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS.1,51TFA.0,15H₂O): C, H, N. HPLC-Detección UV: 95% de pureza.

Ejemplo 32: 6,6-Dimetil-3-[(2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida



219
~~223~~

Preparación del compuesto 32b: 2-Metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se suspendió el 3-(acetilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (32a, 3,00 g, 15,08 mmol) en NH_4OH al 30% (43 ml) en un tubo sellado. La reacción se agitó a 120°C durante 5 horas y después durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se llevó a pH 8-9 con HCl concentrado. El precipitado blanco resultante se filtró y se lavó con agua, y después se secó para dar el compuesto **32b** (1,56 g, 62%) en forma de un sólido blanco. El compuesto **32b** se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3H), 7,30 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 8,12 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 12,38 (s, 1H). CL-EM 167 (M+H).

Preparación del compuesto 32c: 4-Cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina

Se calentó la 2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (compuesto **32b**, 0,18 g, 1,13 mmol) a 110°C en POCl_3 durante toda la noche. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 . El producto se extrajo en CH_2Cl_2 , y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó (MgSO_4). Después de separar el disolvente se obtuvo el compuesto **32c** en forma de un sólido amarillo-naranja (0,21 g, 88%). El compuesto **32c** se usó sin purificación adicional. $R_f = 0,16$ (EtOAc/hexano al 10%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,71 (s, 3H), 7,66 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, 1H), 8,54 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, 1H). CL-EM 185 (M+H).

Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{OF} \cdot 0,35\text{H}_2\text{O} \cdot 0,35\text{hexano}$) C, H, N. HPLC > 98% de pureza.

Preparación del enantiómero 32d (3-amino-6,6-dimetil-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)pirrolo[3,4-5c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida) y el

220
229

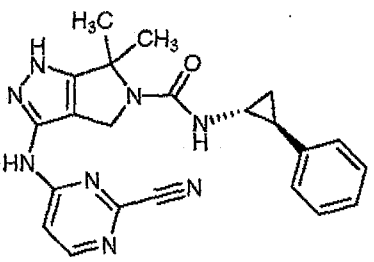
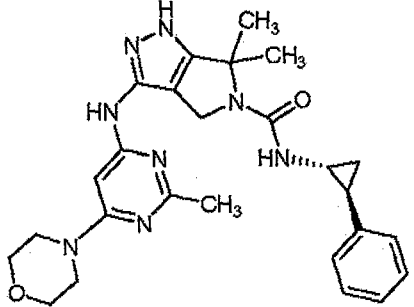
enantiómero **32e** (3-amino-6,6-dimetil-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida): Se

desarrolló un procedimiento de purificación por enantioseparación para el compuesto **4b** usando la tecnología de la cromatografía en fluido supercrítico (SFC), proporcionando el dióxido de carbono supercrítico la mayor parte de la fase móvil. La separación y aislamiento de los enantiómeros se llevó a cabo en un sistema de purificación Berger SFC MultiGram™ (Mettler Toledo AutoChem, Inc.). Las condiciones de cromatografía preparativa usadas para separar los enantiómeros consistían en una columna (S,S) Whelk-O 1 (Regis Technologies, Inc.), 10/100 FEC, 250x21,1 mm como la fase estacionaria quiral. La temperatura de la columna se mantuvo a 35°C. La fase móvil usada era CO₂ supercrítico con metanol al 35% como modificador, mantenido de forma isocrática con un caudal de 55 ml/min y una presión constante de 140 bar. La muestra se solubilizó en metanol, y se logró una columna de capacidad de carga de 50 mg por 1 ml de inyección, y el tiempo total de experimento para cada inyección eran 7,0 minutos. Los tiempos de retención para los dos enantiómeros eran 4,3 y 5,8 minutos, respectivamente. Se determinó que la rotación óptica específica $[\alpha]_D$, para los enantiómeros puros era -126,7° para el enantiómero **32d** y +124,4° para el enantiómero **32e**.

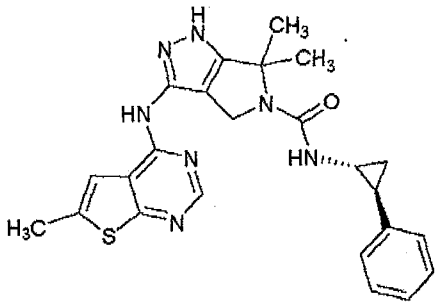
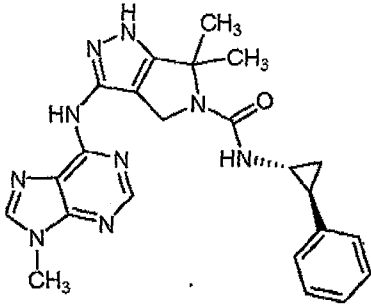
Preparación del compuesto del título 32: Se mezclaron la 4-cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina (0,091g, 0,49 mmol) y el enantiómero de aminopirazol quiral **32d** (0,10 g, 0,33 mmol) en HOAc/H₂O 1:1 (1,40 ml) y se calentaron a 100°C durante 1 hora. Después el material se purificó directamente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **32** en forma de un sólido blanco (0,136 g, 65%). P.f. > 148°C (desc.). RMN ¹H (400

227
225

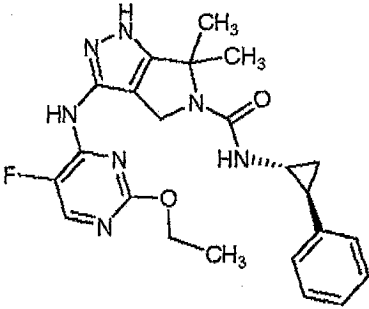
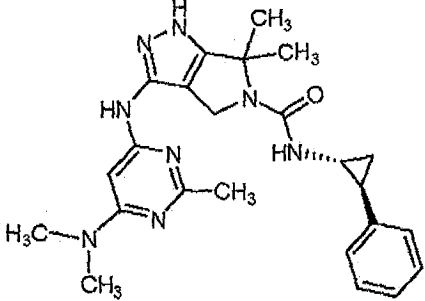
MHz, CH₃OD): δ 1,15-1,19 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 4,50-4,51 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,46 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,3Hz, 1H). CL-EM 460 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS.1,50 TFA.0,25H₂O) C, H, N. HPLC >99% de pureza.

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 33	3-[(2-cianopirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,15 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,75-2,01 (m, 1H), 2,51-2,75 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,81-6,96 (b, 1H), 7,00-7,07 (m, 3H), 7,10-7,17 (m, 2H), 8,20 (d, J=6,06Hz, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 415,1. HPLC-Detección UV: >95% de pureza Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloropirimidina-2-carbonitrilo en lugar de 31c
 34	6,6-dimetil-3-[(2-metil-6-morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino]-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,04-1,21 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,31 (m, 1H) 7,09 - 7,27 (m, 5H). Anal. (C₂₆H₃₂N₈O₈.1,6TFA.2,2H₂O) C, H, N. EM-APCI: [M+H] 489. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-metil-6-morfolinopirimidina en lugar de 31c.

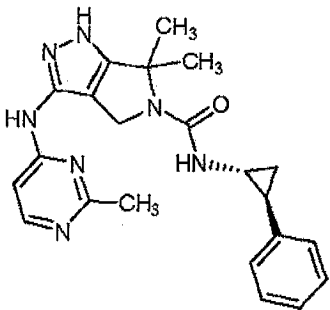
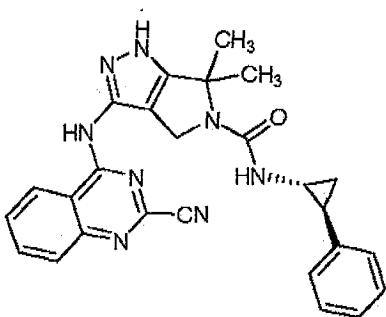
222
226

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 35	6,6-dimetil-3-[(6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04-1,17 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,67-2,74 (m, 1H) 4,45 (s, 2H), 7,01-7,08 (m, 3H), 7,11 -7,18 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 460,3. Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS.1,34TFA.0,47H₂O): C, H, N. HPLC-Detección UV: 94% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 31c.
 36	6,6-dimetil-3-[(9-metil-9H-purin-6-il)amino]-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01-1,17 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,94 - 2,03 (m, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,98 - 7,09 (m, 3H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,53 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 444,2. Anal. (C₂₃H₂₅N₉O.1,15TFA.0,59H₂O): C, H, N. HPLC-Detección UV: 90% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 6-cloro-9-metil-9H-purina en lugar de 31c.

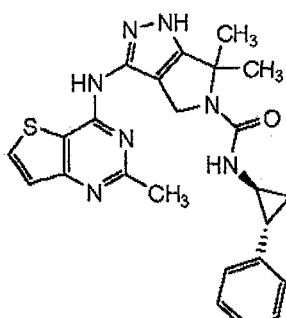
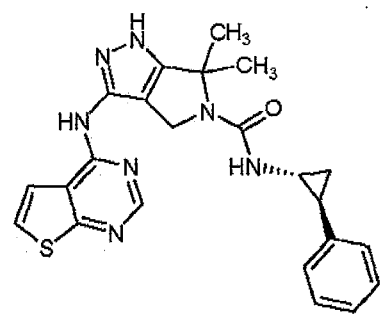
223
229

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 37	3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,12 (m, 2H), 1,30 (t, J=10,21 Hz, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,90 - 1,99 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 4,29 (q, J=7,07 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,99 - 7,07 (m, 3H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 8,08 (d, J=3,39 Hz, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 452,2. Anal. (C₂₃H₂₆FN₇O₂·1,22TFA·0,59H₂O): C, H, N. HPLC- Detección UV: 89% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-etoxi-5-fluoropirimidina en lugar de 31c.
 38	3-[[6-(dimetilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,06 - 1,21 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,28 (m, 7 H), 4,41 (s, 2H), 7,10 - 7,27 (m, 5H). EM-APCI: [M+H] 447. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 6-cloro-N,N,2-trimetilpirimidin-4-amina en lugar de 31c.

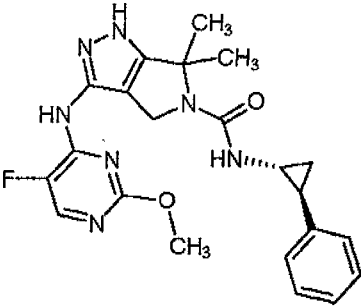
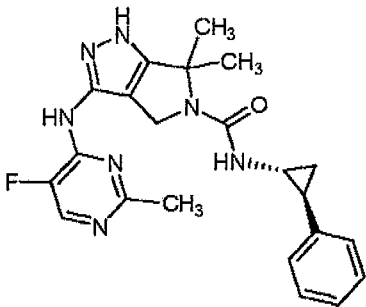
224
228

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 39	6,6-dimetil-3-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,03 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,49 (m, 1H) 7,09 - 7,27(m, 7H), 8,18 (m, 1H). EM-APCI: [M+H] 404. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-metilpirimidina en lugar de 31c.
 40c	3-[(2-cianoquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida R_f = 0,11 (NH₃ al 7% en metanol/CHCl₃). RMN ¹H (400MHz, CD₃OD): δ 1,15-1,25 (m, 2H), 1,79 (s, 6H), 2,06-2,11 (m, 1H), 2,80-2,84 (m, 1H), 4,76-4,77 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H). CL-EM 465 (M+H). Anal. (C₂₆H₂₄N₈O.0,70H₂O.0,05hexano) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloroquinazolina-2-carbonitrilo 40c en lugar de 31c.

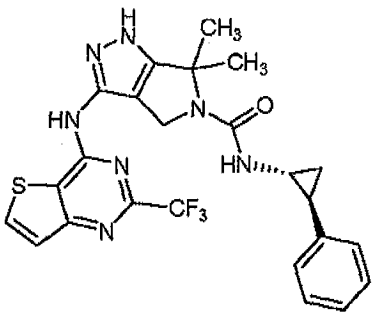
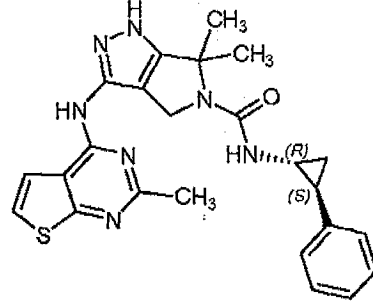
225
229

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 41	6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400MHz, CD₃OD): δ 1,15-1,19 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 4,50-4,51 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,46 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,3Hz, 1H). CL-EM 460 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS.1,70 TFA.0,25H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-Cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina (32c) en lugar de 31c.
 42	6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-3-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,17 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,15 (t, J=7,58 Hz, 2H), 7,44 (d, J=5,56 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,30 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 446,2. Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS.1,86TFA.0,29H₂O.0,49TEA): C, H, N. HPLC- Detección UV: 87% de pureza Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 31c.

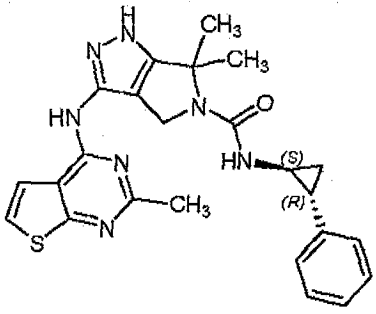
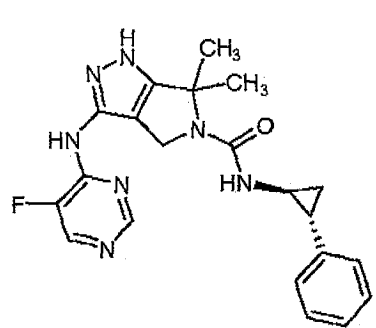
226
230

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 43	3-[(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD): 8,13-1,21 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,42-4,43 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 2H), 8,13 (d, J = 3,8 Hz, 1H). CL-EM 438 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₄N₇O₂F.1,00 TFA.0,10H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina 43b en lugar de 31c.
 44	3-[(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD): δ 1,16-1,21 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,77-2,80 (m, 1H), 4,52-4,53 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H). CL-EM 422 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₄N₇OF.1,50TFA) C, H, N. HPLC = 87% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-5-fluoro-2-metilpirimidina 44b en lugar de 31c.

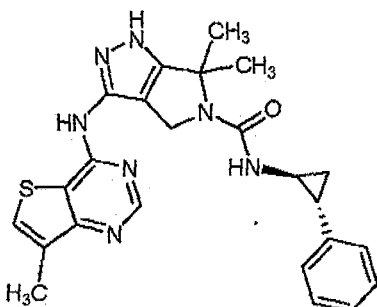
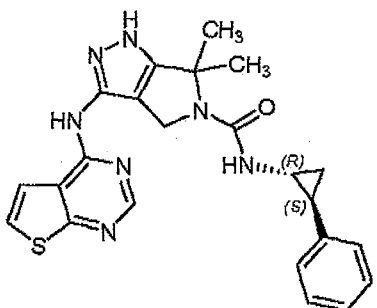
227
237

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 45	6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-3-[[2-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,18 (t, 2H), 1,79 (d, J=3,27 Hz, 6H), 1,98 - 2,06 (m, 1H), 2,77 - 2,82 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 3H), 7,24 (t, J=7,68 Hz, 2H), 7,54 (d, J=5,04 Hz, 1H), 8,24 (d, J=4,78 Hz, 1H). Anal. C₂₄H₂₂N₇OF₃S.0,5HOAc.0,1H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidina 45c en lugar de 31c.
 46	6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,15 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,90 - 1,99 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,66 - 2,76 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,99 - 7,10 (m, 3H), 7,14 (t, J=6,06 Hz, 2H), 7,40 (d, J=6,06 Hz, 1H), 7,51 (d, J=6,06 Hz, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 460,2. Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS.0,76H₂O.0,22HOAc): C, H, N. HPLC- Detección UV: 94% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (31c) en lugar de 32c.

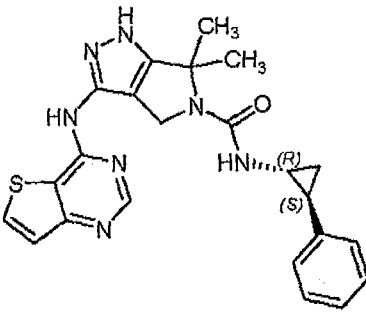
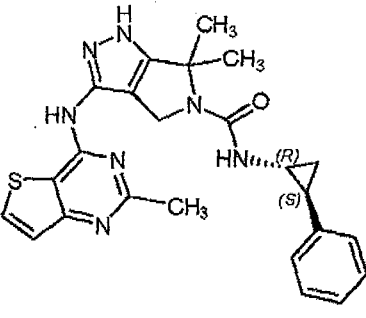
228
232

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 47	6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,17 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,67-2,79 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,14 (t, J=8,08 Hz, 2H), 7,40 (d, J=6,06Hz, 1H), 7,51 (d, J=6,06Hz, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 460,2. Anal. Calc. para (C₂₄H₂₅N₇OS.0,82H₂O.0,22HOAc): C, H, N. HPLC - Detección UV: 93% de pureza Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (31c) en lugar de 32c, y 32e en lugar de 32d.
 48	3-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,13-1,25 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,04 - 2,10 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 1H), 4,50 - 4,53 (m, 2H), 7,11 - 7,25 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 8,51 (s, 1H). CL-EM 408 (M+H). HPLC > 99% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-5-fluoropirimidina 48b en lugar de 31c.

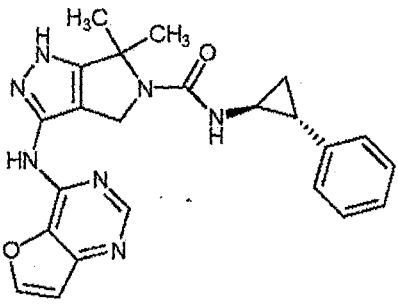
229
233

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 49	6,6-dimetil-3-[(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,03-1,22 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,86 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,10 - 7,27 (m, 6H), 7,82 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS.0,15HOAc.1,2H₂O) C, H, N. APCI-MS:[M+H] 460. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-7-metiltieno[3,2-d] pirimidina en lugar de 31c.
 50	6,6-dimetil-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-3-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01 - 1,16 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,93 - 2,02 (m, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,00 - 7,09 (m, 3H), 7,14 (t, J=7,33 Hz, 2H), 7,34 (d, J=5,56 Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,30 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 446,1. Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS.1,12H₂O.0,32HOAc): C, H, N. HPLC- Detección UV: 92% de pureza Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 32c.

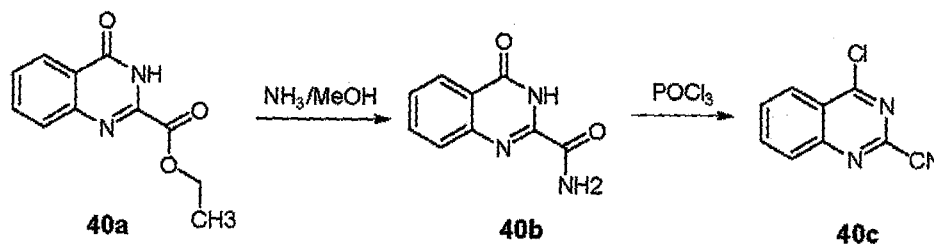
230
224

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 51	6,6-dimetil-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-3-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01 - 1,16 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,93 - 2,02 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,00 - 7,09 (m, 3H), 7,14 (t, J=7,33 Hz, 2H), 7,34 (d, J=5,56 Hz, 1H), 8,02 (d, J=5,56 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 446,1. Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS.1,08H₂O.0,28HOAc): C, H, N. HPLC: 90% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina en lugar de 32c.
 52	6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400MHz, CH₃OD): δ 1,15-1,19 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,01 - 2,05 (m, 1H), 2,76 - 2,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 4,50-4,51 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22 - 7,25 (m, 2H), 7,46 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,3Hz, 1H). CL-EM 460 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS.1,50TFA.0,25H₂O) C, H, N. HPLC >99% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-Cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina en lugar de 32c.

237
235

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 53	3-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-N-(trans-2-fenilciclopropil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01 - 1,16 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,03 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,92 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,38 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,43 (d, J=12,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,2-7,28 (m, 2H), 8,33 (s an, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,38 (s an, 1H). Anal. (C₂₃H₂₃N₇O₂·0,2HOAc·1H₂O) C, H, N. EM-APCI: [M+H] 430. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-clorofuro[3,2-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el procedimiento publicado en el documento WO2004013141, páginas 131-133) en lugar de 31c.

Preparación de 40c: 4-Cloroquinazolina-2-carbonitrilo



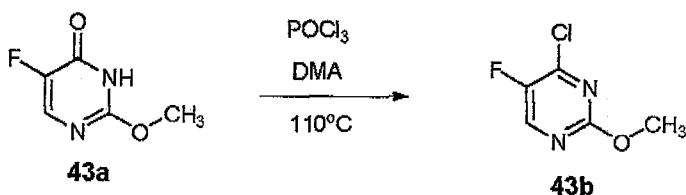
Se disolvió 4-quinazolina-2-carboxilato de etilo (**40a**, 2,54 g, 11,67 mmol) en MeOH (29 ml) en un matraz de fondo redondo de 200 ml y se enfrió a 0°C. Se burbujeó amoníaco gaseoso anhidro en la solución durante 30 minutos. Después el matraz se cerró herméticamente con un tapón de Suba-Seal que se aseguró con un alambre de cobre. Después la reacción se calentó

232
706

a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El disolvente se separó a presión reducida para dar la 4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxamida (**40b**, 2,20 g, 99%) en forma de un sólido blanco. $R_f = 0,13$ (MeOH/ CHCl_3 al 7%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,85 - 7,89 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,35 (s, 1H), 11,91 (s, 1H). CL-EM 190 (M+H). HPLC >99% de pureza.

La 4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxamida (**40b**, 0,51g, 2,69 mmol) se calentó a 100°C en POCl_3 (7,0 ml) durante 3 horas. Se separó el disolvente a presión reducida. Se añadió agua helada con cuidado al matraz y el producto insoluble se filtró. El filtrado se extrajo tres veces con cloroformo. Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar el 4-cloroquinazolina-2-carbonitrilo (**40c**, 0,21 g). 95% de pureza por HPLC y se usó sin purificación adicional. El producto insoluble se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 3-30% para dar 0,22 g adicionales de **40c** en forma de un sólido blanco con un rendimiento global de 62%. $R_f = 0,53$ (EtOAc/hexano al 30%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07-8,11 (m, 1H), 8,24-8,31 (m, 2H), 8,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

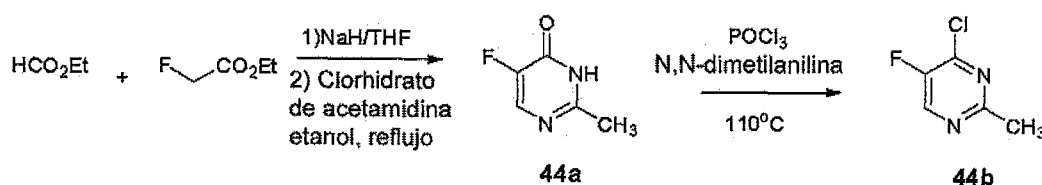
Preparación de 43b: 4-Cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina



Se calentaron 2-metoxi-5-fluorouracilo (**43a**, 1,04 g, 7,21 mmol) y N,N-dimetilanilina (1,80 ml) en POCl_3 a 110°C durante 90 minutos. Después de enfriar, la reacción se añadió con cuidado en hielo. El producto se extrajo con

éter dietílico. La fase de éter se lavó secuencialmente con HCl 2 N, agua y salmuera, seguido de secado (MgSO_4). El éter se separó con cuidado a presión reducida para dar **43b** en forma de un líquido volátil (0,39 g, 34%) que se usó sin purificación adicional. $R_f = 0,26$ (EtOAc/hexano al 10%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,91 (s, 3H), 8,79 (s, 1H).

Preparación de **44b**: 4-Cloro-5-fluoro-2-metilpirimidina



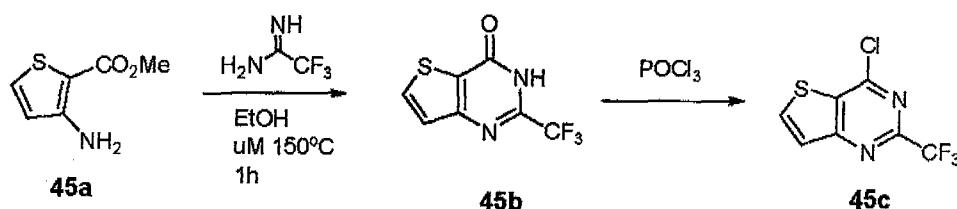
Se lavó hidruro sódico (al 60%, 5,0 g, 125 mmol) con hexano para separar el aceite mineral y se secó, después se suspendió en THF (50 ml) y se enfrió a 0°C . Se mezclaron entre sí fluoroacetato de etilo (13,30 g, 125 mmol) y formiato de etilo (15,14 ml, 187 mmol) y se añadieron a la suspensión en agitación. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó 3 días. Se separó el disolvente. Se añadió una mezcla de clorhidrato de acetamida (11,81 g, 125 mmol), etóxido sódico (8,86 g, 125 mmol) y etanol (60 ml) a la reacción seguido de calentamiento a reflujo durante toda la noche. El etanol se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de agua y se acidificó a $\text{pH} = 6$ con HCl concentrado. Los productos brutos después se extrajeron sacándolos de la fase acuosa por adición de sal y lavando exhaustivamente con CHCl_3 /isopropanol 4:1. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El sólido bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 5-90% para dar la 5-fluoro-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (**44a**, 0,95 g, 6%) en forma de un

2321
250

sólido blanco. $R_f = 0,08$ (EtOAc/hexano al 75%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,25 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 7,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 12,95 (ancho, 1H). CL-EM 129.

El compuesto **44b** se preparó siguiendo el procedimiento de **43b**,
5 excepto que se usó **44a** en lugar de **43a**. El compuesto **44b** (0,11 g, 10 %) se obtuvo en forma de un líquido volátil y se usó sin purificación adicional. $R_f = 0,39$ (EtOAc/hexano al 5%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,60 (s, 3H), 8,86 (s, 1H).

Preparación del compuesto **45c**: 4-cloro-2-(trifluorometil)tieno[3,2-
10 d]pirimidina



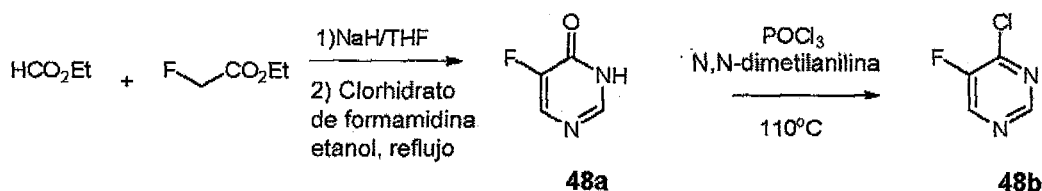
A una solución agitada de 3-aminotieno-2-carboxilato de metilo (**45a**, 1,57, 10,0 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió trifluoroacetamidina (2,24 g, 2 eq) y ácido trifluoroacético (1,54 ml, 2 eq). La mezcla resultante se calentó a 150°C
15 durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para proporcionar la 2-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidina-4(3H)-ona **45b** en forma de un sólido (0,61 g). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7,49 (d, $J=5,29$ Hz, 2H), 8,18 (d, $J=5,29$ Hz, 1H).

Una suspensión de 2-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidina-4(3H)-ona
20 (**45b**, 0,61 g, 2,77 mmol) en POCl_3 se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h y después se concentró a sequedad a presión reducida.

235
23

El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO_3 , se secó y se concentró para dar el compuesto **45c** en forma de un sólido (0,58g, 88%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7,79 (d, $J=5,54$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=5,54$ Hz, 1H).

5 **Preparación de 48b: 4-Cloro-5-fluoropirimidina**



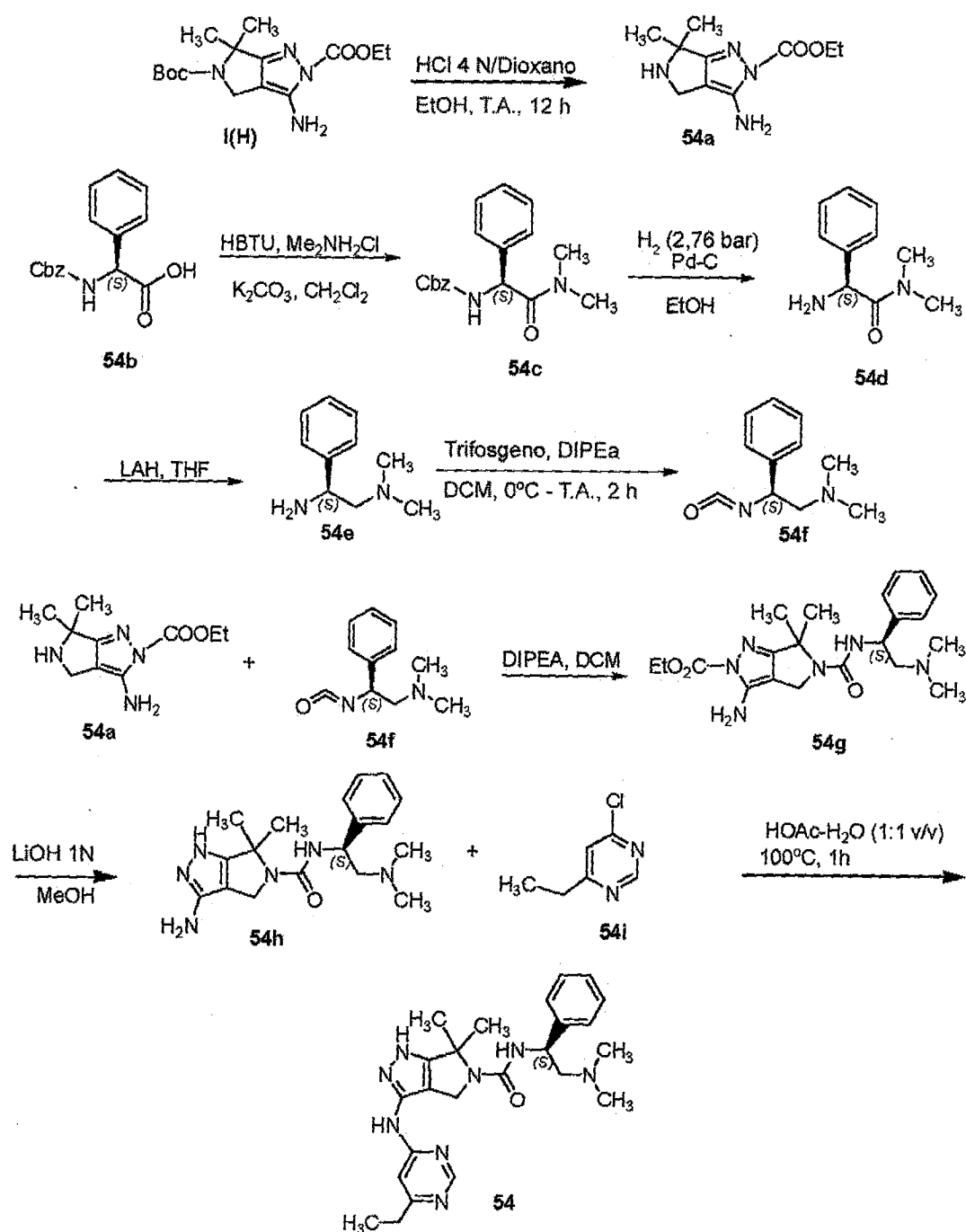
Se lavó hidruro sódico (al 60%, 5,0 g, 125 mmol) con hexano para separar el aceite mineral y se secó, después se suspendió en THF (50 ml) y se enfrió a 0°C . Se mezclaron entre sí fluoroacetato de etilo (13,35 g, 126 mmol) y formiato de etilo (15,99 ml, 189 mmol) y se añadieron a la suspensión en agitación. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se separó el disolvente. Se añadió una mezcla de clorhidrato de formamidina (10,33 g, 126 mmol), etóxido sódico (8,92 g, 126 mmol) y etanol (60 ml) a la reacción seguido de calentamiento a reflujo durante toda la noche. El etanol se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de agua y se acidificó a $\text{pH} = 6$ con HCl en etanol. Los sólidos se filtraron y se concentró el filtrado. El sólido bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ al 0-9% para dar la 5-fluoropirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco (**48a**, 1,05 g, 7%). $R_f = 0,13$ ($\text{EtOAc}/\text{hexano}$ al 75%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,05-8,09 (m, 2H), 13,14 (ancho, 1H).

20

Siguiendo el procedimiento para preparar **43b**, se sintetizó el compuesto

237
241

132



Preparación de **I(H)**: 3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo y 2-etilo

La ruta sintética del compuesto **I(H)** se puede encontrar en el Esquema

1 en la "Descripción detallada" de esta solicitud. Las condiciones sintéticas detalladas para preparar I(H) se pueden encontrar en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2003/0171357 y publicación PCT WO 02/12242, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia.

5 **Preparación del compuesto 54a: diclorhidrato del 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.**

A una suspensión agitada del 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-terc-butilo y 1-etilo (I(H), 30,0 g, 92,5 mmol) en etanol (200 ml) se añadió gota a gota solución de HCl 4 M en hexanos (116
10 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un residuo y se agitó en hexano (250 ml) durante 10 min. El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano (100 ml) y se secó a vacío a 40°C durante 15 h para dar el diclorhidrato de 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-
15 1(4H)-carboxilato de etilo (**54a**, 27,0 g, 98,5 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (td, J=7, 1,3 Hz, 3H), 1,59 (s, 6H), 4,09 (t, J=3,7 Hz, 2H), 4,36 (qd, J=7,2, 1,2 Hz, 2H), 10,12 (s ancho, 2H).

Preparación del compuesto 54c: [(1S)-2-(dimetilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-carbamato de bencilo.

20 A una mezcla de ácido (2S)-{[(benciloxi)carbonil]amino}(fenil)acético (**54b**, 196 g, 688 mmol), HBTU (261 g, 688 mmol) y diclorometano (2,8 litros) se añadieron secuencialmente carbonato potásico (285 g, 2,06 mol) y clorhidrato de dimetilamina (84,1 g, 1031 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura
25 ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (2 x 500 ml) y

239
243

el filtrado se concentró hasta un residuo. Se añadió agua (1 litro) al residuo y la solución se mantuvo en un limpiador de ultrasonidos durante 2 h. Los sólidos precipitados se recogieron y se lavaron con agua (4x300 ml), hexano (2x500 ml), y se secaron a vacío durante 24 h. El producto bruto sólido se disolvió en cloroformo (300 ml) y se filtraron los sólidos sin disolver. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en hexano/acetato de etilo (2:1) (250 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con hexano/acetato de etilo (3:1) (100 ml) y se secaron con alto vacío a 40°C durante 24 horas para dar el compuesto **54c** (100,0 g, 47 %) en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,88 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 5,01 (d, J=12,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J=12,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 10H).

Preparación del compuesto 54d: (2S)-2-amino-N,N-dimetil-2-fenilacetamida.

A una solución de **54c** (80,0 g, 256 mmol) en etanol (1,2 litros) se añadió una suspensión de Pd/C (al 10%, 9,0 g) en acetato de etilo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó en un aparato Parr con hidrógeno (2,8 kg/cm²) durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración a través de celita. La almohadilla de filtro se lavó con etanol (2x200 ml) y los filtrados combinados se concentraron para dar **54d** (40,2 g, 88%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,85 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 7,33 (m, 5H).

Preparación del compuesto 54e: N-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina.

Un matraz que contenía THF seco (2300 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadieron gránulos de hidruro de litio y

240
~~244~~

aluminio (59,0 g, 1555 mmol). A esta suspensión de LAH se añadió lentamente una solución de la amida **54d** (123,0 g, 691 mmol) en THF seco (800 ml) a lo largo de aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 5 horas, y después se enfrió a 10°C. La mezcla de reacción
5 enfriada se inactivó lentamente con solución saturada de sulfato sódico (380 ml) y se agitó durante toda la noche. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (4x500 ml). El filtrado se concentró hasta un residuo que se purificó en columna de gel de sílice (metanol al 10%, trietilamina al 5% en cloroformo) para dar **54e** (66,7 g, 59%) en forma de un líquido
10 amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,24 (dd, J=3,6, 12,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,47 (dd, J=10,6, 12,1 Hz, 1H), 4,07 (dd J=3,6, 10,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (m, 4H).

Preparación del compuesto 54f: Clorhidrato de la N-[(2S)-2-isocianato-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina.

15 A una solución enfriada (0°) y agitada de trifosgeno (27,1 g, 91,32 mmol) en DCM (250 ml) se añadió gota a gota una disolución de diisopropiletilamina (23,6 g, 182,26 mmol) en DCM (50 ml) a lo largo de un periodo de 20 min. Se añadió gota a gota una solución de N-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina (**54e**, 15,0 g, 91,32 mmol) en DCM (100 ml) a la mezcla de
20 reacción marrón mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción resultante se quitó del enfriamiento y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un residuo y se agitó con DCM al 10% en hexano (50 ml). El clorhidrato de N-[(2S)-2-isocianato-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina sólido, compuesto **54f**, se
25 separó por filtración y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional

247
245

(Nota: El producto sólido obtenido se almacenó en nitrógeno). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3,29 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (t, $J=10,1$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J=11,5, 6,5$ Hz, 1H), 5,35 (dd, $J=9,6, 6,2$ Hz, 1H), 7,4 - 7,6 (m, 5H).

Preparación del compuesto 54g: (S)-3-amino-5-((2-(dimetilamino)-1-feniletil)carbamoyl)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

A una suspensión enfriada (0°C) y agitada del diclorhidrato de 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (**54a**, 25,0 g, 84,12 mmol) se añadieron secuencialmente DIPEA (74 ml, 420,1 mmol) y clorhidrato de N-[(2S)-2-isocianato-2-feniletil]-N,N-dimetilamina (**54f**, 17,1 g, 75,71 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 h en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (2x100 ml). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 10%) para dar el compuesto **54g** (23,0 g, 73,7%) en forma de un sólido amarillo claro. P.f.: $96-97^\circ\text{C}$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,32 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,35 (q, $J=6,7$ Hz, 2H), 4,78 (m, 1H), 6,00 (d, $J=6$ Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 7,18 - 7,40 (m, 5H). CL-EM (APCI, $\text{M}+\text{H}^+$): 415.

Preparación del compuesto 54h: 3-Amino-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.

Se disolvió el 3-amino-5-([(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]amino)carbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (**54g**, 9,24 g, 22,30 mmol) en MeOH (225 ml). Se añadió una solución de LiOH 1 N (36 ml) y la reacción se agitó a temperatura

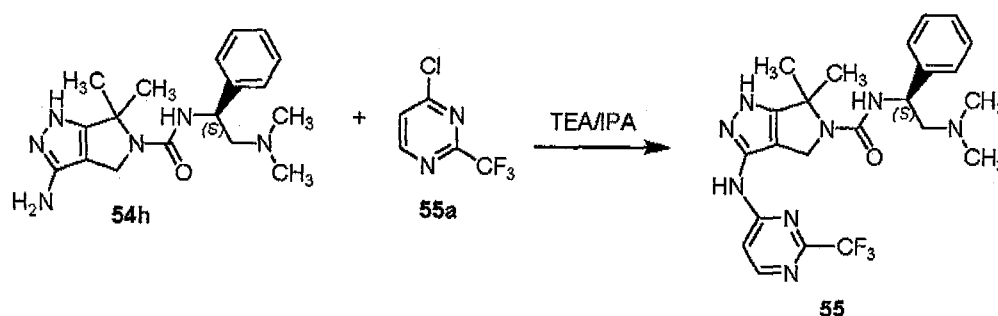
242
~~246~~

ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se diluyó con agua, y el producto se extrajo en $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ 4:1. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar el compuesto **54h** (7,00 g, 92%) en forma de un sólido amarillo amorfo que se usó sin purificación adicional. $R_f = 0,16$ (NH_3 en metanol al 10%/ CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,60 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,44 (dd, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 12,6, 10,6$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H). CL-EM 343.

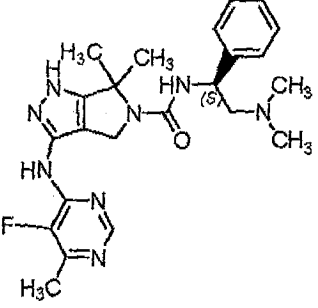
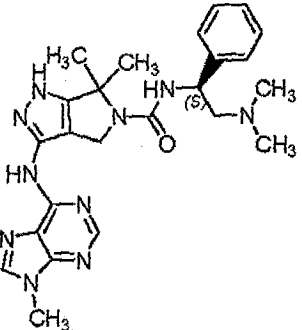
- 10 Se mezclaron el compuesto **54h** (0,18 g, 0,52 mmol) y 4-cloro-6-etilpirimidina (**54i**, 0,08g, 0,574 mmol) en $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (2,0 ml) y se calentaron a 100°C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con NaHCO_3 sólido y se diluyó con agua y $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ 4:1. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, después se secó (MgSO_4) y se evaporó. El producto se
- 15 purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida eluyendo con NH_3 al 0-5% en metanol/ CHCl_3 . El producto se purificó más por HPLC preparativa para dar el compuesto del título **54** N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[(6-etilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrololo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida en forma de un sólido blanco (0,077 g, 20%). $R_f = 0,16$ (NH_3 al
- 20 10% en metanol/ CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 4,71-4,76 (m, 1H), 5,43 (dd, $J = 11,3, 3,8$ Hz), 6,94 (br, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 4H), 8,74 (s, 1H). CL-EM 449 (M+H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O} \cdot 2,40 \text{ TFA} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC >
- 25 98% de pureza.

243
247

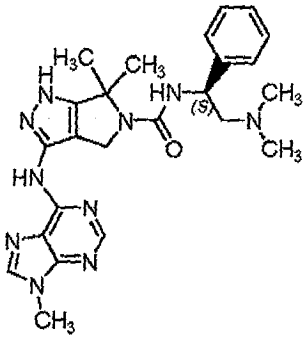
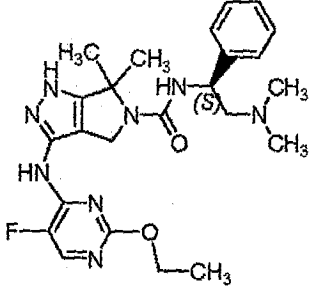
Ejemplo 55: N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.

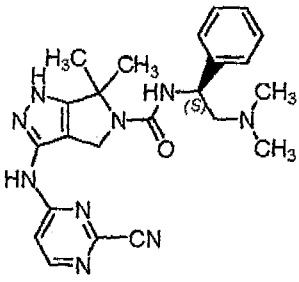
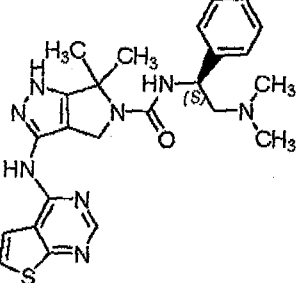


- 5 A la 4-cloro-2(trifluorometil)pirimidina (**55a**, 74 mg, 0,4 mmol), (S)-3-amino-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletíl)-6,6-dimetilpirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida (**54h**, 141 mg, 0,4 mmol) en IPA (1 ml), se añadió TEA (114 ml, 0,8 mmol). La reacción se calentó en horno de microondas a 140°C durante 20 min. La HPLC dio el compuesto del título **55** (S)-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletíl)-6,6-dimetilo-3-(2-(trifluorometilpirimidin-4-ilamino)pirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida en forma de un polvo blanco (8 mg, 4%). RMN ¹H (400 MHz, DCM) δ: 1,30 (m, 6H), 1,58 (m, 6H), 3,63 (m, 2H), 3,86 (m,2H), 4,04 (m, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 6H), 8,53 (s, 1H). Anal. (C₂₃H₂₇N₈OF₃·2,41TFA ·1,7H₂O) C, H, N. EM-APCI: [M+H] 489.
- 10

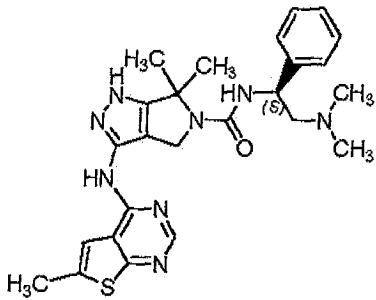
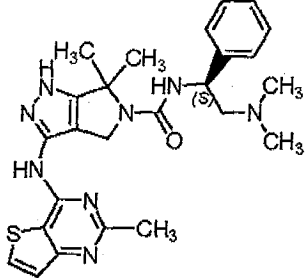
Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 56	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[(5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. $R_f = 0,13$ (NH_3 al 7% en metanol/CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,67 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,42 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,44-2,47 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 4,63-4,68 (m, 2H), 4,97-5,02 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 8,39 (s, 1H). CL-EM 453 (M+H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{OF} \cdot 0,35\text{H}_2\text{O} \cdot 0,35\text{hexano}$) C, H, N. HPLC > 98% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina en lugar de 54i.
 57	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(9-metil-9H-purin-6-il)amino]-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,68 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 3,02 (s an., 3H), 3,20 (dd, $J=14,7, 7,3$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J=14,4$ Hz, 1H), 3,96 (d, 14,1 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,35-7,7 (m, 5H), 8,03 (td, $J=7,6, 1,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J=4,6$Hz, 1H). CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 2,74\text{TFA}$) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 6-cloro-9-metil-9H-purina en lugar de 54i.

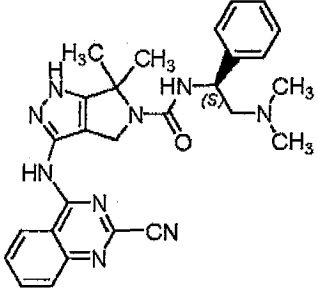
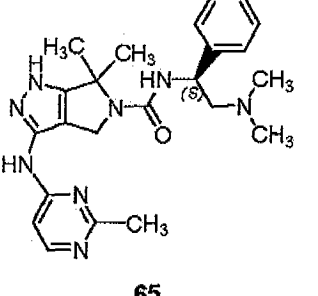
245
2004

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 58	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-3-[(2-metiltien[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,61 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,81 (d, J=4,6 Hz, 3H), 2,91 (d, J=4,8 Hz, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,58 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,18-7,46 (m, 5H), 7,58 (d, J=6 Hz, 1H), 7,83 (d an., J=5,8 Hz, 1H), 9,13 (s an., 1H), 10,39 (s, 1H). CL-EM [M+H]⁺ 491 Anal. (C₂₅H₃₀N₈OS.1H₂O.2,55TFA) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 54i.
 59	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,28 (t, J=7 Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,81 (d, J=4,5 Hz, 3H), 2,88 (d, J=4,6 Hz, 3H), 4,22 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,26 (d, J=7 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,59 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 8,14 (d, J=3 Hz, 1H), 8,94 (s an., 2H), 10,03 (s, 1H). CL-EM [M+H]⁺ 483 Anal. (C₂₄H₃₁N₈FO₂.0,5H₂O.1,64TFA) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-2-etoxi-5-fluoropirimidina en lugar de 54i.

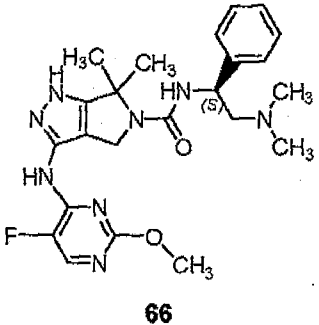
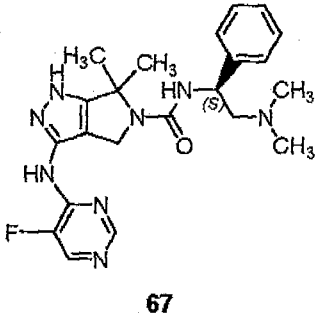
Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 60	3-[(2-cianopirimidin-4-il)amino]-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,62 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,35-3,47 (m, 2H), 4,68-4,88 (m, 2H), 5,25-5,33 (m, 1H), 6,83-6,92 (b, 1H), 7,21-7,41 (m, 5H), 8,20 (d, J=7,12 Hz, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 446,1. Anal. (C₂₃H₂₇N₉O.1,88TFA.0,15H₂O. 0,04MeCN): C, H, N. HPLC- Detección UV: 94% de pureza Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloropirimidina-2-carbonitrilo en lugar de 54i.
 61	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-3-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. R_f = 0,18 (NH₃ en metanol al 7%/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,70 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,42 (dd, J = 12,9, 4,5 Hz, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 4,63 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,97-5,01 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,3Hz, 1H), 8,67 (s, 1H). CL-EM 477 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₈N₈OS.0,40H₂O.0,40 MeOH) C, H, N. HPLC > 98% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 54i.

247
25

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 62	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,64 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,52 (t, J=11,37 Hz, 1H), 4,57 (d, J=11,62Hz, 1H), 4,66 (d, J=11,37 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=4,04, 11,37 Hz, 1H), 7,22-7,37 (m, 6H), 8,42 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 491,3. Anal. (C₂₅H₃₀N₈OS•2,00TFA.0,77H₂O): C, H, N. HPLC 94% de pureza Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 54i.
 63	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida R_f = 0,24 (NH₃ al 7% en metanol/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,77 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,39 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz), 7,33-7,47 (m, 6H), 8,42 (d, J = 5,3Hz, 1H). CL-EM 491 (M+H). Anal. (C₂₅H₃₀N₈OS.3,0 TFA.0,40H₂O) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina en lugar de 54i.

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 64	3-[(2-cianoquinazolin-4-il)amino]-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. $R_f = 0,29$ (NH_3 al 7% en metanol/CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CH_3OD): δ 1,71 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,36-2,37 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 1H), 4,91-5,00 (m, 3H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,91-7,92 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,42-8,43 (m, 1H). CL-EM 496 (M+H). Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O} \cdot 0,60 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,10 \text{ hexano}$) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloroquinazolina-2-carbonitrilo en lugar de 54i.
 65	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ: 1,58 (m, 6H), 2,42 (m, 6H), 4,65 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 6H), 8,14 (d, $J = 3\text{Hz}$), 1H. EM-APCI: [M+H] 435. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-2-metilpirimidina en lugar de 54i.

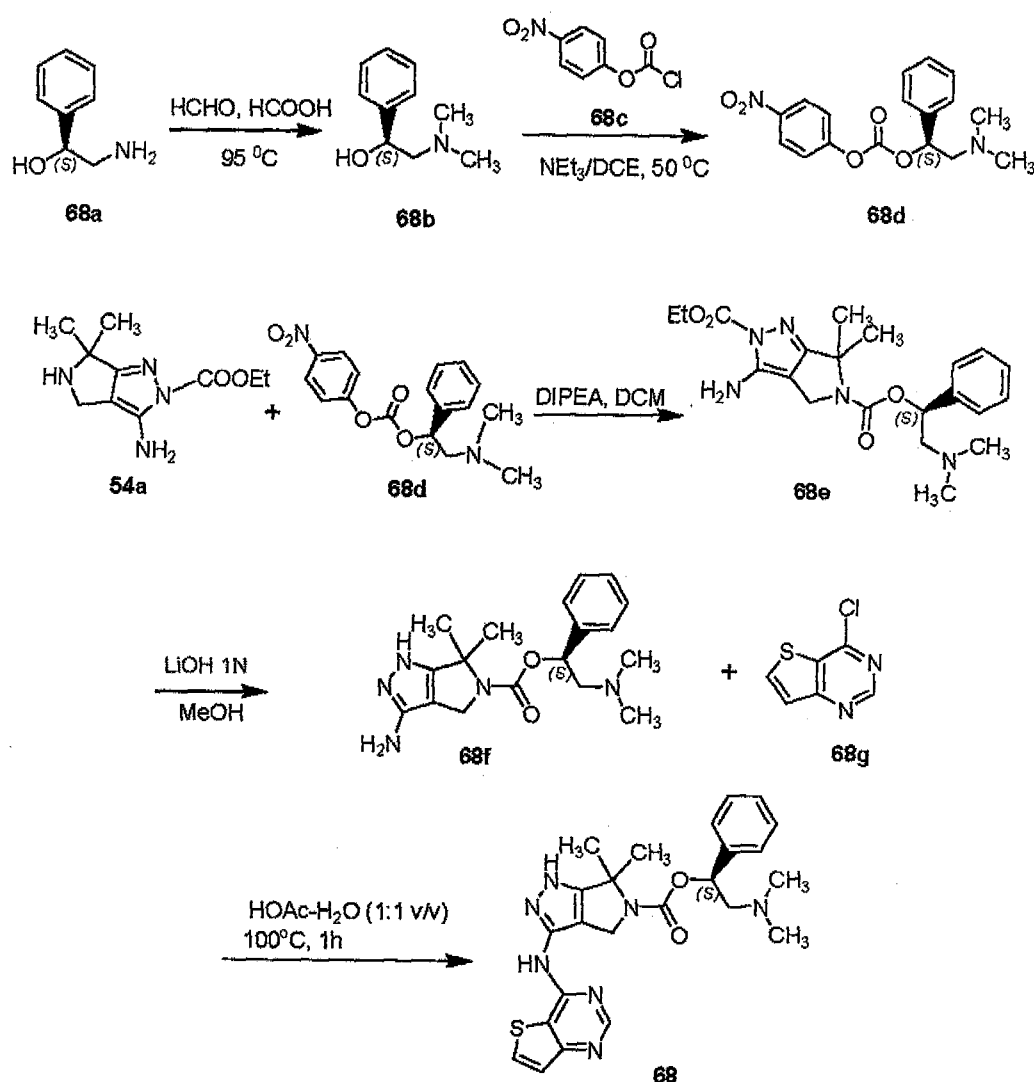
249
257

Estructura y Ejemplo nº	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 66	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletill]-3-[(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,72 (s, 3H) 1,77 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,63-4,66 (m, 2H), 5,37-5,41 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 8,07 (d, J = 3,3 Hz, 1H). CL-EM 469 (M+H). Anal. (C₂₃H₂₉N₈OF.2,25TFA) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina en lugar de 54i.
 67	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletill]-3-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,72 (s, 3H) 1,78 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 4,65 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 11,4Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 4H), 8,32 (s, 1), 8,52 (s, 1H). CL-EM 439 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₇N₈OF.2,20TFA.0,20 H₂O) C, H, N. HPLC = 91% de pureza Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 54i.

Ejemplo 68: 6,6-dimetil-3-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo

24 250
250

145



Preparación del compuesto **68b**: (S)-2-dimetilamino-1-fenil-etanol.

A una solución de (S)-(+)-2-amino-1-fenil-etanol (**68a**, 100,0 g, 729,0 mmol) en ácido fórmico (400 ml) se añadió formaldehído (800 ml, al 37% en peso en agua) a temperatura ambiente. La solución se agitó a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se usó HCl concentrado para ajustar la solución a $\text{pH} = 2$. Se extrajo con éter (3 x 500 ml) y después se ajustó a $\text{pH} = 10$ con NaOH sólido. La fase acuosa resultante se

251
255

extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y evaporación seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5% en CH_2Cl_2 a MeOH al 4,5%/NEt₃ al 0,5% en CH_2Cl_2) dio el compuesto **68b** (S)-2-dimetilamino-1-fenil-etanol en forma de un aceite amarillo claro (68,0 g, 56%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,35 (s, 6H), 2,37 (m, 1H), 2,46 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1H), 4,02 (s ancho, 1H), 4,69 (dd, J=10,5, 3,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,4 (m, 5H).

Preparación del compuesto 68e: 3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de (S)-5-(2-(dimetilamino)-1-feniletilo) y 2-etilo.

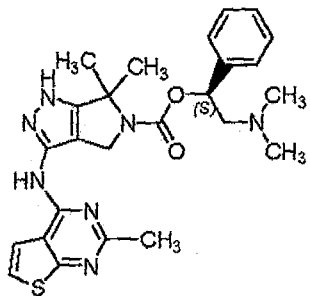
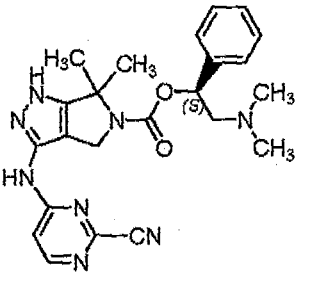
A una solución agitada de (S)-2-dimetilamino-1-fenil-etanol (**68b**, 21,50 g, 130,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 ml) se añadió trietilamina (26,30 g, 260,0 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (**68c**, 27,00 g, 130,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 50°C durante toda la noche. Después se añadió un total de 16,8 g (130,0 mmol) de base de Hünig, seguido de sal de diclorhidrato de 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (**54a**, 17,90 g, 60,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otras 12 h. Se diluyó con diclorometano (1,5 litros) y se lavó con agua (2x1,0 litros) y salmuera (1,0 litro), y se secó sobre Na_2SO_4 . También se llevó a cabo otro lote con la escala exacta. Estos dos lotes se combinaron entre sí durante el tratamiento. La filtración y evaporación seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH al 4,75%/NEt₃ al 0,25%/DCM al 95%) dio el compuesto **68e** 3-amino-5-(((1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]hidroxi)carbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato etilo en forma de un aceite gomoso amarillo claro

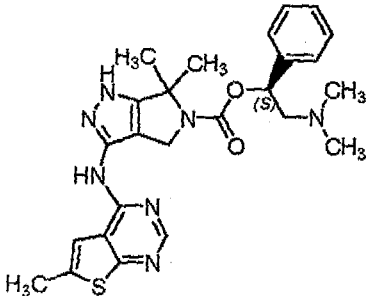
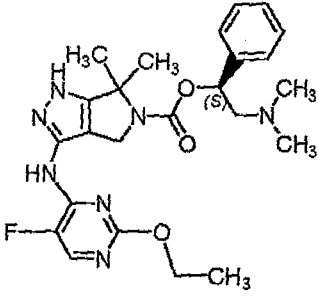
(5,00 g, 10%). RMN ^1H (CDCl_3 , una mezcla de rotámeros, solo se dan lo desplazamientos químicos de la forma mayoritaria) δ : 1,45 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,88 (dd, $J=13$, 8,3 Hz, 1H), 4,29 (q, $J=13$ Hz, 1H), 4,51 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 5,44 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 5,8-5,95 (m, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H). CL-EM (APCI, $\text{M}+\text{H}^+$) 416.

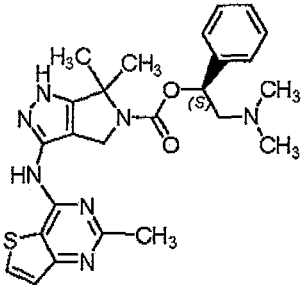
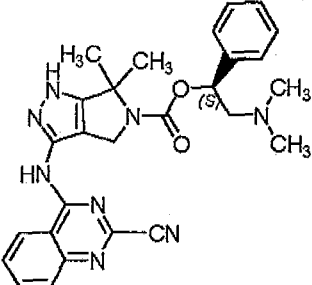
Preparación del compuesto 68f: 3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.

Se cargó un matraz de fondo redondo con el compuesto 68e (1,01 g, 0,242 mmol), LiOH 1 N (3,87 ml, 1,6 eq) y metanol (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente. Se añadieron al residuo acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto bruto 68f (564 mg, 67%). CL-EM (APCI, $\text{M}+\text{H}^+$): 344,1.

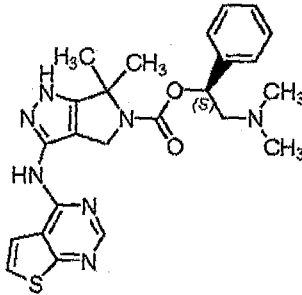
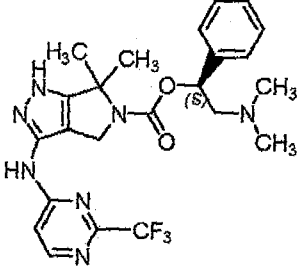
Un tubo resellable se cargó con el compuesto 68f (88 mg, 0,257 mmol), 4-cloro-tieno(3,2-d)-pirimidina (88 mg, 2 eq) y una mezcla de ácido acético y agua (1 a 1, 1 ml). El tubo se tapó y se agitó a 100°C durante 1 hora. Después se purificó dos veces por HPLC prep. para dar el compuesto del título 68 en forma de un sólido blanco (36 mg, 29% de rendimiento). RMN ^1H (CD_3OD , una mezcla de rotámeros, sólo se dan los desplazamientos químicos de la forma mayoritaria) δ : 1,55 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,21-3,37 (m, 1H), 4,44-4,57 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H), 7,22-7,43 (m, 6H), 8,01-8,09 (m, 1H), 8,55 (s, 1H). CL-EM (APCI, $\text{M}+\text{H}^+$): 478,2. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}\cdot 0,2\text{HOAc}\cdot 0,45\text{TFA}\cdot 0,98\text{H}_2\text{O}$): C, H, N.

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 69	6,6-dimetil-3-[(2-metiltien[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,55 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,93 (d, J=5 Hz, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,84 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J=13,1 Hz, 1H), 6,13 (dd, J=10,7, 2,3 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 5H), 7,58 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J=6 Hz, 1H), 9,49 (s ancho, 1H), 10,45 (s, 1H). CL-EM [M+H]⁺ 492 Anal (C₂₅H₂₉N₇O₂S.1,8H₂O.0,44TFA.0,4HOAc) C, H, N, S. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-2-metiltien[2,3-d]pirimidina en lugar de 68g.
 70	3-[(2-cianopirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,49 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 4,92 (d, J=13,39 Hz, 1H), 5,14 (d, J=13,39 Hz, 1H), 6,03 (dd, J=2,27, 10,86 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,06 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,06 Hz, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H), 8,19-8,25 (m, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 447,1. Anal. (C₂₃H₂₆N₈O₂.1,91TFA): C, H, N. HPLC-Detección UV: >95% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloropirimidina-2-carbonitrilo en lugar de 68g.

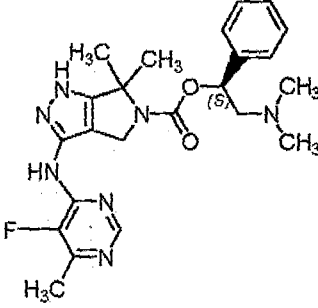
Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 71	6,6-dimetil-3-[(6-metiltien[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se dan los desplazamientos químicos de la forma mayoritaria) δ: 1,55 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,33-3,46 (m, 1H), 3,64-3,81 (m, 1H), 4,63-4,80 (m, 2H), 6,04-6,14 (m, 1H), 7,22-7,45 (m, 6H), 8,41 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 492,3. Anal. (C₂₅H₂₉N₇O₂S•1,74TFA.0,58H₂O): C, H, N. HPLC- Detección UV: 93% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-6-metiltien[2,3-d]pirimidina en lugar de 68g.
 72	3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidín-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo. RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se dan los desplazamientos químicos de la forma mayoritaria) δ: 1,25 (t, J=7,07 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 1H), 4,25 (q, J=7,07 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,07-6,15 (m, 1H), 7,28-7,43 (m, 5H), 7,97 (d, J=3,28, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 484,2. Anal. (C₂₄H₃₀FN₇O₃•2,06TFA•0,31H₂O): C, H, N; HPLC- Detección UV: 100% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-2-etoxi-5-fluoropirimidina en lugar de 68g.

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 73	6,6-dimetil-3-[(2-metiltien[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,67 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 3,48 (dd, J = 13,9, 2,5 Hz, 1H), (dd, J = 13,6, 10,6 Hz, 1H), 4,71-4,99 (m, 2H), 6,21- 6,22 (m, 1H), 7,39-7,58 (m, 6H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H). CL-EM 492 (M+H). Anal. (C₂₅H₂₉N₇O₂S.2,75 TFA) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 73 usando 4-cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina en lugar de 68g.
 74	3-[(2-cianoquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo RMN ¹H (400MHz, CD₃OD): δ 1,62 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 5,13 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H) 7,36-7,46 (m, 3H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H). CL-EM 497 (M+H). Anal. (C₂₇H₂₈N₈O₂.1,9 TFA.0,25agua) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloroquinazolina-2-carbonitrilo en lugar de 68g.

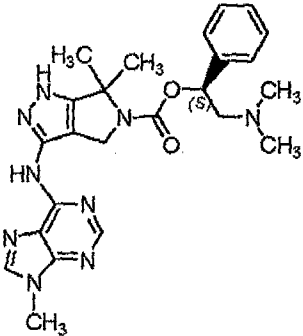
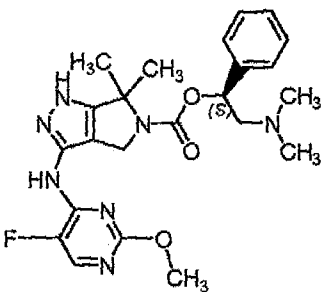
256
266

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 75	6,6-dimetil-3-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil. $R_f = 0,26$ (NH_3 al 7% en metanol/CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 1,59 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 5,80-5,86 (m, 1H), 7,27-7,46 (m, 5H), 8,01-8,04 (m, 1H), 8,58 (ancho, 1H), 8,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H). CL-EM 478 (M+H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2\text{S} \cdot 0,06 \text{ TFA} \cdot 0,10 \text{ hexano}$) C, H, N. HPLC > 99% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 68g.
 76	6,6-dimetil-3-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ: 1,58 (m, 6H), 2,22 (m, 6H), 4,76 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5H). EM-APCI: [M+H] 490. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 68g.

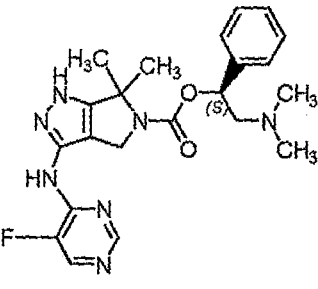
257
261

Estructura y Ejemplo nº	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 77	3-[(5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se dan los desplazamientos químicos de la forma mayoritaria) δ: 1,52 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,68-2,83 (m, 1H), 4,43-4,65 (m, 2H), 5,84-5,95 (m, 1H), 7,18-7,41 (m, 5H), 8,25 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 454,2. Anal. (C₂₃H₂₈FN₇O₂·0,45TFA·0,40HOAc·0,20H₂O) C, H, N. HPLC - Detección UV: 100% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina en lugar de 68g.

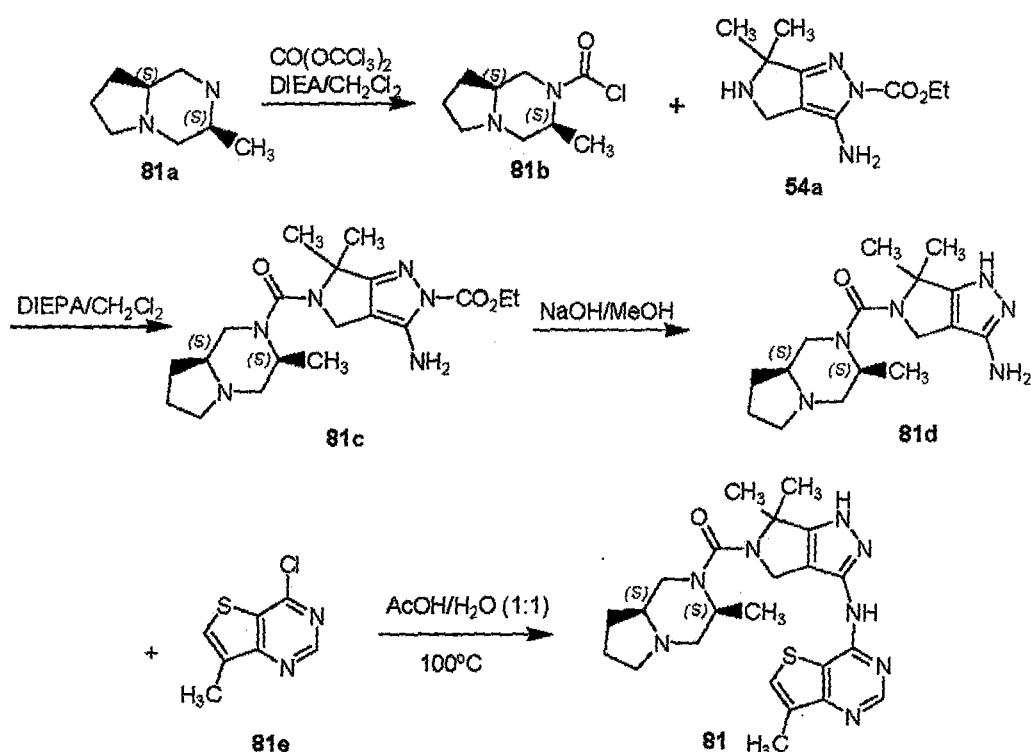
258
262

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 78	6,6-dimetil-3-[(9-metil-9H-purin-6-il)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se dan los desplazamientos químicos de la forma mayoritaria) δ: 1,55 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 4,72-4,81 (m, 2H), 6,07-6,12 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H), 8,14 (s, 1H), 8,44 (s, 1H). CL-EM (APCI, M+H⁺): 476,2. Anal. (C₂₄H₂₉N₉O₂·1,87TFA·0,73H₂O): C, H, N. HPLC- Detección UV: 100% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 78 usando 6-cloro-9-metil-9H-purina en lugar de 68g.
 79	3-[(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,62 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,47-3,50 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,58-4,61 (m, 2H), 6,18-6,20 (m, 1H), 7,41-7,57 (m, 5H), 8,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H). CL-EM 470 (M+H). Anal. (C₂₃H₂₈N₇O₃F·2,30TFA·0,25H₂O) C, H, N. HPLC> 99% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina en lugar de 68g.

259
263

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 80	3-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo. RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD): δ 1,61 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 1H), 4,93-4,98 (m, 2H), 5,87-5,96 (m, 1H), 7,28-7,45 (m, 5H), 8,28 (br, 1H), 8,48 (ancho, 1H). CL-EM 440 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₆N₇O₂F.0,70 H₂O.0,30 hexano) C, H, N. HPLC = 90% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 68g.

Ejemplo 81: N-(6,6-dimetil-5-[[[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



Preparación del compuesto 81b: cloruro de (3S,8aS)-3-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carbonilo

A una mezcla agitada de trifosgeno (2,11 g, 1 eq) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C se añadió DIPEA (1,8 ml, 1,5 eq) y (3S,8aS)-3-metiloctahidropirrol[1,2-a]pirazina (81a, 1g, 7,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar un residuo, el compuesto 81b, el cual se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 81c: 3-amino-6,6-dimetil-5-[[3-aminopirazol-2(4H)-carboxilato de etilo]]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo

A una mezcla agitada del compuesto I(H) 3-amino-6,6-dimetilpirrol[3,4-c]pirazol-5 2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo y 2-etilo (5,65 g, 17,4 mmol)

261
265

en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar la sal de HCl bruta del compuesto **54a**. Una parte del residuo (**54a**, 1g, 4,46 mmol) se añadió a una mezcla agitada del cloruro de (3S,8aS)-3-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazina-2(1H)-carbonilo (**81b**, 1,4 g, 2 eq) en CH₂Cl₂ (20 ml), DIPEA (1,2 ml, 2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con MeOH/DCM al 5-15% proporcionó el compuesto **81c**. RMN ¹H (CD₃)₂SO δ: 1,2 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,52 (m, 6H), 1,64 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,33 (m, 2H)

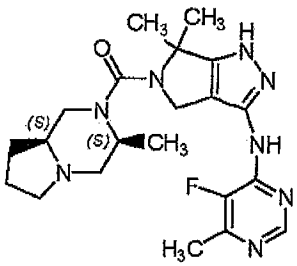
Preparación del compuesto 81d: 6,6-dimetil-5-[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina

A una solución agitada de 3-amino-6,6-dimetil-5-[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo (**81c**, 613 mg, 1,60 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió solución acuosa de NaOH al 20% NaOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃, se secó y se concentró para dar el compuesto **81d**.

A una solución agitada del compuesto **81d** (0,150 g, 0,47 mmol) en ácido acético/agua al 50% (4 ml) se añadió 4-cloro-7-metiltien[3,2-d]pirimidina (175 mg, 2 eq). La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 100°C

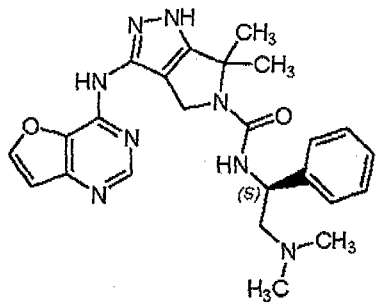
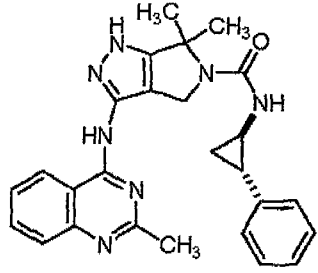
262
266

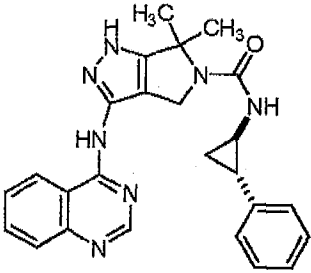
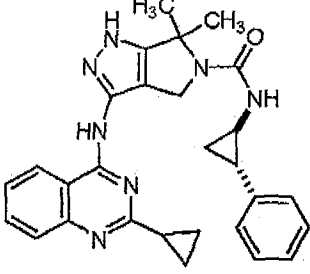
durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **81** en forma de un sólido blanco RMN ^1H (CD_3) $_2\text{SO}$ δ : 1,23 (m, 2H), 1,62 (d, 6H), 1,69 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 82	N-(5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina RMN ^1H (400 MHz, (CD_3)$_2\text{SO}$ δ: 1,23 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,59 (d, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,90 (t, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 8,23 (s, 1H). Procedimiento del Ejemplo 81 usando 4-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina en lugar de 81e.

Más ejemplos:

263
267

Estructura y Ejemplo n°	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 83	N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-3-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,74 (s, 3H) 1,80 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,70 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,41-5,45 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 4H), 8,25 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H). CL-EM 461 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₈N₈O₂·2,40 TFA·0,40 H₂O) C, H, N. HPLC = 95% de pureza Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-clorofuro[3,2-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2004013141 páginas 131-133) en lugar de 54i.
 84	3-[(2-metilquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,12-1,25 (m, 2H), 1,79 (d, J=3,78 Hz, 6H), 2,01 - 2,09 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,77 - 2,86 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 3H), 7,24 (t, J=7,55 Hz, 2H), 7,57 (t, J=7,68 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,06 Hz, 1H), 7,83 (t, J=7,55 Hz, 1H), 8,30 (d, J=8,31 Hz, 1H). Anal. (C₂₆H₂₇N₇O·0,3HOAc·0,5H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-metilquinazolina en lugar de 31c.

Estructura y Ejemplo nº	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 85	3-(quinazolin-4-ilamino)-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,12-1,27 (m, 2H), 1,79 (d, J=3,53 Hz, 6H), 2,03 - 2,16 (m, 1H), 2,81 (dd, J=6,42, 3,15 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,08 - 7,19 (m, 3H), 7,24 (t, J=7,68 Hz, 2H), 7,65 (t, J=7,55 Hz, 1H), 7,77 - 7,96 (m, 2H), 8,35 (d, J=8,31 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H). Anal. (C₂₅H₂₅N₇O.0,3HOAc.0,6H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloroquinazolina en lugar de 31c.
 86	3-[(2-ciclopropilquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,00 - 1,11 (m, J=6,55 Hz, 2H), 1,11 - 1,24 (m, 4H), 1,79 (d, J=3,53 Hz, 6H), 2,00 - 2,09 (m, 1H), 2,14 - 2,27 (m, 1H), 2,73 - 2,87 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 7,07 - 7,18 (m, 3H), 7,24 (t, J=7,68 Hz, 2H), 7,52 (t, J=7,43 Hz, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 1H), 7,81 (t, J=7,55 Hz, 1H), 8,25 (d, J=8,06 Hz, 1H). Anal. (C₂₈H₂₉N₇O.0,2HOAc.0,6H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-ciclopropilquinazolina en lugar de 31c.

Ensayos biológicos, datos de Ki y datos de ensayos celulares

Clonación, expresión y purificación del dominio de la cinasa PAK4 recombinante (KD de PAK4): El ADNc codificante para PAK4 se amplificó a

265
269

partir del clon EST (nº 12) (adquirido en Research Genetics) usando la PCR. Se usaron P33 (ACATATG TCC CATGAGCAGT TCCGGGCTGC CCTGCAGCT) y P34 (CTCA TGGGTGCTTC AGCAGCTCGG CTGCCGTGGC) como el cebador 5' y cebador 3' respectivamente, en la PCR.

- 5 El producto de la PCR amplificado se clonó en un vector Topo (Invitrogen Inc.), y se verificó por secuenciación del ADN. Después se subclonó el KD de PAK4 en el plásmido de expresión pET28a(+), pET24a(+), o pGST4.5. Los plásmidos recombinantes que contenían KD de PAK4 se transformaron en células BL21(DE3) para la expresión de la proteína recombinante. La producción de
- 10 KD de PAK4 se indujo a 27°C por adición de IPTG en las células. Después las células se recogieron y se lisaron para purificar la proteína. Se usaron una columna Ni-NTA (pET28a(+), pET24a(+)) y una columna de glutatión (pGST4.5) para la purificación. Después, la proteína purificada se sometió a la
- 15 trombina para escindir los marcadores N-terminales que se habían heredado de los plásmidos de expresión y así dio los KD de PAK4 que se usaron para el ensayo de Ki de esta invención.

- Condiciones del ensayo enzimático del dominio de la cinasa PAK4: la actividad enzimática de KD de PAK4 se midió por su capacidad para catalizar la transferencia de un resto fosfato de un nucleósido trifosfato a una cadena
- 20 lateral de aminoácido de un péptido disponible en el comercio (secuencia de aminoácidos EVPRRKSLVGTPYWM). La conversión de ATP en ADP acompaña a la reacción catalítica. La producción de ADP a partir de ATP catalizada por el KD de PAK4 se acopló a la oxidación de NADH por las actividades de la piruvato cinasa (PK) y lactato deshidrogenasa (LDH). La
- 25 conversión de NADH en NAD⁺ se controla mediante la disminución de

absorbancia a 340 nm ($\epsilon_{340} = 6,22 \text{ cm}^{-1}\text{mM}^{-1}$) usando un equipo SPECTRAMAX 190 de Molecular Devices junto con el Biomec FX. Las soluciones de reacción típicas contienen fosfoenolpiruvato 2 mM, NADH 0,35 mM, MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, péptido (EVPRRKSLVGTPYWM) 0,4 mM, ATP 0,04 mM, PK 1 unidad/ml, LDH 1 unidad/ml, Tween 20 al 0,01% en HEPES 50 mM, pH 7,5. Los ensayos se inician por adición de KD de PAK4 25 nM. La K_i de KD de PAK4 de cada compuesto de la invención (el inhibidor) se calculó basándose en múltiplos de los índices de porcentajes de inhibición del inhibidor con diferentes concentraciones de inhibidor. El péptido (secuencia de aminoácidos EVPRRKSLVGTPYWM) se adquirió en American Peptide Company. NADH, MgCl_2 , HEPES, DTT, ATP y PK/LDH se adquirieron en Sigma. Tween 20 se adquirió en Calbiochem.

Se usó un procedimiento ELISA de tipo sándwich para medir la actividad de la cinasa PAK4 en las células enteras. La fosforilación dependiente de PAK4 de GEF-H1b se puede determinar controlando la unión de un anticuerpo fosfoespecífico a GEF-H1b. Se usó una línea celular HEK 293 modificada en el bioensayo y ha sido modificada por ingeniería genética para que sobreexpresa tanto GEF-H1b como el dominio de cinasa (KD) de PAK4. El KD de PAK4 es inducible en esta línea celular con tetraciclina (Trex system, Invitrogen). El nombre de esta línea celular se ha denominado TR-293-KDG. Para establecer un suceso de fosforilación en GEF-H1, se inducen las células con doxyciclina para expresar el KD de PAK4. Los pocillos de control negativo no reciben inducción. El efecto de la sustancia candidato se mide como la capacidad para bloquear este suceso de fosforilación.

Se preparó la placa para ELISA por recubrimiento previo de las placas

267
~~271~~

con un anticuerpo de captura (anticuerpo monoclonal de ratón marcado con α -HA), se bloqueó con BSA, y se lavó con Tween 20 al 0,1% en solución salina tamponada con Tris (TBST). Las placas de cultivo tisular (previamente recubiertas con poli-D-lisina) se sembraron con células TR-293-KDG. Se indujo a las células TR-293-KDG para que expresaran el KD de PAK4 con doxiciclina durante toda la noche, y posteriormente y simultáneamente se trataron con las sustancias candidato o diluyente durante una exposición continua adicional de 3 horas. Después las células se lisaron con un tampón de RIPA modificado complementado con inhibidores de proteasa. Los lisatos de las células enteras recientes después se añadieron a la placa de ELISA durante 2 horas. Entre todas las etapas posteriores las placas se lavaron 4 veces con TBST. Se añadió anticuerpo de detección (que reconoce el epítipo fosfoespecífico en GEF-H1b) durante 1 hora, seguido de la adición de un anticuerpo secundario de cabra α -conejo ligado a la enzima durante 45 minutos. El desarrollo de color del anticuerpo ligado a la enzima se llevó a cabo con sustrato peroxidasa, ABTS (Moss, Inc.) con absorbancia a 405 nM leído con un espectrofotómetro después de 30 minutos de incubación. Los valores de CE50 se calcularon por ajuste de la curva sigmoide usando un análisis de cuatro parámetros.

Datos de K_i del dominio de cinasa PAK4 y datos de CE50 del ensayo celular de PAK4 de los compuestos de los **Ejemplos 1-86**:

Ejemplo nº	Datos de K_i (μ M)	CE50 (nM)
1	0,041	>2000
2	0,014	36
3	0,011	16
4	0,11	

268
~~272~~

Ejemplo nº	Datos de Ki (μ M)	CE50 (nM)
5	0,22	87
6	0,0028	0,94
7	0,087	>4000
8	0,61	
9	0,27	>4000
10	0,12	>4000
11	0,96	
12	0,038	78
13	N/E	>4000
14	0,27	
15	0,090	500
16	0,076	1267
17	0,77	
18	0,34	
19	0,19	
20	0,090	1199
21	0,24	
22	0,72	
23	0,14	>4000
24	0,64	
25	0,78	
26	0,22	
27	0,20	
28	0,27	
29	0,66	
30	0,080	968
31	0,020	103
32	0,0035	19
33	0,047	618
34	0,021	778

269
~~273~~

Ejemplo n°	Datos de Ki (μM)	CE50 (nM)
35	0,26	262
36		>4000
37	0,27	805
38	0,096	1470
39		>4000
40	0,018	98
41	0,024	147
42	0,094	610
43	0,45	>4000
44	0,23	>4000
45	0,025	32
46	0,0072	21
47	0,37	401
48	1	
49	0,16	332
50	0,016	340
51	0,018	31
52	0,0035	19
53	0,067	1745
54	0,14	
55		>4000
56	0,24	570
57	0,94	
58	0,014	2,5
59	0,17	2,4
60	0,040	<3,9
61	0,022	19
62	0,015	15
63	0,02	<3,9
64	0,003	<3,9

270
~~224~~

Ejemplo nº	Datos de Ki (μ M)	CE50 (nM)
65	0,68	67,13
66	0,17	<3,9
67	0,28	20
68	0,0067	20
69	0,0019	3,0
70	0,0088	1,9
71	0,0052	
72	0,016	4,4
73	0,0016	<3,9
74	0,0036	<3,9
75	0,0052	<3,9
76	0,0083	<3,9
77	0,093	69
78	0,33	>4000
79	0,039	<3,9
80	0,12	20
81	0,084	
82	2,5	
83	0,058	84
84	0,034	455
85	0,10	
86	0,055	

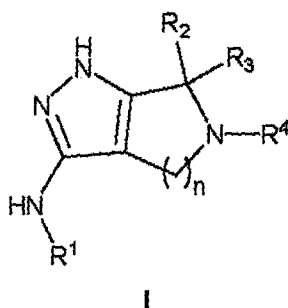
277
~~275~~

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que:

R¹ se elige de -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, cicloalqueno C₄-C₁₂, cicloalqueno C₄-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido con 1 a 6 R⁵, heterociclilo de 3-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros sustituido con 1 a 6 R⁵, aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 6 R⁵, heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 6 R⁵, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con 1 a 6 R⁵, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros sustituido con 1 a 6 R⁵, en los que cualesquiera dos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros, y dicho anillo condensado está además opcionalmente sustituido con 1-3 R^f;

R^2 y R^3 se elige cada uno independientemente de -H, perfluoroalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -(alquilen C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_6), alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-(L)_m$ -haluro, $-(L)_m$ -CN, $-(L)_m$ -OH, $-(L)_m$ -NH₂, $-(L)_m$ -(monoalquilamino C_1-C_6) y $-(L)_m$ -(dialquilamino C_2-C_8), con la
5 condición de que R^2 y R^3 no sean ambos H; o R^2 y R^3 pueden formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_4-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros, y dicho anillo está además opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , oxo, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -haluro, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -CN, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -OH,
10 $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -NH₂, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(monoalquilamino C_1-C_6) y $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(dialquilamino C_2-C_8);

R^4 se selecciona de R^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CH(R^t)R^a$, $-C(O)NHCH(R^a)R^b$, $-C(O)OCH(R^a)R^b$, $-C(O)CH(R^t)CH(R^a)R^b$, $-C(O)SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ y
15 $-S(O)_2OR^a$, en los que R^t es H o alquilo C_1-C_3 ;

cada R^5 se selecciona independientemente de R^c , $-(L)_m$ -haluro, $-(L)_m$ -CN, $-(L)_m$ -C(O) R^c , $-(L)_m$ -C(O) OR^c , $-(L)_m$ -C(O) NR^cR^d , $-(L)_m$ -C(O) SR^c , $-(L)_m$ - OR^c , $-(L)_m$ -OC(O) R^c , $-(L)_m$ -OC(O) NR^cR^d , $-(L)_m$ -O-C(O) OR^c , $-(L)_m$ -NO₂, $-(L)_m$ - NR^cR^d , $-(L)_m$ -N(R^c)C(O) R^d , $-(L)_m$ -N(R^c)C(O) OR^d , $-(L)_m$ - $NR^cS(O)R^d$, $-(L)_m$ - $NR^cS(O)OR^d$,
20 $-(L)_m$ - $NR^cS(O)_2R^d$, $-(L)_m$ - $NR^cS(O)_2OR^d$, $-(L)_m$ - SR^c , $-(L)_m$ -S(O) R^c , $-(L)_m$ -S(O) OR^c , $-(L)_m$ -S(O) $_2R^c$, $-(L)_m$ -S(O) $_2OR^c$, $-(L)_m$ -S(O) NR^cR^d , $-(L)_m$ -S(O) $_2NR^cR^d$, $-(L)_m$ -O-L- NR^cR^d , $-(L)_m$ -O-L- OR^c y $-(L)_m$ - NR^c -L- OR^d ;

cada R^a , R^b , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, $-(L)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_{12} , $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_{12}),
25 $-(cicloalquilen\ C_3-C_5)_m$ -(alquenilo C_2-C_{12}), $-(L)_m$ -(cicloalquenilo C_4-C_{12}),

273
~~270~~

-(cicloalquilen C_3-C_5)_m-(alquinilo C_2-C_{12}), $-(L)_m$ -(heterociclilo de 3-12 miembros), $-(L)_m$ -(arilo C_6-C_{10}) y $-(L)_m$ -(heteroarilo de 5-12 miembros), cada R^a , R^b , R^c y R^d está además independiente y opcionalmente sustituido con 1-6 R^f ; R^a y R^b , o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, pueden formar opcionalmente un

5 anillo seleccionado de heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, y dicho anillo está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f ;

cada R^f se selecciona independientemente de oxo, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_7), $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(heterociclilo de 3-7

10 miembros), $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(heteroarilo de 5-7 miembros), $-(L)_m$ -haluro, $-(L)_m$ -CN, $-(L)_m$ -C(O) R^k , $-(L)_m$ -C(O)OR^k, $-(L)_m$ -C(O)NR^kR^j, $-(L)_m$ -OR^k, $-(L)_m$ -OC(O) R^k , $-(L)_m$ -NO₂, $-(L)_m$ -NR^kR^j, $-(L)_m$ -N(R^k)C(O)R^j, $-(L)_m$ -O-L-NR^kR^j, $-(L)_m$ -SR^k, $-(L)_m$ -S(O) R^k , $-(L)_m$ -S(O)₂R^jR^k, cada R^f está además independiente y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , haluro y

15 perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

cada R^k y R^j es independientemente -H, -OH, perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_6) o $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(heterociclilo de 3 a 6 miembros), R^k y R^j pueden formar opcionalmente un anillo seleccionado de heterociclilo de 3-7 miembros y

20 heteroarilo de 5-7 miembros, dicho anillo está además opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , oxo, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -haluro, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -CN, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -OH, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -NH₂, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(monoalquilamino C_1-C_6) y $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(dialquilamino C_2-C_8);

25 cada L es independientemente un radical divalente seleccionado de

274
~~274~~

-(alquilen C₁-C₆)-, -(cicloalquilen C₃-C₇)-, -(alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilen C₃-C₇)- y -(cicloalquilen C₃-C₇)-(alquilen C₁-C₆)-;

cada m es independientemente 0 ó 1; y

n es 1, 2 ó 3;

5 o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que cada R² y R³ se
10 selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₃ no sustituido y cicloalquilo C₃-C₅ no sustituido, o R² y R³ forman un anillo seleccionado de ciclopropilo no sustituido, ciclobutilo no sustituido y ciclopentilo no sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R² es metilo no sustituido
15 y R³ es metilo no sustituido.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es -C(O)NHCH(R^a)R^b.

20 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es -C(O)OCH(R^a)R^b.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es -C(O)CH(R^t)CH(R^a)R^b.

275
~~2000~~

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que R^a se selecciona de $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-fenilo}$, $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-(heteroarilo de 5-12 miembros)}$, $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-(cicloalquilo } C_3-C_{12})$ y $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-(heterociclilo de 3-12 miembros)}$, y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f ; R^b se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con $-NR^jR^k$, y $-(\text{alquilen } C_1-C_3)_m\text{-(heterociclilo } C_3-C_{12})$ opcionalmente sustituido con 1-6 R^f .
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^b es un grupo metilo sustituido con $-NR^jR^k$.
10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^a se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f , y R^b es un grupo metilo sustituido con NR^jR^k .
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^4 es $-C(O)NR^aR^b$, en el que R^b se selecciona de H y alquilo C_1-C_3 .
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^4 es $-C(O)OR^a$.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^4 es $C(O)CH(R^t)R^a$, en el que R^t se selecciona de H y alquilo C_1-C_3 .
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que R^a

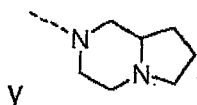
276
281

se selecciona de -(cicloalquilen C₃-C₅)-fenilo, -(cicloalquilen C₃-C₅)-(heteroarilo de 5-12 miembros) y -(cicloalquilen C₃-C₅)-(heterociclilo de 3-12 miembros), y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f.

5 15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^a es -(ciclopropilen)-fenilo, y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1, R⁴ es -C(O)NR^aR^b, y en el que R^a y R^b forman un anillo seleccionado de heterociclilo de 3-12
10 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, y dicho anillo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y dicho anillo está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f.

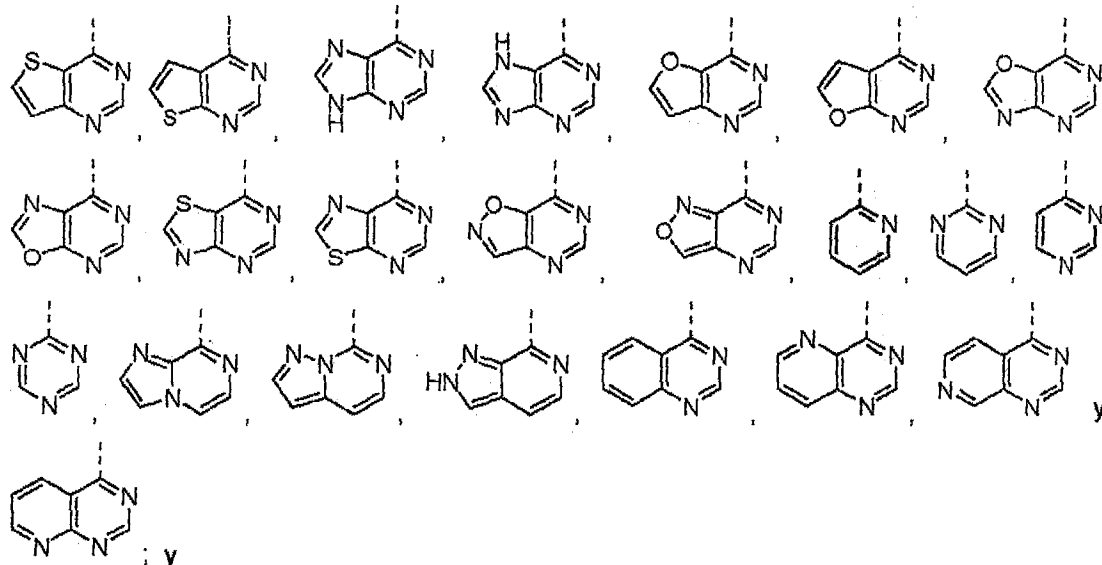
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que el anillo formado por R^a y
15 R^b se selecciona de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo



y el anillo está además opcionalmente sustituido con 1-6 R^f.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que R¹ es heteroarilo de 5-12 miembros y R¹ está además opcionalmente sustituido
20 con 1-6 R⁵.

19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que R¹ se selecciona de:



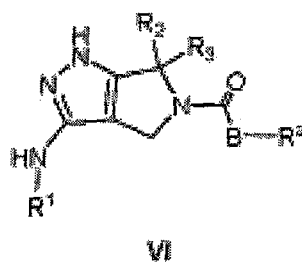
R^1 está además opcionalmente sustituido con 1-5 R^5 .

20. El compuesto de la reivindicación 18 ó 19, en el que cada R^5 es
- 5 independientemente $-(L^1)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_4), $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con 1-2 alquilos C_1-C_3 , $-(L^1)_m$ -haluro, $-(L^1)_m$ -CN, $-(L^1)_m$ -C(O) R^k , $-(L^1)_m$ -C(O)OR k , $-(L^1)_m$ -C(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -C(O)SR j , $-(L^1)_m$ -OR k , $-(L^1)_m$ -OC(O) R^k , $-(L^1)_m$ -OC(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -NO $_2$,
- 10 $-(L^1)_m$ -NR j R k , $-(L^1)_m$ -N(R k)C(O)R j , $-(L^1)_m$ -N(R k)C(O)OR j , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -NR j R k , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -NR j -L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -SR k , $-(L^1)_m$ -S(O) R^k , $-(L^1)_m$ -S(O)OR k , $-(L^1)_m$ -S(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ R k , $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ OR k o $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ NR j R k , en los que cada R j y R k es independientemente H, OH, alquilo C_1-C_3 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R j y R k en el mismo nitrógeno forman un anillo de 3-4 miembros
- 15 seleccionado de aziridinilo y azetidinilo; L 1 es un radical divalente seleccionado de $-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-$, $-(heterociclileno\ de\ 3-4\ miembros)-$, $-(alquilen\ C_1-C_3)-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-$, $-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-$

(alquilen C₁-C₃)-, -(alquilen C₁-C₃)-(heterociclileno de 3-4 miembros)- y -(heterociclileno de 3-4 miembros)-(alquilen C₁-C₃)-.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que cada R^5 es
5 independientemente haluro o alquilo C_1-C_3 .

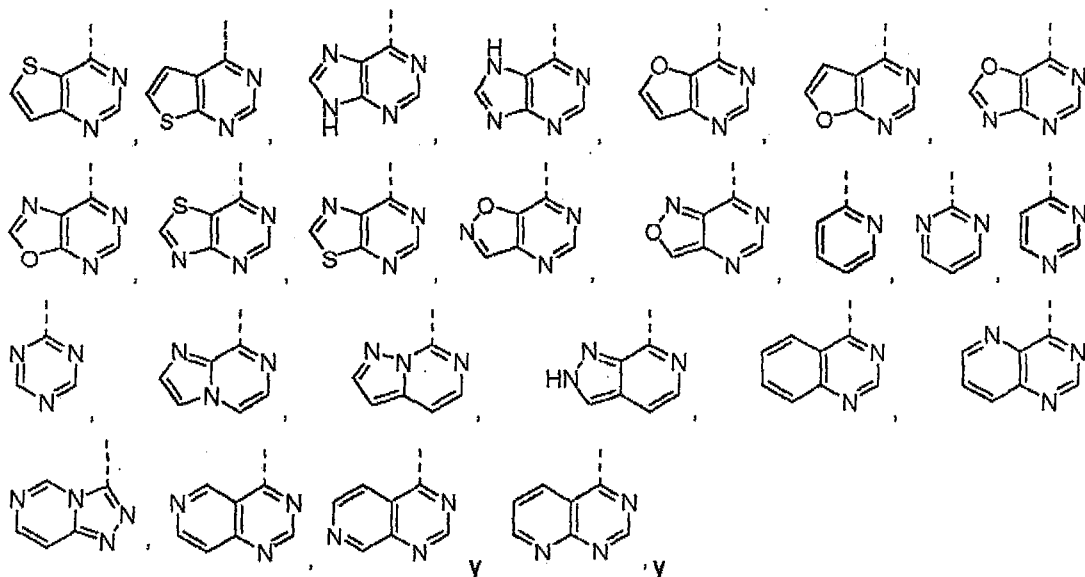
22. Un compuesto de fórmula VI,



en la que:

10 B es un enlace, $-\text{CHR}^t$, $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$, en el que R^t es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^1 se selecciona de



R¹ está además opcionalmente sustituido con 1-5 R⁵;

279
~~281~~

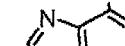
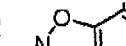
R^2 es alquilo C_1-C_3 no sustituido, R^3 es alquilo C_1-C_3 no sustituido, o R^2 y R^3 forman un anillo seleccionado de ciclopropilo no sustituido y ciclobutilo no sustituido;

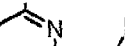
cada R^5 es independientemente R^x ;

- 5 cada R^x es independientemente $-(L^1)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_4), $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C_1-C_3 , $-(L^1)_m$ -haluro, $-(L^1)_m$ -CN, $-(L^1)_m$ -C(O) R^k , $-(L^1)_m$ -C(O)OR k , $-(L^1)_m$ -C(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -C(O)SR j , $-(L^1)_m$ -OR k , $-(L^1)_m$ -OC(O)R k , $-(L^1)_m$ -OC(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -NO $_2$, $-(L^1)_m$ -NR j R k , $-(L^1)_m$ -N(R k)C(O)R j , $-(L^1)_m$ -N(R k)C(O)OR j , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -NR j R k , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -NR j -L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -SR k , $-(L^1)_m$ -S(O)R k , $-(L^1)_m$ -S(O)OR k , $-(L^1)_m$ -S(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ R k , $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ OR k o $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ NR j R k , en los que cada R j y R k es independientemente H, OH, alquilo C_1-C_3 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R j y R k en el mismo nitrógeno,
- 10 forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado de aziridinilo y azetidinilo; L 1 es un radical divalente seleccionado de $-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-$, $-(heterociclilen\ de\ 3-4\ miembros)-$, $-(alquilen\ C_1-C_3)-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-$, $-(cicloalquilen\ C_3-C_4)-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-(alquilen\ C_1-C_3)-(heterociclilen\ de\ 3-4\ miembros)-$ y $-(heterociclilen\ de\ 3-4\ miembros)-(alquilen\ C_1-C_3)-$;
- 15
- 20 R^a se selecciona de $-(cicloalquilen\ C_3-C_7)$ -fenilo, $-(cicloalquilen\ C_3-C_7)$ -(heteroarilo de 5-12 miembros), $-(cicloalquilen\ C_3-C_7)$ -(heterociclilo de 3-12 miembros) y $-(cicloalquilen\ C_3-C_7)-(cicloalquilo\ C_3-C_{12})$, R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x ; y
- 25 cada m es independientemente 0 ó 1;
- o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

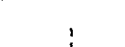
5



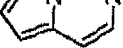




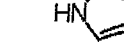




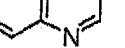



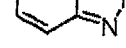


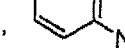



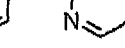
















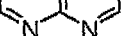




































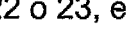
















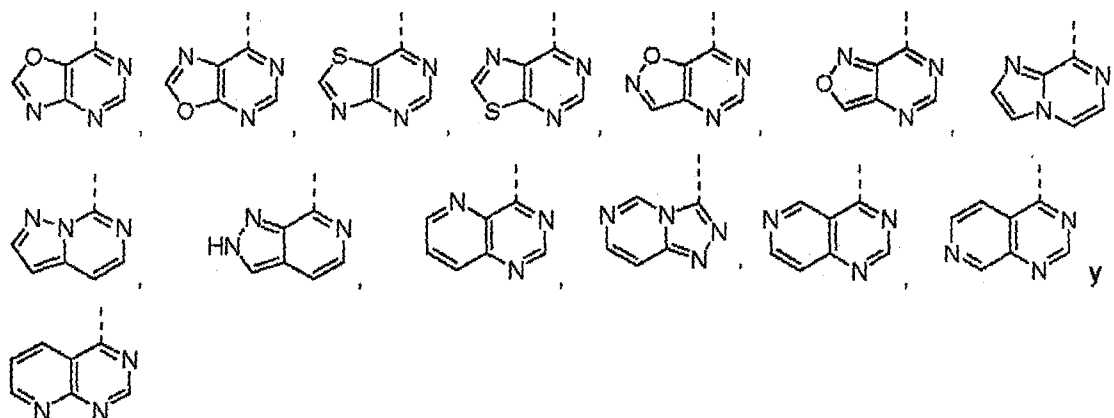




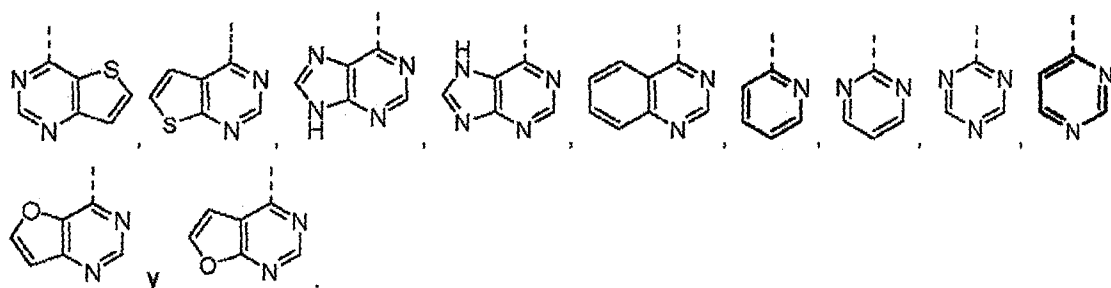


27. El compuesto de la reivindicación 26, en el que R¹ se selecciona de

281
206



28. El compuesto de la reivindicación 26, en el que R^1 se selecciona de

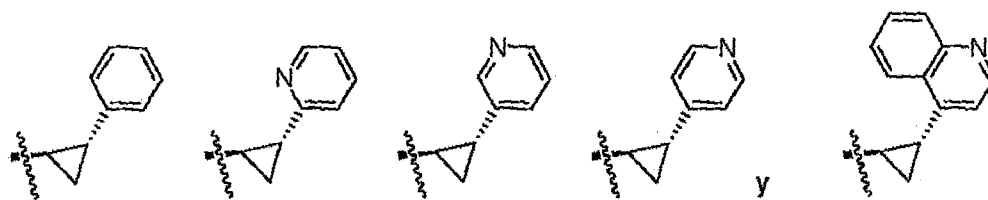


5

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, en el que R^a se selecciona de -ciclopropilfenilo, -ciclopropil(heteroarilo de 5-12 miembros) y -ciclopropil(heterociclilo de 3-12 miembros), R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x .

10

30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que R^a se selecciona de

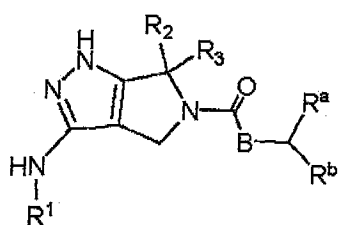


282
~~207~~

en los que la estereoquímica indicada en el presente documento representa que los dos sustituyentes del grupo ciclopropileno están en *trans*, R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x .

- 5 31. El compuesto de la reivindicación 30, en el que la estereoquímica indicada en el presente documento representa la estereoquímica absoluta en los centros de carbono del grupo ciclopropileno.

32. Un compuesto de fórmula VII,



VII

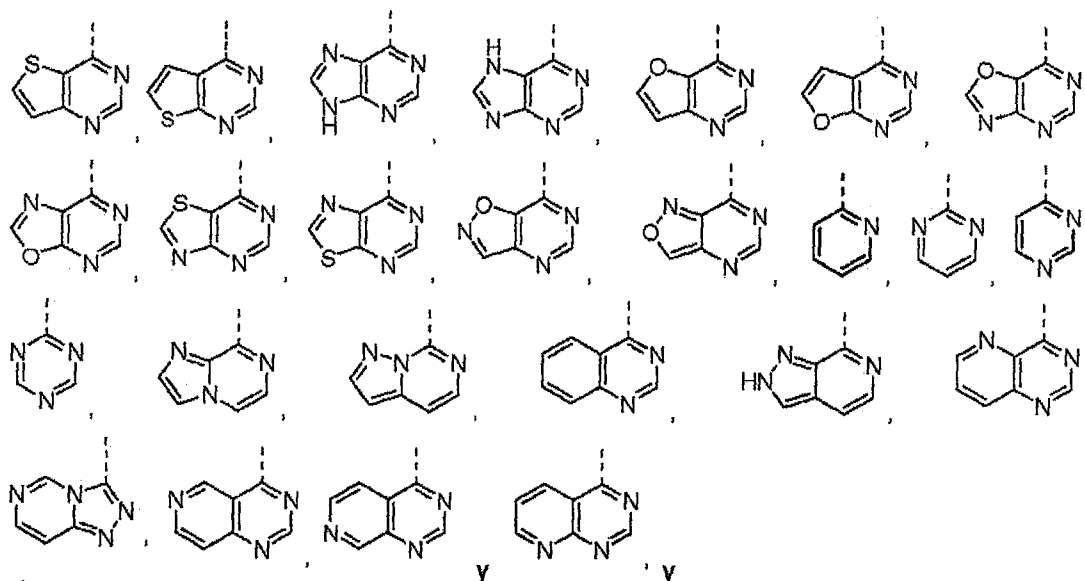
10

en la que:

B es un enlace, $-CHR^t$, $-O-$ o $-NH-$, en el que R^t es H o alquilo C_1-C_3 ;

R^1 se selecciona de

283
288



R^1 está además opcionalmente sustituido con 1-5 R^5 ;

R^2 es alquilo C_1-C_3 no sustituido, R^3 es alquilo C_1-C_3 no sustituido, o R^2 y R^3 forman un anillo seleccionado de ciclopropilo no sustituido y ciclobutilo no sustituido;

R^a se selecciona de $-(L^2)_m$ -fenilo, $-(L^2)_m$ -(heteroarilo de 5-12 miembros), $-(L^2)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_{12}), y $-(L^2)_m$ -(heterociclilo de 3-12 miembros), en los que L^2 es un radical divalente seleccionado de $-(alquilen C_1-C_3)-$, $-(cicloalquilen C_3-C_4)-$, $-(alquilen C_1-C_3)-(cicloalquilen C_3-C_4)-$, $-(cicloalquilen C_3-C_4)-(alquilen C_1-C_3)-$, $-O-$, $-(alquilen C_1-C_3)-O-$ y $-O-(alquilen C_1-C_3)-$, y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x ;

R^b es $-(alquilen C_1-C_6)_m-NR^pR^q$, en el que cada uno de R^p y R^q es independientemente H, alquilo C_1-C_3 , o R^p y R^q forman un heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O y N, y dicho heterociclilo de 3-7 miembros está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de haluro y alquilo C_1-C_3 ;

284
289

cada R^5 es independientemente R^x ;

- cada R^x es independientemente $-(L^1)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_4), $-(alquilen\ C_1-C_3)_m$ -(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con
- 5 1-2 alquilo C_1-C_3 , $-(L^1)_m$ -haluro, $-(L^1)_m$ -CN, $-(L^1)_m$ -C(O) R^k , $-(L^1)_m$ -C(O)OR k , $-(L^1)_m$ -C(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -C(O)SR j , $-(L^1)_m$ -OR k , $-(L^1)_m$ -OC(O)R k , $-(L^1)_m$ -OC(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -NO $_2$, $-(L^1)_m$ -NR j R k , $-(L^1)_m$ -N(R k)C(O)R j , $-(L^1)_m$ -N(R k)C(O)OR j , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -NR j R k , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -NR j -L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -SR k , $-(L^1)_m$ -S(O)R k , $-(L^1)_m$ -S(O)OR k , $-(L^1)_m$ -S(O)NR j R k , $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ R k , $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ OR k o $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ NR j R k , en los que cada R j y R k es independientemente H, OH, alquilo C_1-C_3 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R j y R k en el mismo nitrógeno forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado de aziridinilo y azetidinilo; L 1 es un radical divalente seleccionado de $-(alquilen\ C_1-C_3)$ -, $-(cicloalquilen\ C_3-C_4)$ -, $-(heterociclilen\ de\ 3-4\ miembros)$ -, $-(alquilen\ C_1-C_3)$ -(cicloalquilen\ C $_3$ -C $_4$)-, $-(cicloalquilen\ C_3-C_4)$ -(alquilen\ C $_1$ -C $_3$)-, $-(alquilen\ C_1-C_3)$ -(heterociclilen\ de 3-4 miembros)- y $-(heterociclilen\ de\ 3-4\ miembros)$ -(alquilen\ C $_1$ -C $_3$)-; y
- 10 15
- cada m es independientemente 0 ó 1;
- o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

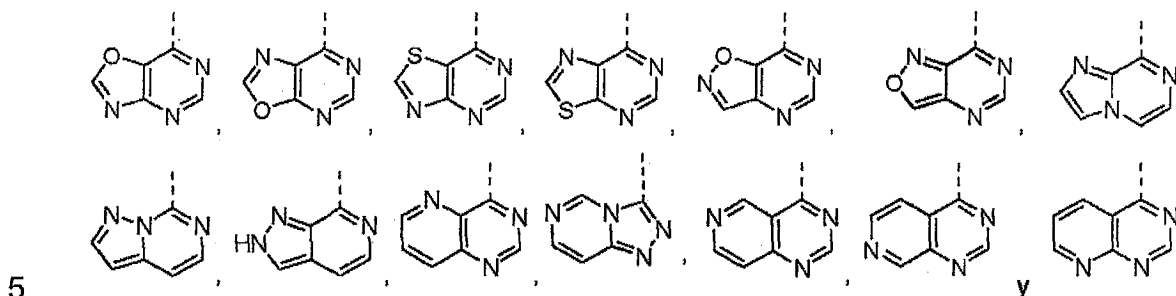
- 20 33. El compuesto de la reivindicación 32, en el que B, R a , R b y el carbono que los conecta forman un centro quiral S en el carbono.

34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que el compuesto tiene una pureza enantiomérica no inferior a 90% respecto al centro quiral S.

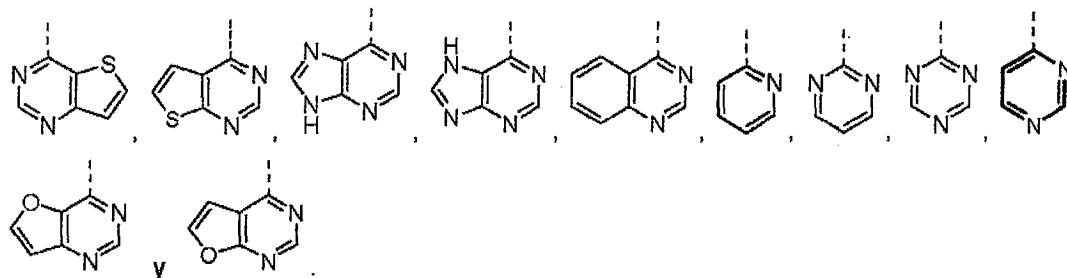
285
290

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en el que, B es -O-, R² es metilo no sustituido y R³ es metilo no sustituido.

36. El compuesto de la reivindicación 35, en el que R¹ se selecciona de



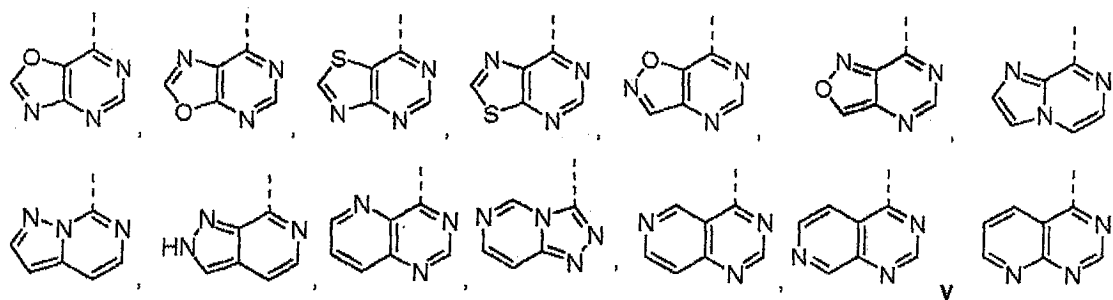
37. El compuesto de la reivindicación 35, en el que R¹ se selecciona de



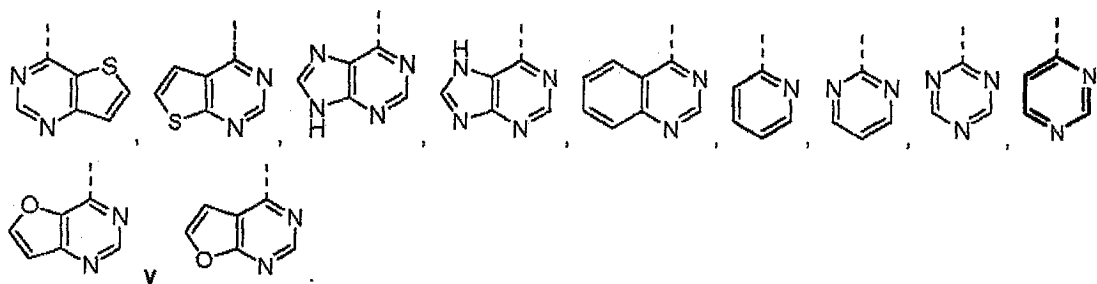
10 38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en el que B es -NH-, R² es metilo no sustituido y R³ es metilo no sustituido.

39. El compuesto de la reivindicación 38, en el que R¹ se selecciona de

286
261



40. El compuesto de la reivindicación 38, en el que R^1 se selecciona de



5

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 32-40, en el que R^b se selecciona de $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y pirrolilo.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 32-41, en el que R^a se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, y R^a está además opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados de oxo y R^x .

43. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42.

44. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una

287
2912

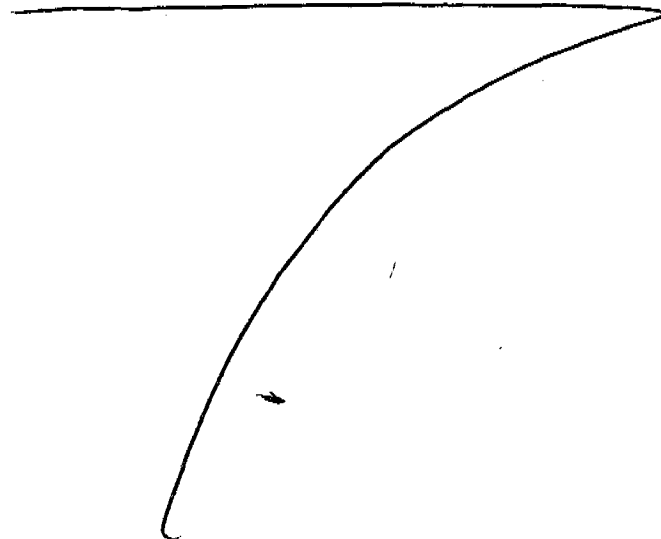
cualquiera de las reivindicaciones 1-42 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 45. Un procedimiento para tratar un estado patológico de un mamífero mediado por la actividad de la proteína cinasa, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-42.

10 46. El procedimiento de la reivindicación 45, en el que el estado patológico del mamífero es el crecimiento tumoral o la proliferación celular anómala.

15 47. Un procedimiento para modular la actividad de una proteína cinasa, que comprende poner en contacto la proteína cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable, de cualquiera de las reivindicaciones 1-42.

48. El procedimiento de la reivindicación 47, en el que la proteína cinasa es una proteína cinasa PAK4.



PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

02 JAN 2007

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o Drouin, Stéphane
Pfizer Global Research and Developm
Ramsgate Road
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27.12.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32205A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/003975

International filing date (day/month/year)
28.12.2005

Priority date (day/month/year)
10.01.2005

Applicant
PFIZER INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

DOCKETED

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ullrich, Josef

Tel. +49 89 2399-8048

Due Date

BY: LDH

Site: Sandwich

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32205A		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/B2005/003975	International filing date (day/month/year) 28.12.2005	Priority date (day/month/year) 10.01.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D519/00 C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00			
Applicant PFIZER INC.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 17.05.2006		Date of completion of this report 27.12.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Schmid, Arnold Telephone No. +49 89 2399-6591 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003975

291
295

Box No. 1 - Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-88 as originally filed

Claims, Numbers

1-48 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003975

292
296

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 45-48

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 45-48 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003975

293
297

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-48
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	22-42, 43-48(partly)
	No: Claims	1-21, 43-48(partly)
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-44
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/003975

294
298

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1) Claims 45-48 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/12242 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A; FANCELLI, DANIELE; PITTALA', VALERIA; VARASI) 14 February 2002 (2002-02-14) cited in the application
- D2: WO 2004/056827 A (PHARMACIA ITALIA SPA; BRASCA, MARIA, GABRIELLA; AMICI, RAFFAELLA; FANC) 8 July 2004 (2004-07-08)
- D3: WO 2004/013144 A (PHARMACIA ITALIA SPA; VILLA, MANUELA; ABRATE, FRANCESCA; FANCELLI, DAN) 12 February 2004 (2004-02-12)

- 2) The present subject-matter and the subject-matter of D1 have an overlap as regards the present R_1 being SO_2 , however it appears that there are no specific compounds disclosed there falling under the present scope.

With regard to D2, it has to be noted that the present R_1 does not encompass a carbonyl group which is the subject of D2.

D3 discloses compounds with hydrogen or halogen in the place of the present R_1 , which is not possible in the present application.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/003975

295
244

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 3) As regards the assessment of inventive step it has to be noted that D1 represents the closest prior art since it discloses structures which have a certain "overlap" ($R_1 = SO_2$) with the present compounds and also concerns the inhibition of kinases, as e.g. PAK4.

However, looking at the present examples it becomes clear that there are only structures exemplified which have a heterocyclic ring as substituent R_1 , whereas present claim 1 encompassed a number of other quite different possibilities which are however in now way comparable to a heterocyclic ring (e.g. SO, SO_2 , alkyl, alkenyl, etc.).

Therefore, the present examples cannot serve as a basis for the whole claimed subject-matter as regards inventive step.

Accordingly the subject-matter of present claims 1-21 and related claims 43-48 does not involve an inventive step with respect to Article 33(3) PCT.

- 4) As regards claims 22-42 which are restricted to compounds with R_1 being a heterocyclic ring, a skilled person looking for alternative PAK4 protein kinase inhibitors would surely not try to use compounds with the specific substituent combination as mentioned above a reasonable expectation to obtain compounds exhibiting the desired properties which could be proved by the applicant on pages 85 to 88.

Therefore the subject-matter of present claims 22-42 and 43-48 insofar as related to claims 22-42 involves an inventive step and thus meets the requirements of Article 33(3) PCT.

- 6) For the assessment of the present claims 45-48 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/003975

296
250

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1) D2 and D3 which represent a relevant prior art should be referred to in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1) The present application discloses merely examples where the substituent R₁ is a heterocyclic ring whereas the scope of present claims 1-21 encompasses a variety of additional substituents which are in now way supported by the present examples (cf. above).

Accordingly the subject-matter of present claims 1-21 does not meet the requirements of Article 6 PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/003975

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D519/00 C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K 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, PAJ, WPI Data, 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 02/12242 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.; FANCELLI, DANIELE; PITTALA', VALERIA; VARASI) 14 February 2002 (2002-02-14) cited in the application	1-21, 43-48
A	page 3, line 12 - page 3, line 20; claims; examples	22-48
X	WO 2004/056827 A (PHARMACIA ITALIA SPA; BRASCA, MARIA, GABRIELLA; AMICI, RAFFAELLA; FANC) 8 July 2004 (2004-07-08)	1-21, 43-48
A	page 3, line 18 - page 3, line 23; claims; examples	22-48
X	WO 2004/013144 A (PHARMACIA ITALIA SPA; VILLA, MANUELA; ABRATE, FRANCESCA; FANCELLI, DAN) 12 February 2004 (2004-02-12)	1-21, 43-48
A	page 3, line 11 - page 3, line 16; claims; examples	22-48

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 June 2006

Date of mailing of the international search report

21/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31-651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/003975

298
202

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 45-48 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2005/003975

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0212242 A	14-02-2002	AU 8765401 A	18-02-2002
		BR 0113176 A	17-06-2003
		CA 2416527 A1	14-02-2002
		CN 1447810 A	08-10-2003
		CZ 20030591 A3	18-06-2003
		EE 200300054 A	15-12-2004
		EP 1320531 A2	25-06-2003
		HU 0300741 A2	28-11-2003
		JP 2004505977 T	26-02-2004
		MX PA03001169 A	30-06-2003
		NO 20030381 A	24-02-2003
		NZ 524475 A	26-11-2004
		PL 360663 A1	20-09-2004
		SK 1882003 A3	03-06-2003
		US 2003171357 A1	11-09-2003
		ZA 200301813 A	22-06-2004
WO 2004056827 A	08-07-2004	AU 2003300255 A1	14-07-2004
		BR 0317455 A	16-11-2005
		CA 2508069 A1	08-07-2004
		CN 1726217 A	25-01-2006
		EP 1575954 A2	21-09-2005
		HR 20050562 A2	31-12-2005
		JP 2006514026 T	27-04-2006
		MA 27569 A1	03-10-2005
		MX PA05006791 A	08-09-2005
WO 2004013144 A	12-02-2004	AU 2003244649 A1	23-02-2004
		BR 0312913 A	12-07-2005
		CA 2493637 A1	12-02-2004
		EP 1527074 A1	04-05-2005
		JP 2005537290 T	08-12-2005
		MX PA05000945 A	16-05-2005