

Q.F.



Organización CSA Ltda

0007



INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-34058

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PIRAZOLOPIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINAS
QUINASAS

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 4 Abril de 2008

P2008/000073



No. 08-03-058- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 16:26:11 Dep: 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 299

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000073

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: SCHERING CORPORATIONDirección: 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: EstadounidenseLugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: _____

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/039136

Fecha

Octubre 4, 2006Publicación Internacional No. WO 2007/041712

Fecha

Abril 12, 2007

6

Título (54) PIRAZOLOPIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINAS QUINASASClasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 35/00, A61P
25/00, A61P 19/00, A61P 9/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 6, 2005

(31) Número de Solicitud

60/724,197

9

Comprobante de pago No. 08-24,728

Fecha

Marzo 26 de 2008

10

ANEXOS☒ x

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

☒ x

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

☒ x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-120.230

☐

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

☐

Declaraciones.

☒ x

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

☒ x

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

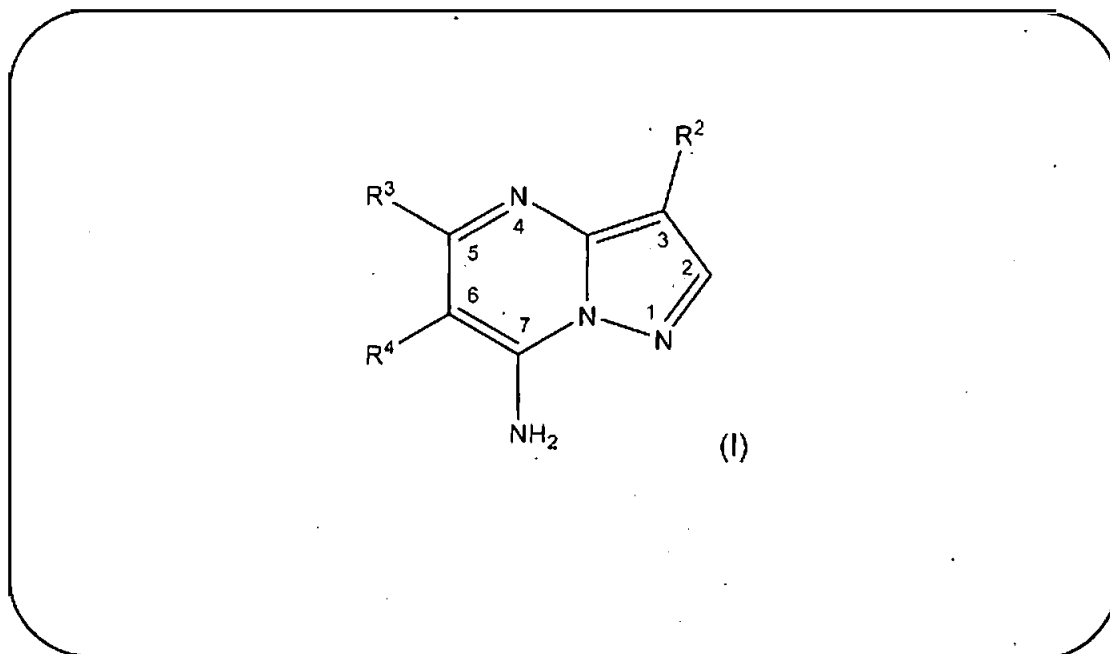
☐

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

☒ x

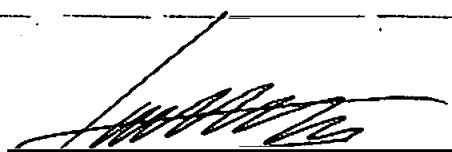
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE IN VENTORES

PCT/US2006/039136

1. **KAMIL PARUCH,**
20 Third Avenue, Garwood,
NJ 07027
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Checo
2. **TIMOTHY J. GUZI,**
48 Red Road, Chatham,
NJ 07928
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
3. **MICHAEL P. DWYER,**
235 Katherine Street,
Scotch Plains, NJ 07076
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
4. **CARMEN S. ALVAREZ**
121 Walnut Street, Livingston,
NJ 07039
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-034058-00000-0000

Fecha: 2008-04-04 16:25:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eje. 373 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 299

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176035-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 24,720
FECHA : MARZO 26 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107000	26/03/2008	4,011,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 59005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey,
Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H.
Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando
las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de
Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de
representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

6

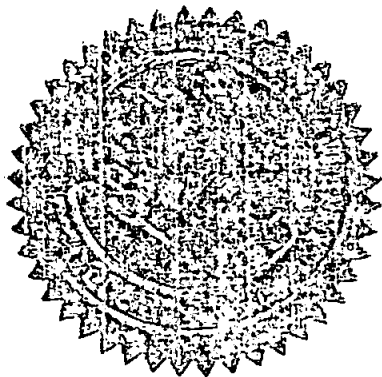
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana Maria 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,

domiciliado en
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o 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:



Edward H. Hazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

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, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

3. That SCHERING CORPORATION

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, 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):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

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

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

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):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/041712 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/039136

(22) International Filing Date: 4 October 2006 (04.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/724,197 6 October 2005 (06.10.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHIER-
ING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PARUCH, Kamli
[CZ/US]; 20 Third Avenue, Garwood, NJ 07027 (US).
GUZI, Timothy, J. [US/US]; 48 Red Road, Chatham, NJ
07928 (US). DWYER, Michael, P. [US/US]; 235 Kather-
ine Street, Scotch Plains, NJ 07076 (US). ALVAREZ,
Carmen, S. [US/US]; 121 Walnut Street, Livingston, NJ
07039 (US).

(74) Agent: KALYANARAMAN, Palaiyur, S.; SCHER-
ING-PILOUGH CORPORATION, Patent Department,
K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ
07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, 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, GH, GE, GI, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, 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).

Declaration under Rule 4.17:

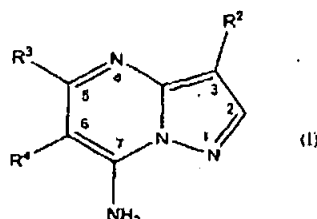
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PYRAZOLOPYRIMIDINES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: In its many embodiments, the present invention provides a novel class of amino-substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds represented by the structural formula (I) as inhibitors of protein and/or checkpoint kinases, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions including one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations including one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more diseases associated with the protein or checkpoint kinases using such compounds or pharmaceutical compositions.

WO 2007/041712 A1

PYRAZOLOPYRIMIDINES AS PROTEIN KINASE

INHIBITORS

Field of the Invention

The present invention relates to 7-amino substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds useful as protein kinase inhibitors (e.g., Akt kinases, Checkpoint kinases, Aurora kinases, Pim kinases, and/or tyrosine kinases), regulators or modulators, pharmaceutical compositions containing the

5 compounds, and methods of treatment using the compounds and compositions to treat diseases such as, for example, cancer, inflammation, arthritis, viral diseases, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, cardiovascular diseases, and fungal diseases.

10

Background of the Invention

Protein kinases are a family of enzymes that catalyze phosphorylation of proteins, in particular the hydroxyl group of specific tyrosine, serine, or threonine residues in proteins. Protein kinases are pivotal in the regulation of a wide variety of cellular processes, including metabolism, cell proliferation, cell

15 differentiation, and cell survival. Uncontrolled proliferation is a hallmark of cancer cells, and can be manifested by a deregulation of the cell division cycle in one of two ways – making stimulatory genes hyperactive or inhibitory genes inactive. Protein kinase inhibitors, regulators or modulators alter the function of kinases such as cyclin-dependent kinases (CDKs), mitogen activated protein kinase

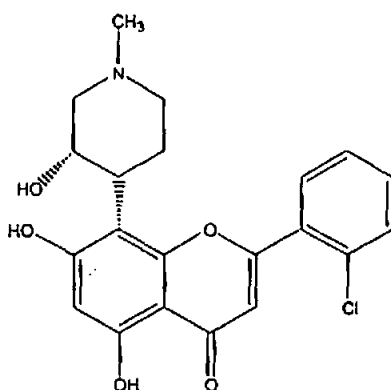
20 (MAPK/ERK), glycogen synthase kinase 3 (GSK3beta), Checkpoint (Chk) (e.g., CHK-1, CHK-2 etc.) kinases, AKT kinases, Aurora kinases, Pim kinases (e.g., Pim-1, Pim-2, Pim-3 etc.), tyrosine kinases and the like. Examples of protein kinase inhibitors are described in WO02/22610 A1 and by Y. Mettey et al in *J. Med. Chem.*, (2003) 46 222-236.

25

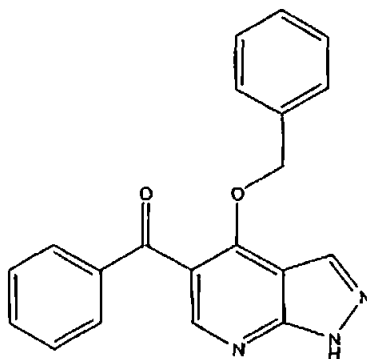
The cyclin-dependent kinases are serine/threonine protein kinases, which are the driving force behind the cell cycle and cell proliferation. Misregulation of CDK function occurs with high frequency in many important solid tumors. Individual CDK's, such as, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 and CDK7,

CDK8 and the like, perform distinct roles in cell cycle progression and can be classified as either G1, S, or G2M phase enzymes. CDK2 and CDK4 are of particular interest because their activities are frequently misregulated in a wide variety of human cancers. CDK2 activity is required for progression through G1 to the S phase of the cell cycle, and CDK2 is one of the key components of the G1 checkpoint. Checkpoints serve to maintain the proper sequence of cell cycle events and allow the cell to respond to insults or to proliferative signals, while the loss of proper checkpoint control in cancer cells contributes to tumorigenesis. The CDK2 pathway influences tumorigenesis at the level of tumor suppressor function (e.g. p52, RB, and p27) and oncogene activation (cyclin E). Many reports have demonstrated that both the coactivator, cyclin E, and the inhibitor, p27, of CDK2 are either over- or underexpressed, respectively, in breast, colon, nonsmall cell lung, gastric, prostate, bladder, non-Hodgkin's lymphoma, ovarian, and other cancers. Their altered expression has been shown to correlate with increased CDK2 activity levels and poor overall survival. This observation makes CDK2 and its regulatory pathways compelling targets for the development of cancer treatments.

A number of adenosine 5'-triphosphate (ATP) competitive small organic molecules as well as peptides have been reported in the literature as CDK inhibitors for the potential treatment of cancers. U.S. 6,413,974, col. 1, line 23-col. 15, line 10 offers a good description of the various CDKs and their relationship to various types of cancer. Flavopiridol (shown below) is a nonselective CDK inhibitor that is currently undergoing human clinical trials, A. M. Sanderowicz *et al*, *J. Clin. Oncol.* (1998) 16, 2986-2999.



Other known inhibitors of CDKs include, for example, olomoucine (J. Vesely *et al*, *Eur. J. Biochem.*, (1994) 224, 771-786) and roscovitine (I. Meijer *et al*, *Eur. J. Biochem.*, (1997) 243, 527-536). U.S. 6,107,305 describes certain pyrazolo[3,4-b] pyridine compounds as CDK inhibitors. An illustrative compound from the '305 patent is:



K. S. Kim *et al*, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 3905-3927 and WO 02/10162 disclose certain aminothiazole compounds as CDK inhibitors.

10 Pyrazolopyrimidines are known. For example, WO92/18504, WO02/50079, WO95/35298, WO02/40485, EP94304104.6, EP0628559 (equivalent to US Patents 5,602,136, 5,602,137 and 5,571,813), U.S. 6,383,790, *Chem. Pharm. Bull.*, (1999) 47 928, *J. Med. Chem.*, (1977) 20, 296, *J. Med. Chem.*, (1976) 19 517 and *Chem. Pharm. Bull.*, (1962) 10 620 disclose various
15 pyrazolopyrimidines. Other publications of interest include: U.S. Patents Nos. 5,688,949 and 6,313,124, WO 98/54093, WO 03/101993, WO 03/091256, WO 04/089416 and DE 10223917.

Another series of protein kinases are those that play an important role as a checkpoint in cell cycle progression. Checkpoints prevent cell cycle
20 progression at inappropriate times, such as in response to DNA damage, and maintain the metabolic balance of cells while the cell is arrested, and in some instances can induce apoptosis (programmed cell death) when the requirements of the checkpoint have not been met. Checkpoint control can occur in the G1 phase (prior to DNA synthesis) and in G2, prior to entry into mitosis.

25 One series of checkpoints monitors the integrity of the genome and, upon sensing DNA damage, these "DNA damage checkpoints" block cell cycle

progression in G₁ & G₂ phases, and slow progression through S phase. This action enables DNA repair processes to complete their tasks before replication of the genome and subsequent separation of this genetic material into new daughter cells takes place. Inactivation of CHK1 has been shown to transduce signals from the DNA-damage sensory complex to inhibit activation of the cyclin B/Cdc2 kinase, which promotes mitotic entry, and abrogate G₂ arrest induced by DNA damage inflicted by either anticancer agents or endogenous DNA damage, as well as result in preferential killing of the resulting checkpoint defective cells. See, e.g., Peng et al., *Science*, 277, 1501-1505 (1997); Sanchez et al., *Science*, 277, 1497-1501 (1997), Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Weinert, *Science*, 277, 1450-1451 (1997); Walworth et al., *Nature*, 363, 368-371 (1993); and Al-Khodairy et al., *Molec. Biol. Cell.*, 5, 147-160 (1994).

Selective manipulation of checkpoint control in cancer cells could afford broad utilization in cancer chemotherapeutic and radiotherapy regimens and may, in addition, offer a common hallmark of human cancer "genomic instability" to be exploited as the selective basis for the destruction of cancer cells. A number of factors place CHK1 as a pivotal target in DNA-damage checkpoint control. The elucidation of inhibitors of this and functionally related kinases such as CDS1/CHK2, a kinase recently discovered to cooperate with CHK1 in regulating S phase progression (see Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)), could provide valuable new therapeutic entities for the treatment of cancer.

Another group of kinases are the tyrosine kinases. Tyrosine kinases can be of the receptor type (having extracellular, transmembrane and intracellular domains) or the non-receptor type (being wholly intracellular). Receptor-type tyrosine kinases are comprised of a large number of transmembrane receptors with diverse biological activity. In fact, about 20 different subfamilies of receptor-type tyrosine kinases have been identified. One tyrosine kinase subfamily, designated the HER subfamily, is comprised of EGFR (HER1), HER2, HER3 and HER4. Ligands of this subfamily of receptors identified so far include epithelial growth factor, TGF- α , amphiregulin, HB-EGF, betacellulin and heregulin. Another subfamily of these receptor-type tyrosine kinases is the insulin subfamily, which includes INS-R, IGF-IR, IR, and IR-R. The PDGF subfamily

includes the PDGF-alpha and beta receptors, CSFIR, c-kit and FLK-II. The FLK family is comprised of the kinase insert domain receptor (KDR), fetal liver kinase-1 (FLK-1), fetal liver kinase-4 (FLK-4) and the fms-like tyrosine kinase-1 (flt-1).

For detailed discussion of the receptor-type tyrosine kinases, see Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994.

At least one of the non-receptor protein tyrosine kinases, namely, LCK, is believed to mediate the transduction in T-cells of a signal from the interaction of a cell-surface protein (Cd4) with a cross-linked anti-Cd4 antibody. A more detailed discussion of non-receptor tyrosine kinases is provided in Bolen, *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993). The non-receptor type of tyrosine kinases is also comprised of numerous subfamilies, including Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Each of these subfamilies is further sub-divided into varying receptors. For example, the Src subfamily is one of the largest and includes Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, and Yrk. The Src subfamily of enzymes has been linked to oncogenesis. For a more detailed discussion of the non-receptor type of tyrosine kinases, see Bolen, *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993).

In addition to its role in cell-cycle control, protein kinases also play a crucial role in angiogenesis, which is the mechanism by which new capillaries are formed from existing vessels. When required, the vascular system has the potential to generate new capillary networks in order to maintain the proper functioning of tissues and organs. In the adult, however, angiogenesis is fairly limited, occurring only in the process of wound healing and neovascularization of the endometrium during menstruation. On the other hand, unwanted angiogenesis is a hallmark of several diseases, such as retinopathies, psoriasis, rheumatoid arthritis, age-related macular degeneration, and cancer (solid tumors). Protein kinases which have been shown to be involved in the angiogenic process include three members of the growth factor receptor tyrosine kinase family; VEGF-R2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, also known as KDR (kinase insert domain receptor) and as FLK 1); FGF-R (fibroblast growth factor receptor); and TEK (also known as Tie-2).

VEGF-R2, which is expressed only on endothelial cells, binds the potent angiogenic growth factor VEGF and mediates the subsequent signal

transduction through activation of its intracellular kinase activity. Thus, it is expected that direct inhibition of the kinase activity of VEGF-R2 will result in the reduction of angiogenesis even in the presence of exogenous VEGF (see Strawn et al, *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), as has been shown with

5 mutants of VEGF-R2 which fail to mediate signal transduction. Millauer et al, *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Furthermore, VEGF-R2 appears to have no function in the adult beyond that of mediating the angiogenic activity of VEGF. Therefore, a selective inhibitor of the kinase activity of VEGF-R2 would be expected to exhibit little toxicity.

10 Similarly, FGFR binds the angiogenic growth factors aFGF and bFGF and mediates subsequent intracellular signal transduction. Recently, it has been suggested that growth factors such as bFGF may play a critical role in inducing angiogenesis in solid tumors that have reached a certain size. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). Unlike VEGF-R2, however, FGF-R is

15 expressed in a number of different cell types throughout the body and may or may not play important roles in other normal physiological processes in the adult. Nonetheless, systemic administration of a small molecule inhibitor of the kinase activity of FGF-R has been reported to block bFGF-induced angiogenesis in mice without apparent toxicity. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904

20 (1998).

TEK (also known as Tie-2) is another receptor tyrosine kinase expressed only on endothelial cells which has been shown to play a role in angiogenesis. The binding of the factor angiopoietin-1 results in autophosphorylation of the kinase domain of TEK and results in a signal transduction process which

25 appears to mediate the interaction of endothelial cells with peri-endothelial support cells, thereby facilitating the maturation of newly formed blood vessels. The factor angiopoietin-2, on the other hand, appears to antagonize the action of angiopoietin-1 on TEK and disrupts angiogenesis. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

30 Pim-1 is a small serine/threonine kinase. Elevated expression levels of Pim-1 have been detected in lymphoid and myeloid malignancies, and recently Pim-1 was identified as a prognostic marker in prostate cancer. K. Peltola, "Signaling in Cancer: Pim-1 Kinase and its Partners", *Annales Universitatis*

Turkuensis, Sarja - Ser. D Osa - Tom. 616, (August 30, 2005),
<http://kirjasto.utu.fi/julkaisupalvelut/annaalit/2004/D616.html>. Pim-1 acts as a cell survival factor and may prevent apoptosis in malignant cells. K. Petersen Shay et al., *Molecular Cancer Research* 3:170-181 (2005).

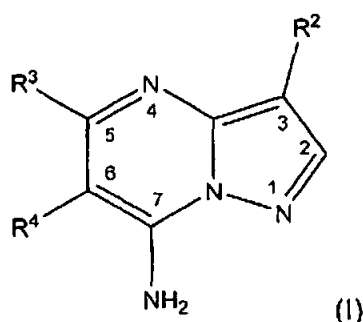
- 5 There is a need for effective inhibitors of protein kinases in order to treat or prevent disease states associated with abnormal cell proliferation. Moreover, it is desirable for kinase inhibitors to possess both high affinity for the target kinase as well as high selectivity versus other protein kinases. Small-molecule compounds that may be readily synthesized and are potent inhibitors of cell proliferation are those, for example, that are inhibitors of one or more protein kinases, such as CHK1, CHK2, VEGF (VEGF-R2), Pim-1, CDKs or CDK/cyclin complexes, Akt (e.g., Akt-1, Akt-2, Akt-3), Aurora (e.g. Aurora-1, Aurora-2, Aurora-3 etc), Pim-1 and both receptor and non-receptor tyrosine kinases.
- 10

15

Summary of the Invention

- In its many embodiments, the present invention provides a novel class of 7-amino substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions comprising one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition or amelioration of one or more diseases associated with protein kinases using such compounds or pharmaceutical compositions.
- 20

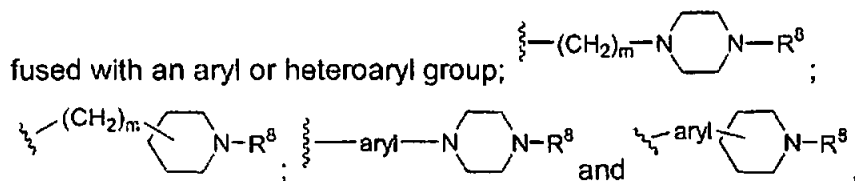
In one aspect, the present invention provides compounds represented by the structural formula (I):



25

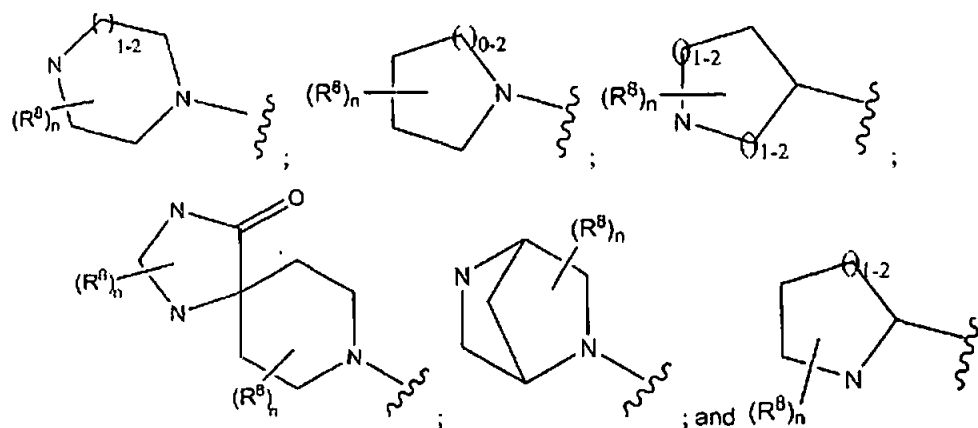
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, wherein:

- R^2 is selected from the group consisting of halo; $-CF_3$; $-CN$; $-SR^6$; $-NO_2$; $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)R^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; alkyl; alkenyl; alkynyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl; halo; haloalkyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; heteroarylalkyl; alkynylalkyl; aryl fused with an aryl or heteroaryl group; heteroaryl; heteroaryl



- wherein each of the alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl, and alkynylalkyl groups and the heterocyclic moieties shown immediately above for R^2 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-C(=N-OH)$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-OR^5$ moiety;

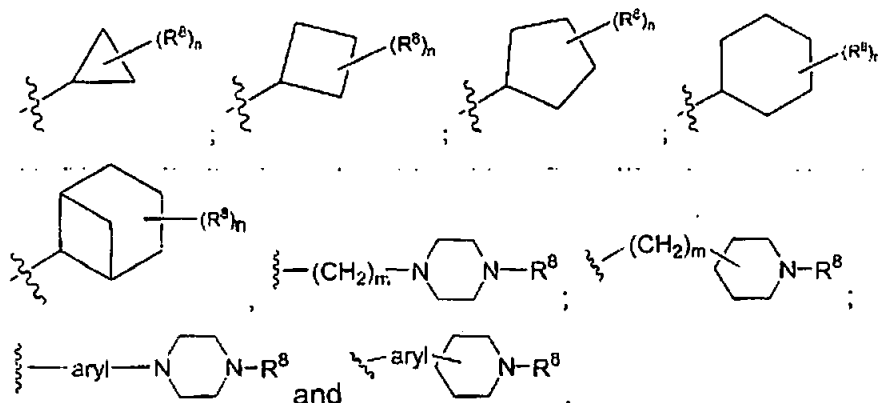
- R^3 is selected from the group consisting of H; $-NR^5R^{6a}$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; CF_3 ; $-C(O)N(R^5R^6)$; alkyl; alkenyl; alkynyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl;



wherein each of the alkyl, alkynyl; cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties

whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety;

R^4 is selected from the group consisting of $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$; $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^{10})$; $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alkenyl; alkenyl (substituted with alkoxy); hydroxyalkyl; alkynyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; aryl; aryl fused with an aryl or heteroaryl group; heteroaryl; heteroaryl fused with an aryl or heteroaryl group; substituted alkyl; cycloalkyl;



wherein each of the alkyl, cycloalkyl; heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, fused aryl, heteroaryl and fused heteroaryl groups of R^4 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{R}^5)(=\text{N}-\text{OR}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety, and wherein the

substituted alkyl group of R^4 is independently substituted with one or more of the above moieties;

R^5 is H, alkyl, aryl or cycloalkyl;

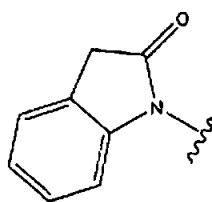
R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl, wherein each of the alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-C(R^5R^{11})_p-R^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^5R^{11})_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(=N-OH)$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^{6a} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl, wherein each of the alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-C(R^5R^{11})_p-R^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^5R^{11})_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(=N-OH)$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^{6b} is selected from the group consisting of alkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl, wherein each of the alkenyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclalkyl, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-C(R^5R^{11})_p-R^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^5R^{11})_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$, $-C(=N-OH)$, and $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^7 is selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkenyl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, and heterocyclyl, wherein each of the alkyl, cycloalkyl, heteroarylalkyl, aryl, arylalkenyl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-CH_2OR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-C(=N-OH)$, $-C(O)R^5$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^8 is selected from the group consisting of R^6 , $-OR^6$, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^7$, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^5$,



heterocyclyl, $-S(O_2)R^7$, and

R^9 is selected from the group consisting of halo, $-CN$, $-NR^5R^{10}$, $-C(O_2)R^6$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-C(=N-OH)$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; and

R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl, wherein each of the alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclylalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^5R^{11}$, $-C(R^5R^{11})_p-R^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^5R^{11})_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^5R^{11}$, $-C(O)R^5$, $-C(=N-OH)$, $-SO_3H$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{11}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^{11}$;

or optionally (i) R^5 and R^{10} in the moiety $-NR^5R^{10}$, or (ii) R^5 and R^6 in the moiety $-NR^5R^6$, may be joined together to form a cycloalkyl or heterocyclyl moiety, with each of the cycloalkyl or heterocyclyl moiety being unsubstituted or optionally independently being substituted with one or more R^9 groups;

R^{11} is H, halo or alkyl;

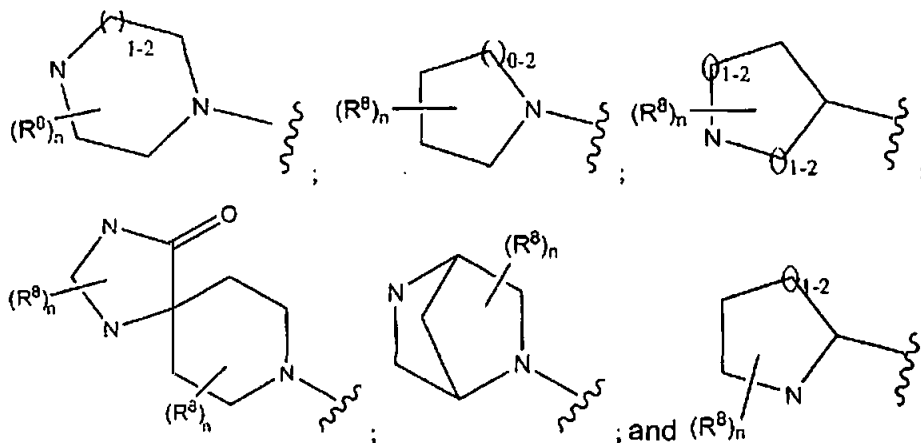
m is 0 to 4;

n is 1 to 4; and

p is 1 to 4;

5 with the provisos that

(1) when R^2 is alkyl, carboxyl, phenyl or cycloalkyl, then R^3 is selected from the group consisting of $-NR^5R^6$; $-C(O)N(R^5R^6)$; alkynyl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl;



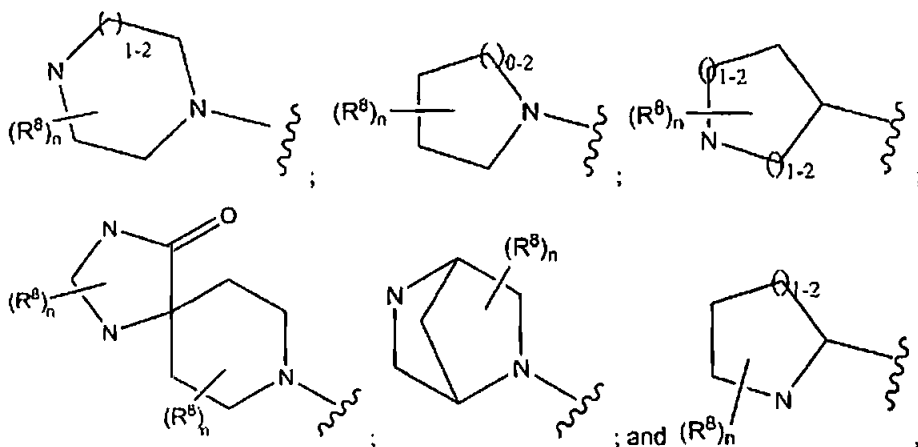
10

wherein each of the alkynyl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 is unsubstituted or independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being

15 independently selected from the group consisting of $-CN$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$;

(2) when R^2 is halo, then R^3 is selected from the group consisting of

-OR^{6b}; -SR⁶; -C(O)N(R⁵R⁶); cycloalkyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl;



wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, and the

- 5 heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R³ can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, -CF₃, -CN, -OCF₃, -(CR¹¹R¹¹)_pOR⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁵R¹¹)_pNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵,
 10 -C(O)NR⁵R⁶, -SR⁶, -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ and -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclalkyl ring carries a -OR⁵ moiety; and

(3) when R² is NH₂, R³ is not methyl.

- 15 The compounds of Formula I can be useful as protein kinase inhibitors and can be useful in the treatment and prevention of proliferative diseases, for example, cancer, inflammation and arthritis, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, cardiovascular diseases, viral diseases and fungal diseases.

20 Detailed Description

The present invention provides 7-amino substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds which are represented by structural Formula I, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrug thereof, wherein the various moieties are as described above.

- 25 In some embodiments, R² is selected from the group consisting of -CF₃;

-CN; -NO₂; -NR⁵R^{6a}; -C(O)R⁶; -S(O₂)R⁷; -S(O₂)NR⁵R¹⁰; -N(R⁵)S(O₂)R⁷;
 -N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰; alkyl; alkenyl; alkynyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl; halo;
 haloalkyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; heteroarylalkyl;
 alkynylalkyl; aryl fused with an aryl or heteroaryl group; heteroaryl; heteroaryl

- 5 fused with an aryl or heteroaryl group; $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N---R}^8$;
 $\text{---}(\text{CH}_2)_m \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N---R}^8$; $\text{---aryl---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N---R}^8$ and $\text{---aryl} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N---R}^8$;

wherein each of the alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl, and alkynylalkyl groups of R² can be unsubstituted or optionally independently

- 10 substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, -CF₃, -CN, -OCF₃, -(CR¹¹R¹¹)_pOR⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁵R¹¹)_pNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -SR⁶, -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷, -C(=N-OH), and -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶,
 15 with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a -OR⁵ moiety.

In other embodiments, R² is selected from the group consisting of -CF₃;
 -CN; -NO₂; -NR⁵R^{6a}; -C(O)R⁶; -S(O₂)R⁷; -S(O₂)NR⁵R¹⁰; -N(R⁵)S(O₂)R⁷;
 -N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰; alkenyl; alkynyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl; halo;
 20 haloalkyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; heteroarylalkyl;
 alkynylalkyl; aryl fused with an aryl or heteroaryl group; heteroaryl; heteroaryl

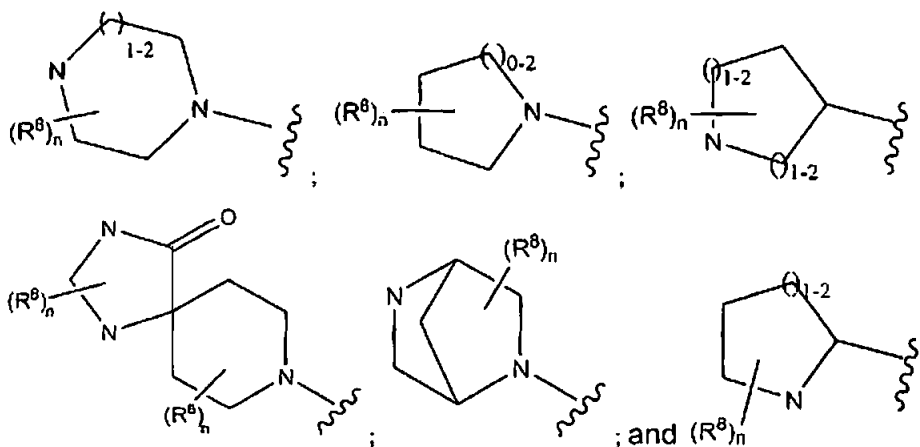
fused with an aryl or heteroaryl group; substituted alkyl; $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N---R}^8$;
 $\text{---}(\text{CH}_2)_m \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N---R}^8$; $\text{---aryl---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N---R}^8$ and $\text{---aryl} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N---R}^8$;

- wherein each of the alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, haloalkyl,
 25 cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl, and alkynylalkyl
 groups of R² can be unsubstituted or optionally independently substituted with
 one or more moieties which can be the same or different, each moiety being
 independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl,
 cycloalkyl, -CF₃, -CN, -OCF₃, -(CR¹¹R¹¹)_pOR⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -C(=N-OH),

$-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$,
 $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, with the
 proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclcyl ring carries
 a $-OR^5$ moiety and the substituted alkyl is independently substituted with one
 5 or more of the above moieties.

In other embodiments, R^2 is selected from the group consisting of halo;
 $-NO_2$; $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)R^6$; $-SR^6$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; alkyl; alkenyl; alkynyl; aryl;
 arylalkynyl; heteroaryl; wherein each of the alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl,
 arylalkynyl, and heteroaryl groups of R^2 can be unsubstituted or optionally
 10 independently substituted with one or more moieties which can be the same or
 different, each moiety being independently selected from the group consisting of
 halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$,
 $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$,
 $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$, $-C(=N-OH)$, and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$,
 15 with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclcyl ring
 carries a $-OR^5$ moiety.

In other embodiments R^2 is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl,
 furanyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-
 dihydrobenzothienyl; indanyl, 1;2-benzopyranyl, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyl or
 20 tetralinyl, then R^3 is selected from the group consisting of
 $-NR^5R^{6a}$ with the proviso that R^5 and R^{6a} are not C_1 - C_4 alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl;
 $-C(O)N(R^5R^6)$; aryl; arylalkyl; heterocyclcyl; heterocyclcylalkyl; heteroaryl;
 heteroarylalkyl; substituted alkyl;



wherein each of the aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, substituted alkyl and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of

5 halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, CF_3 , CN, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries

10 a $-OR^5$ moiety.

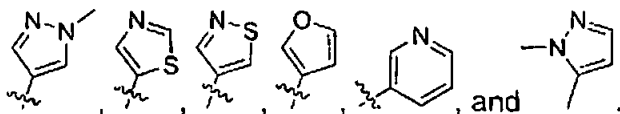
In other embodiments, R^2 is aryl substituted with 1-3 aryl or heteroaryl groups which can be the same or different and are each independently selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, thiophenyl, furanyl and thiazolo groups.

15 In other embodiments, R^2 is heteroaryl substituted with 1-3 aryl or heteroaryl groups which can be the same or different and are each independently selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, thiophenyl, furanyl and thiazolo groups.

In other embodiments, R^2 is selected from the group consisting of

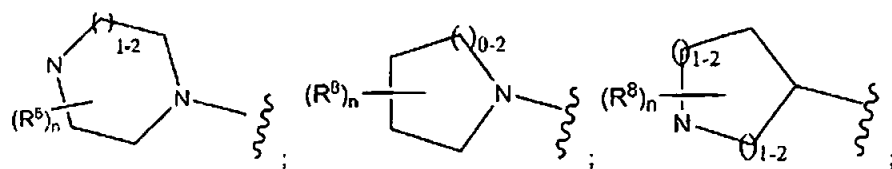
20 heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclalkyl.

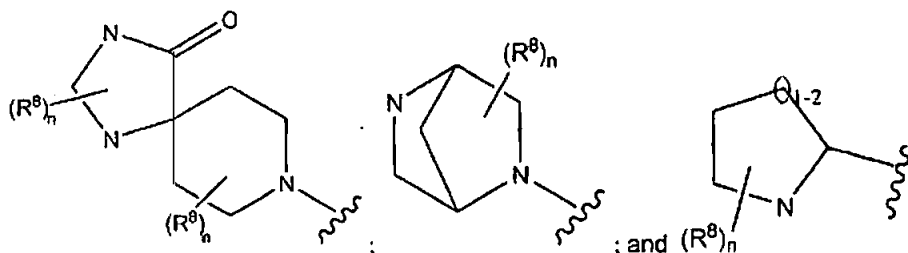
In other embodiments, R^2 is selected from the group consisting of



In some embodiments, R^3 is selected from the group consisting of H, $-NR^5R^{6a}$, $-OR^{6b}$, $-SR^6$, $-C(O)N(R^5R^6)$, alkynyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl;

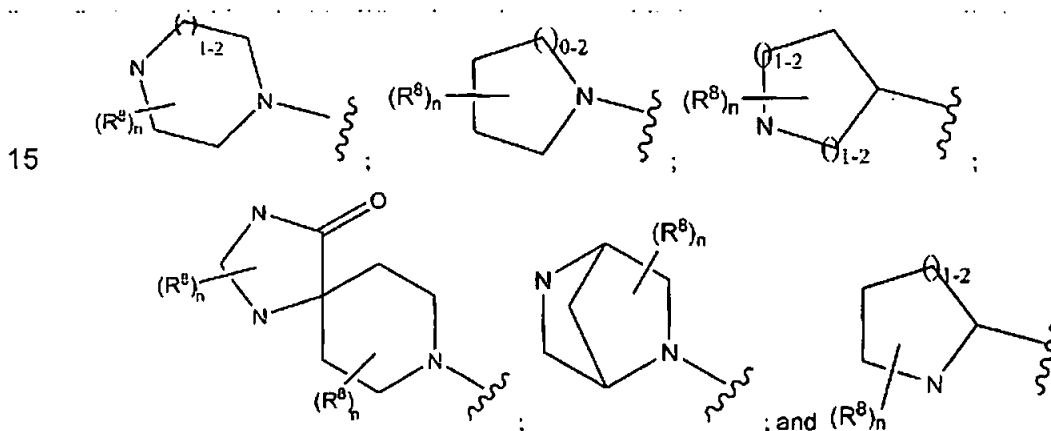
25 heterocyclyl; heterocyclalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl;



28
6
2

- wherein each of the alkynyl; cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(\text{=N-OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety.

In other embodiments, R^3 is selected from the group consisting of $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alkynyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl; substituted alkyl;

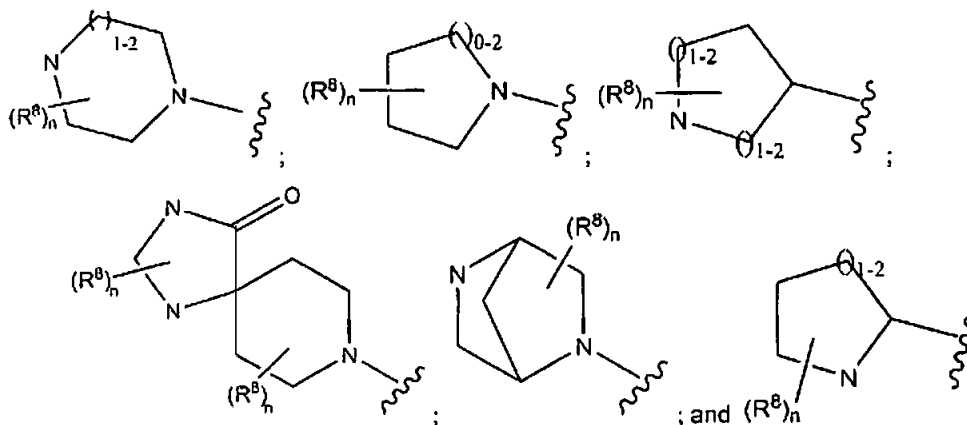


- wherein each of the alkynyl; cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$,

-OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁵R¹¹)_pNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -SR⁶, -C(=N-OH), -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ and -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a -OR⁵ moiety, and wherein the substituted alkyl is

5 substituted with one or more of the above moieties.

In other embodiments, R³ is selected from the group consisting of -NR⁵R^{6a}; -OR^{6b}; -SR⁶; -C(O)N(R⁵R⁶); alkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl;



10

wherein each of the alkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl,

heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R³ can be unsubstituted or optionally

independently substituted with one or more moieties which can be the same or

15 different, each moiety being independently selected from the group consisting of

halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, -CF₃, -CN, -OCF₃, -(CR¹¹R¹¹)_pOR⁵, -C(=N-OH),

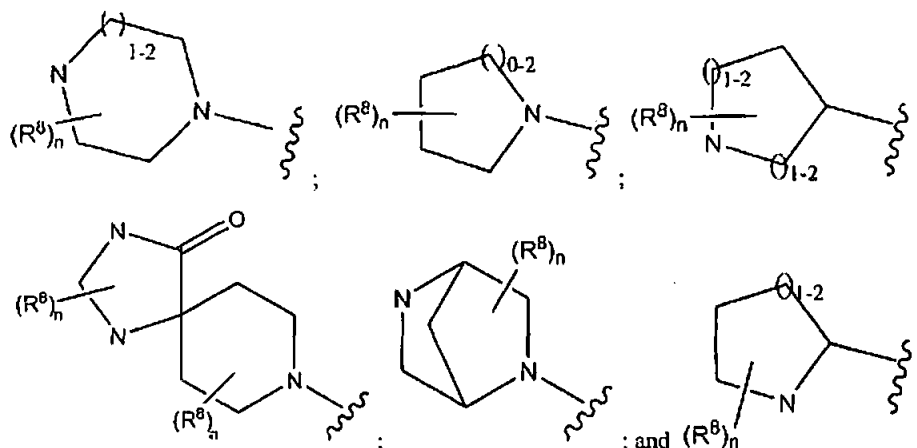
-OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁵R¹¹)_pNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -SR⁶,

-S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ and -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶,

with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring

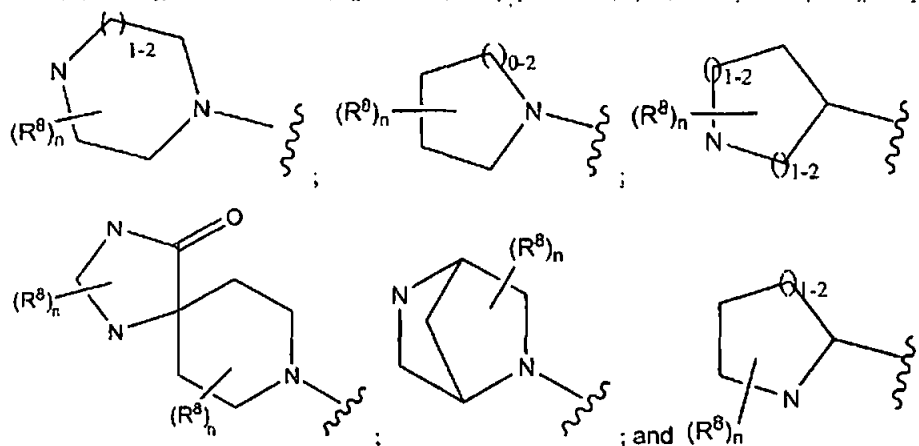
20 carries a -OR⁵ moiety.

In other embodiments, R³ is selected from the group consisting of -NR⁵R^{6a}; -C(O)N(R⁵R⁶); alkyl; alkynyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl; substituted alkyl;



wherein each of the cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, substituted alkyl and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 is independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$.

In other embodiments, R^3 is selected from the group consisting of $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$;

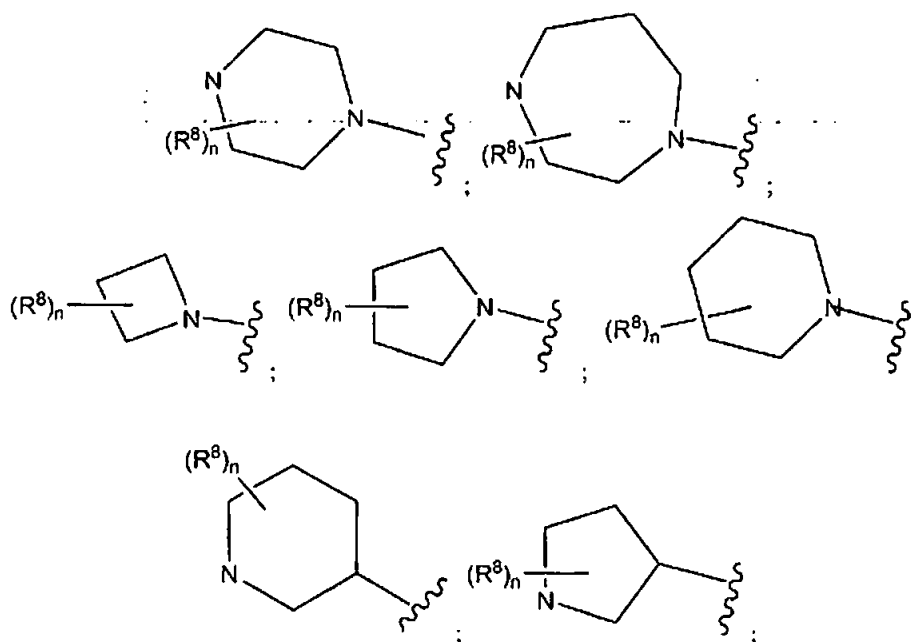


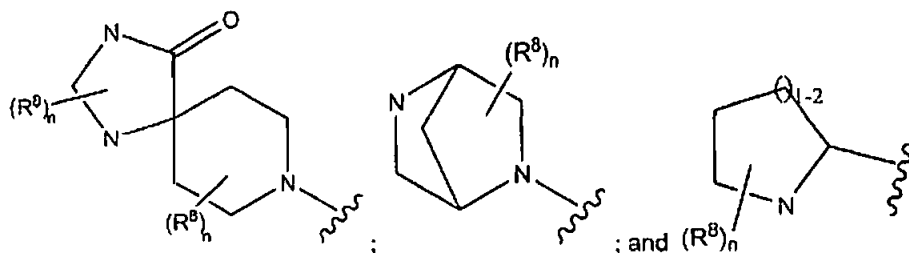
wherein each of the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, CF_3 , CN , $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$,

$-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-OR^5$ moiety.

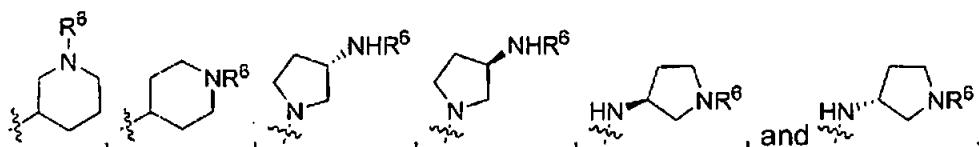
- 5 In other embodiments, R^3 is $-NR^5R^{6a}$, with the proviso that R^5 is aryl and R^{6a} is selected from the group consisting of alkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl, wherein each of the alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally
- 10 substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclylalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-C(R^5R^{11})_pR^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^5R^{11})_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-C(=N-OH)$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and
- 15 $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$.

In other embodiments, R^3 is selected from the group consisting of





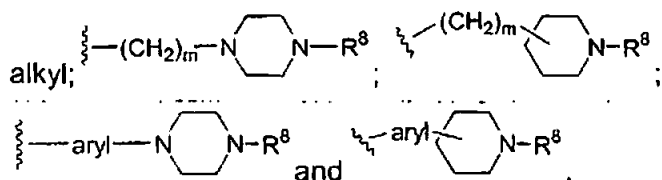
In other embodiments, R^3 is selected from the group consisting of



5

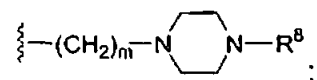
In other embodiments, R^4 is selected from the group consisting of $-CF_3$; $-NR^5R^{6a}$; $-(CR^5R^{11})_pC(O_2)R^6$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-C(O)-N(R^5R^{10})$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; aryl; aryl fused with an aryl or heteroaryl group; heteroaryl; heteroaryl fused with an aryl or heteroaryl group; substituted

10

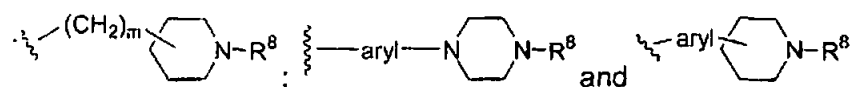


15

In other embodiments, R^4 is selected from the group consisting of $-CF_3$; $-CN$; $-NR^5R^{6a}$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-C(O)-N(R^5R^{10})$; $-N(R^5)C(O)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; aryl; fused aryl; heteroaryl; fused heteroaryl;

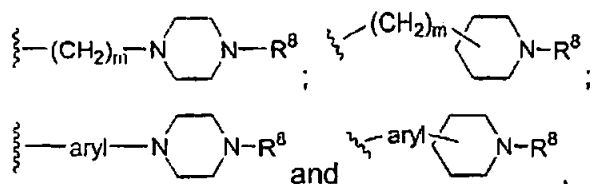


20



In other embodiments, R^4 is selected from the group consisting of

$-(CR^{5R^{11}})_pC(O_2)R^6$; $-(CR^{5R^{11}})_pC(O)NR^{5R^{10}}$; hydroxyalkyl; aryl;



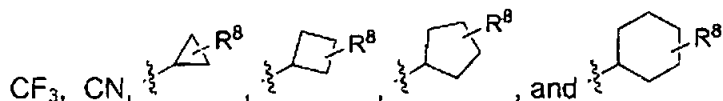
wherein one or more of the aryl and/or one or more of the heteroaryl groups of

- 5 R^4 can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^{5R^6}$, $-NR^{5R^6}$, $-C(O)NR^{5R^6}$, CF_3 , alkyl, aryl and OCF_3 .

- In other embodiments, R^4 is aryl substituted with 1-3 aryl or heteroaryl
 10 groups which can be the same or different and are each independently selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, thiophenyl, furanyl and thiazolo groups.

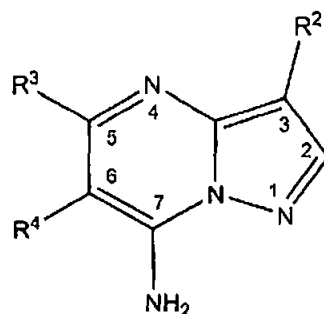
- In other embodiments, R^4 is heteroaryl substituted with 1-3 aryl or
 heteroaryl groups which can be the same or different and are each independently
 15 selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, thiophenyl, furanyl and thiazolo groups.

In other embodiments, R^4 is selected from the group consisting of



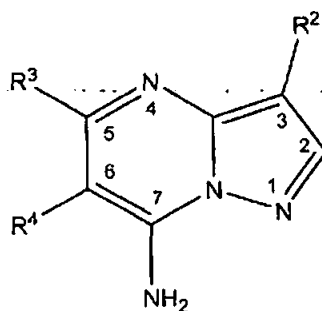
- 20 In other embodiments, R^4 is substituted alkyl which is independently substituted with one or more of the following moieties: halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11R^{11}})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^{5R^6}$, $-(CR^{5R^{11}})_pNR^{5R^6}$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^{5R^6}$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^{5R^6}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^{5R^6}$, with the
 25 proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-OR^5$ moiety.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



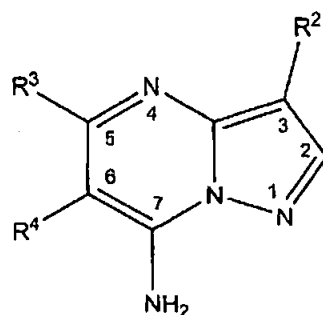
wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is heteroaryl, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



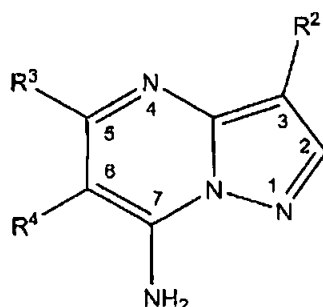
wherein R^2 is a pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is pyrazolyl, wherein each of said pyrazolyl and piperidinyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl, and R^4 is pyridin-4-yl.

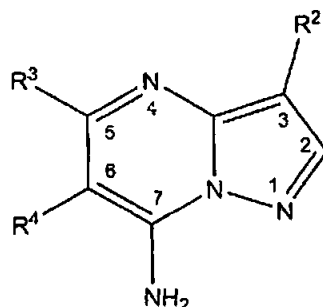
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



5

wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl, and R^4 is thien-3-yl.

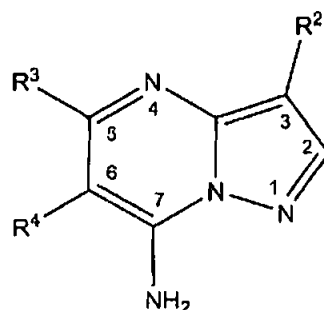
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



- 10 wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is alkynyl, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$,
 15 $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$,

$-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

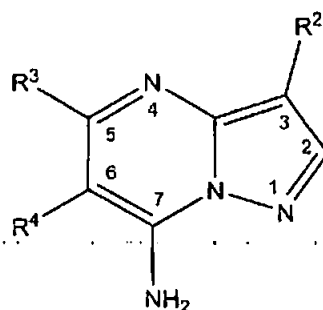
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



5

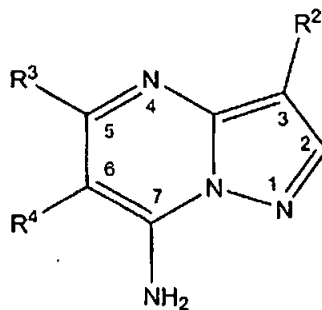
wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is propynyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



10 wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is propynyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



15 wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is alkenyl (substituted with alkoxy), wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the

same or different, each moiety being independently selected from the group

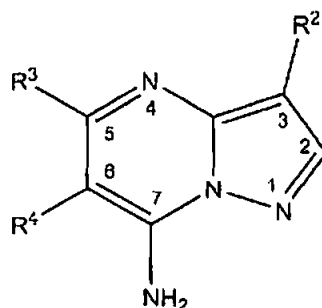
consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$,

$-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,

$-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$,

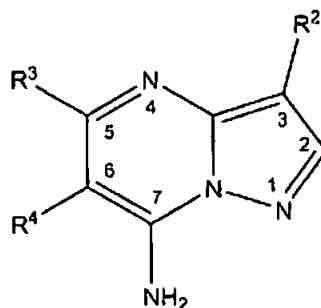
- 5 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



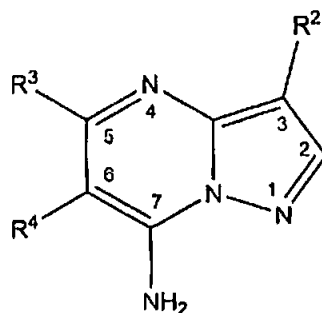
- 10 wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is alkenyl (substituted with alkoxy).

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



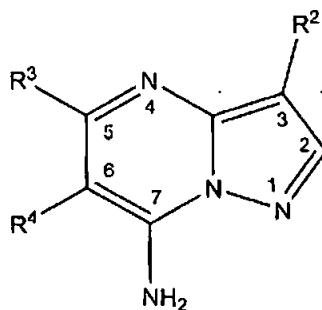
- 15 wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is 3-(methoxy)propen-1-yl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



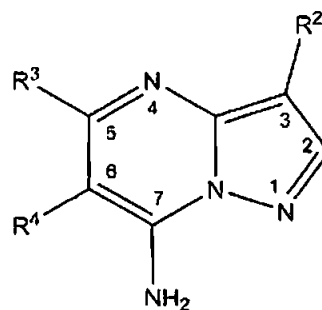
wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl, and R^4 is cycloalkyl, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

10 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



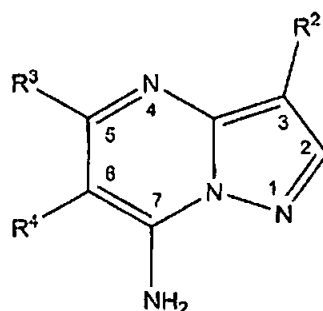
wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is cyclopropyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the
15 formula:



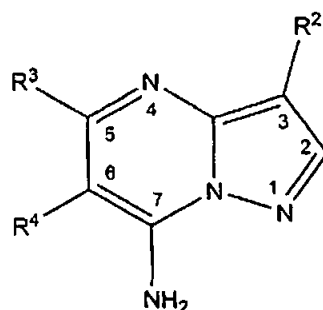
wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is cyclopropyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



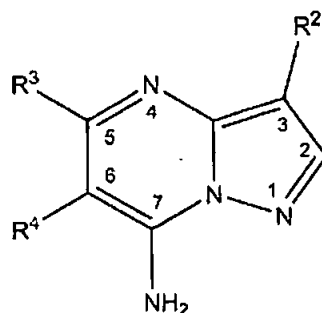
- 5 wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is cyano, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.
- 10

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



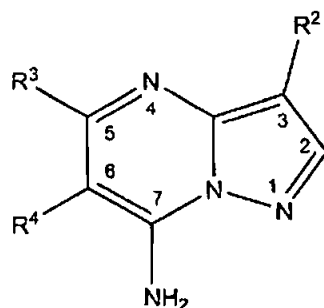
- 15 wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is cyano.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:

34
6
7

wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is cyano.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



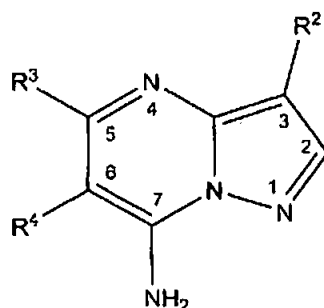
5

wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is hydroxyalkyl, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of

10 halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the

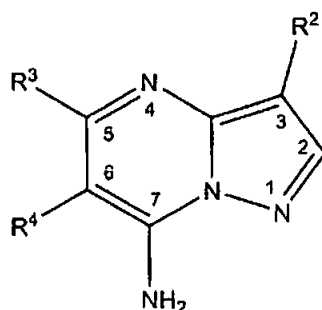
15 formula:



35
7

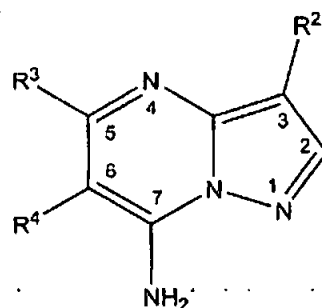
wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidiny and R^4 is 1-hydroxyethyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



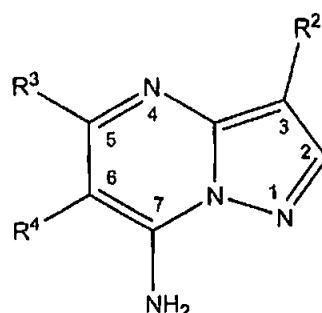
- 5 wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is 1-hydroxyethyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



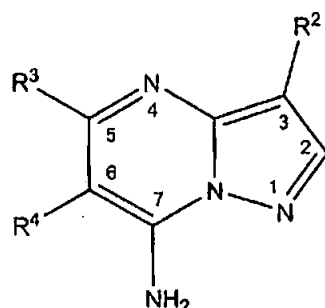
- wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is $-C(O)R^6$, wherein each of
- 10 said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$,
- 15 $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is methylcarbonyl.

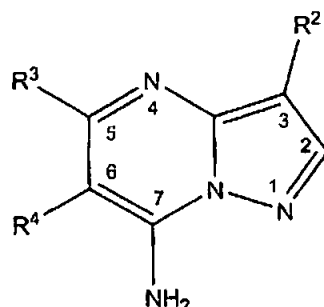
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



5

wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is methylcarbonyl.

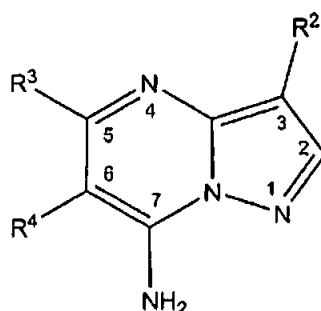
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



- 10 wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is aryl, wherein each of said aryl, heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$,
- 15

-S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ and -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, wherein R⁵, R⁶, R¹¹, and p are as defined earlier.

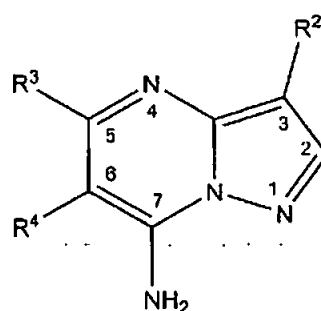
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



5

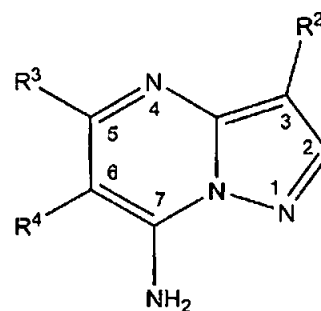
wherein R² is pyrazolyl, R³ is piperidinyl and R⁴ is phenyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



10 wherein R² is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R³ is piperidin-3-yl and R⁴ is phenyl.

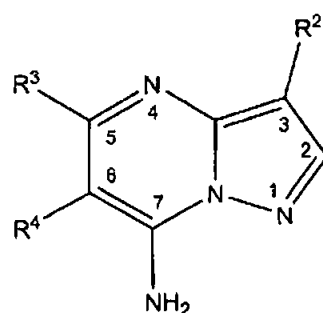
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



15 wherein R² is heteroaryl, R³ is heterocyclyl and R⁴ is heteroaryl, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each

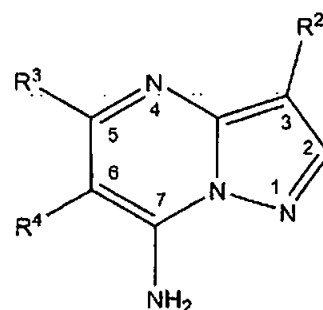
- moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



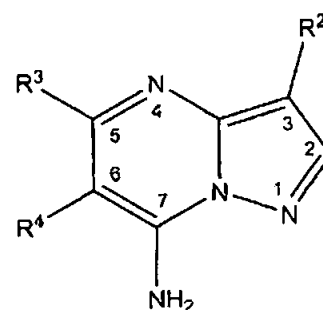
wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is furanyl.

- 10 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



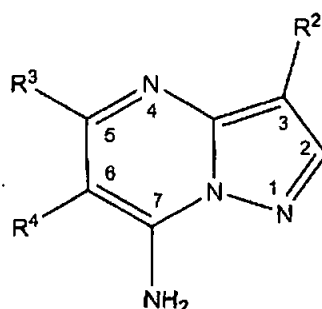
wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is furan-3-yl.

- 15 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



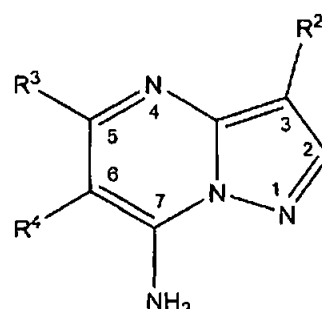
wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is heteroaryl, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



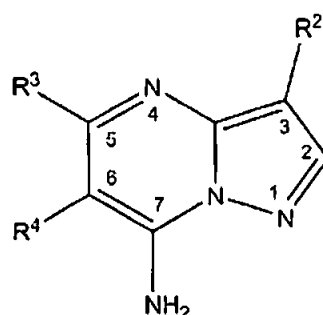
wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is pyridyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is pyrid-3-yl.

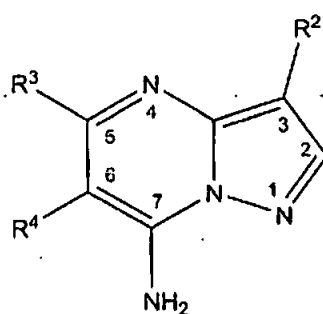
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is alkenyl, wherein each of said alkenyl, heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of

5 halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

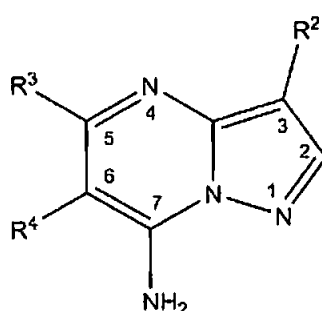
10 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is alkenyl.

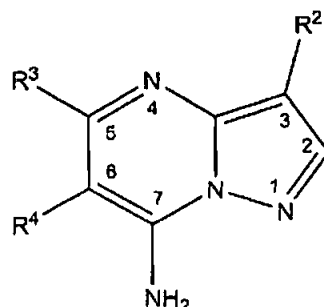
In another embodiment, this invention provides a compound of the

15 formula:



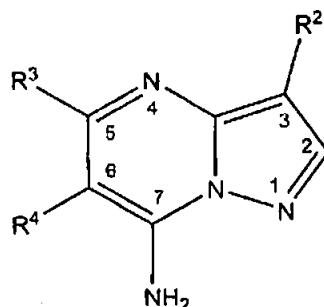
wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is $-C(=CH_2)-CH_3$.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



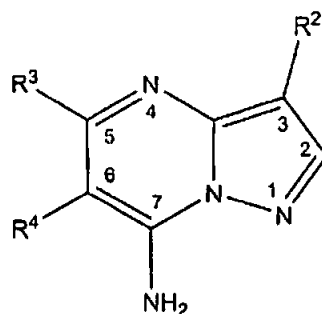
- 5 wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is heteroaryl, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



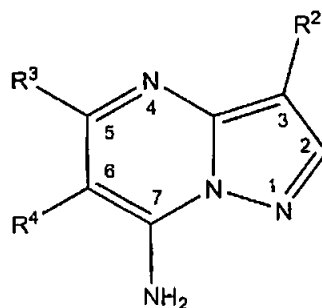
15 wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is pyrazolyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



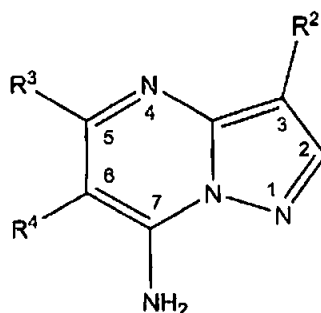
wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is 1-hydroxyethyl-pyrazol-4-yl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the
5 formula:



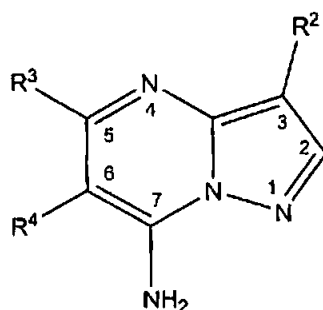
wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is heteroaryl, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each
10 moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

15 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidiny and R^4 is thienyl.

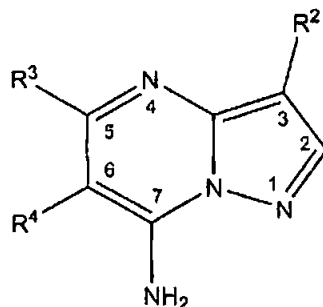
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



5

wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is thien-2-yl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:

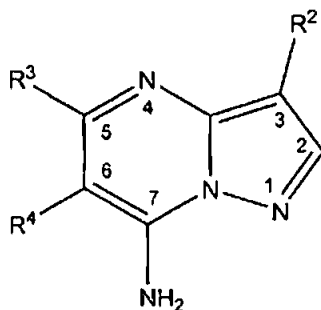


- 10 wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is alkyl, wherein each of said alkyl, heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$,
 15 $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$,

44
25

-C(=N-OH), -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ and -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶,
wherein R⁵, R⁶, R¹¹, and p are as defined earlier.

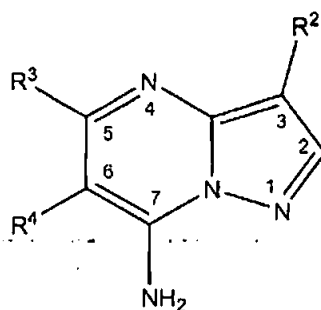
In another embodiment, this invention provides a compound of the
formula:



5

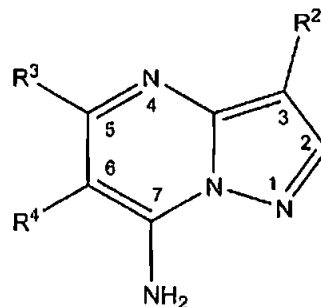
wherein R² is pyrazolyl, R³ is piperidinyl and R⁴ is ethyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the
formula:



10 wherein R² is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R³ is piperidin-3-yl and R⁴ is ethyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the
formula:

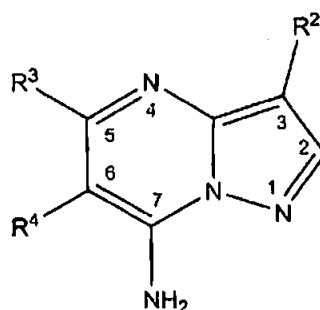


15 wherein R² is heteroaryl, R³ is heterocyclyl and R⁴ is an oxime, wherein each of
said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently
substituted with one or more moieties which can be the same or different, each

moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 ,

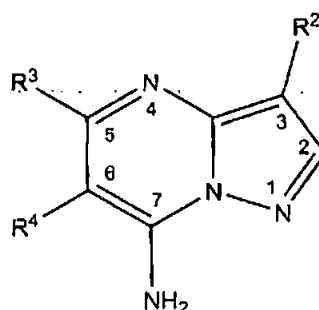
5 R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



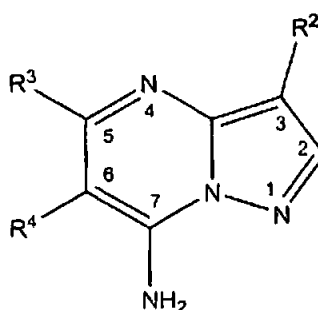
wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidiny1 and R^4 is an oxime.

10 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



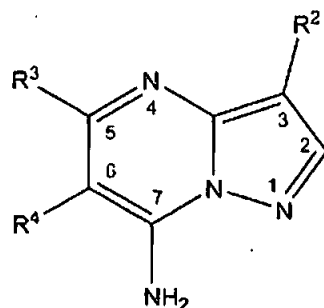
wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-\text{CH}_3$.

15 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



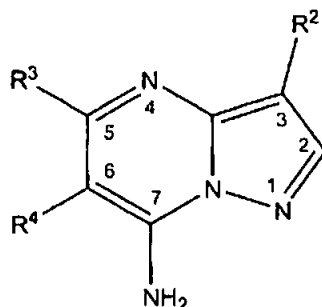
- wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is a ketone, wherein each of said heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl,
- 5 aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

- In another embodiment, this invention provides a compound of the
- 10 formula:



wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyl and R^4 is a ketone.

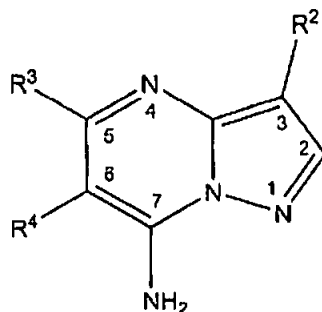
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



15

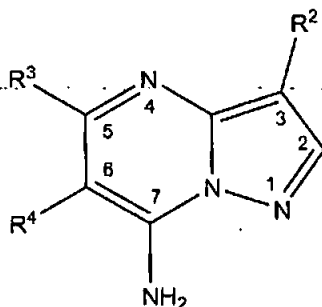
wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



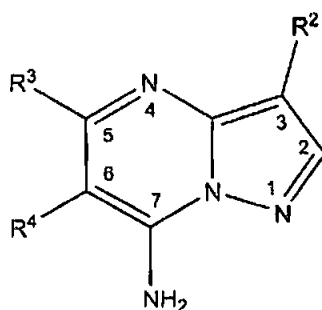
wherein R^2 is heteroaryl, R^3 is heterocyclyl and R^4 is a ketone, wherein each of said aryl, heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{=N-OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

10 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



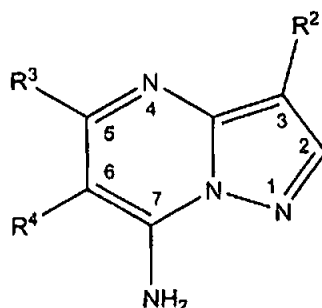
wherein R^2 is pyrazolyl, R^3 is piperidinyll and R^4 is a ketone.

15 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



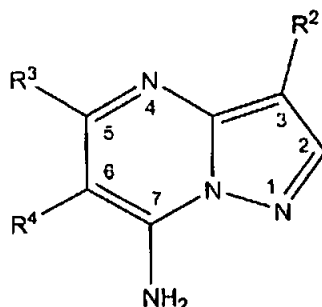
wherein R^2 is 1-methyl-pyrazol-4-yl, R^3 is piperidin-3-yl and R^4 is benzylcarbonyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



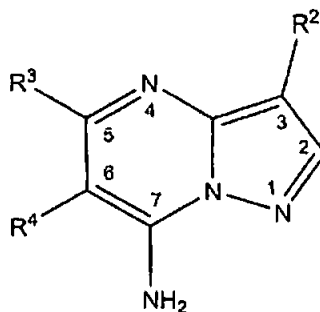
- 5 wherein R^2 is halo, R^3 is alkyl and R^4 is an amide, wherein said alkyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$,
10 $-C(=N-OH)$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



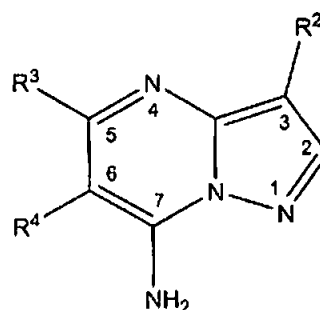
- 15 wherein R^2 is bromo, R^3 is alkyl and R^4 is an amide.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



wherein R^2 is bromo, R^3 is methyl and R^4 is $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:

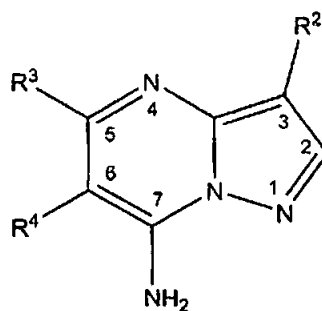


5

wherein R^2 is halo, R^3 is alkyl and R^4 is an amide, wherein said alkyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

15

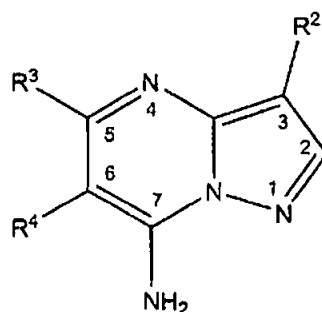
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



h.c. 52

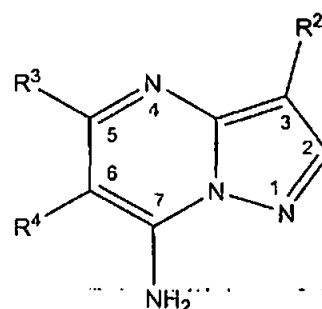
wherein R^2 is bromo, R^3 is alkyl and R^4 is an amide.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



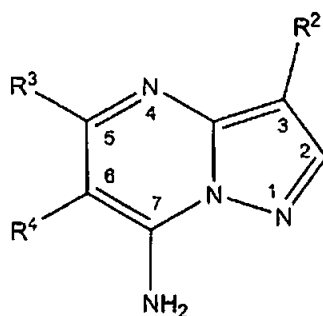
- 5 wherein R^2 is bromo, R^3 is methyl and R^4 is $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_3$.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



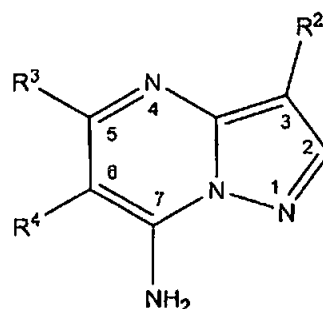
- wherein R^2 is halo, R^3 is alkyl and R^4 is a hydroxylalkyl, wherein said alkyl can
- 10 be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$,
- 15 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:

51
S
B

wherein R^2 is bromo, R^3 is alkyl and R^4 is a hydroxyalkyl.

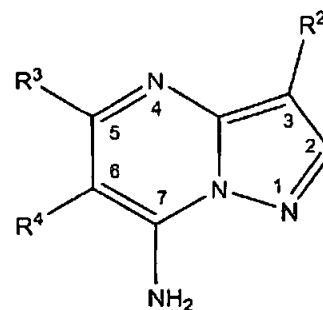
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



5

wherein R^2 is bromo, R^3 is methyl and R^4 is 2-hydroxyethyl.

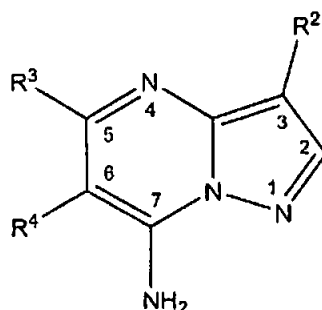
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



- 10 wherein R^2 is halo, R^3 is alkyl and R^4 is an amide, wherein said alkyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$,
 15 $-C(=N-OH)$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$,

$-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

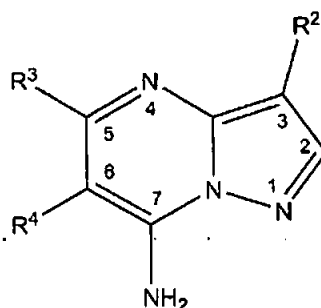
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



5

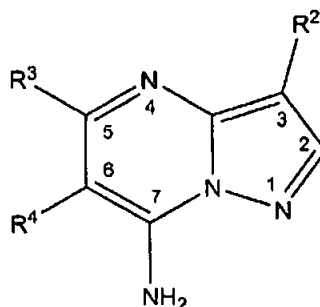
wherein R^2 is bromo, R^3 is alkyl and R^4 is an amide.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



10 wherein R^2 is bromo, R^3 is methyl and R^4 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)-NHCH}_3$.

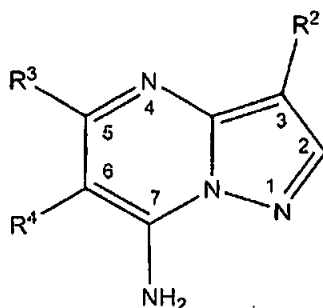
In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



15 wherein R^2 is halo, R^3 is heterocyclyl and R^4 is aryl, wherein each of said aryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being

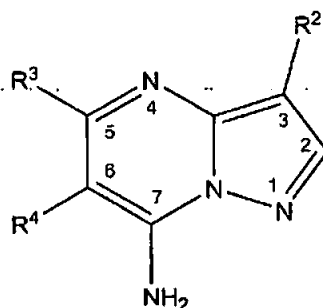
independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



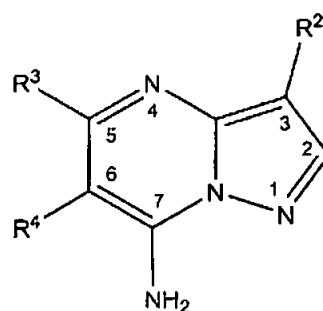
wherein R^2 is bromo, R^3 is pyrrolidinyl and R^4 is an aryl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



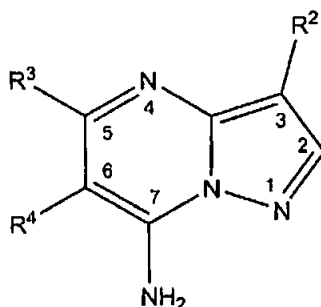
wherein R^2 is bromo, R^3 is 3-amino-pyrrolidin-1-yl and R^4 is phenyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



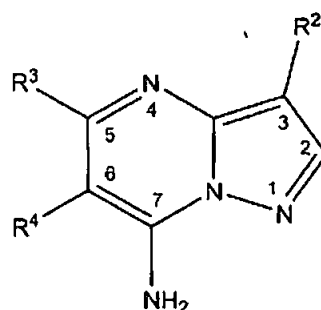
wherein R^2 is halo, R^3 is heterocyclyl and R^4 is alkyl, wherein each of said alkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



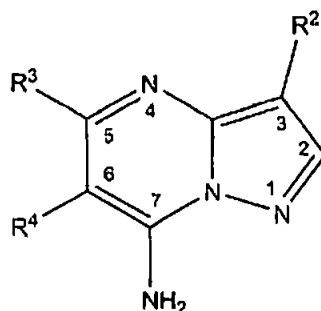
wherein R^2 is bromo, R^3 is pyrrolidinyl and R^4 is an alkyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



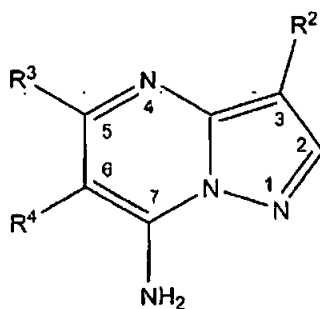
wherein R^2 is bromo, R^3 is 3-amino-pyrrolidin-1-yl and R^4 is ethyl.

In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:

55
9

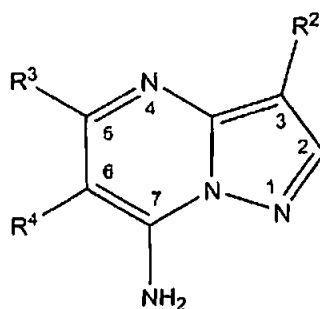
- wherein R^2 is halo, R^3 is heterocyclyl and R^4 is alkyl, wherein each of said alkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being
- 5 independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein R^5 , R^6 , R^{11} , and p are as defined earlier.

- 10 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



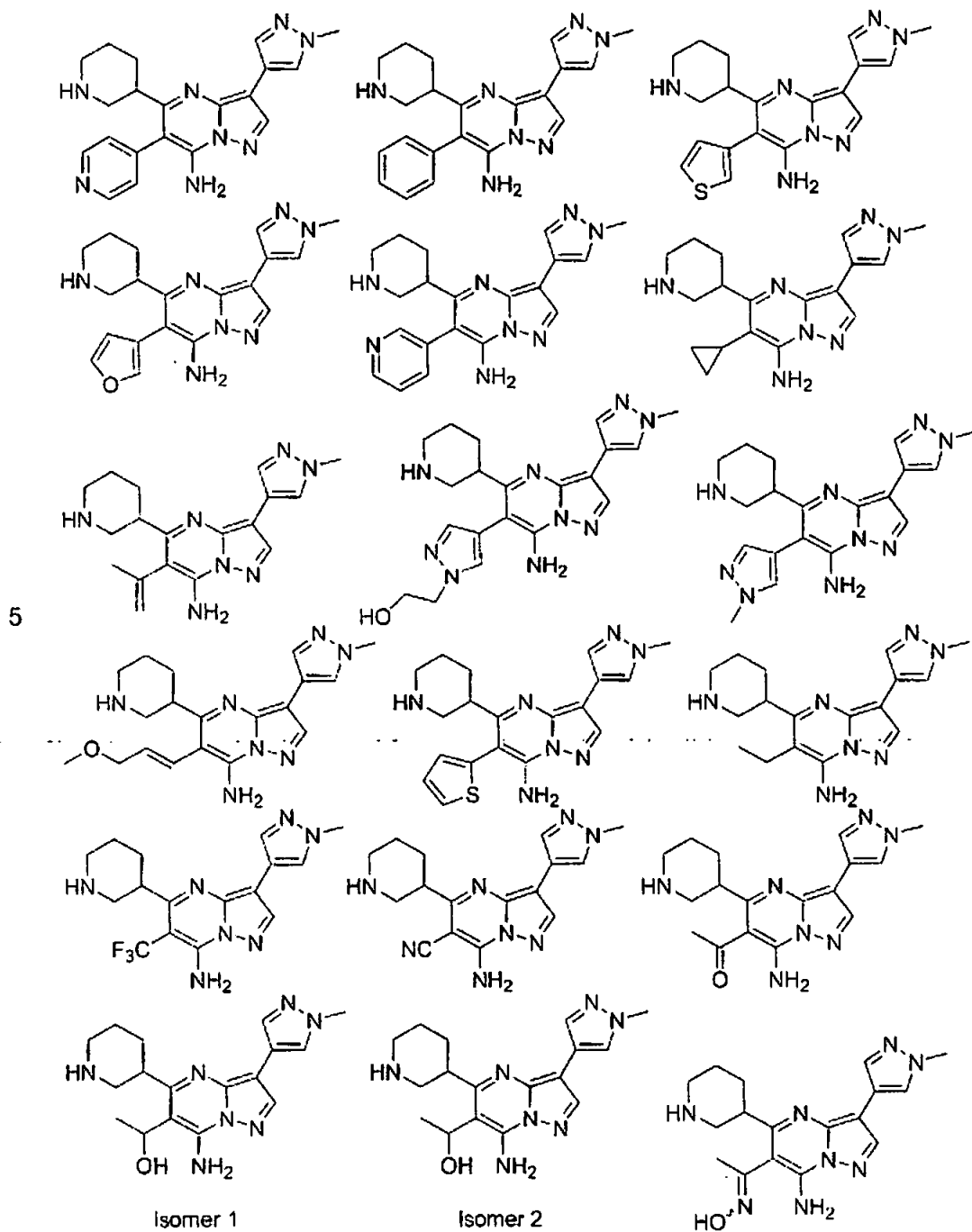
wherein R^2 is bromo, R^3 is pyrrolidinyl and R^4 is an alkyl.

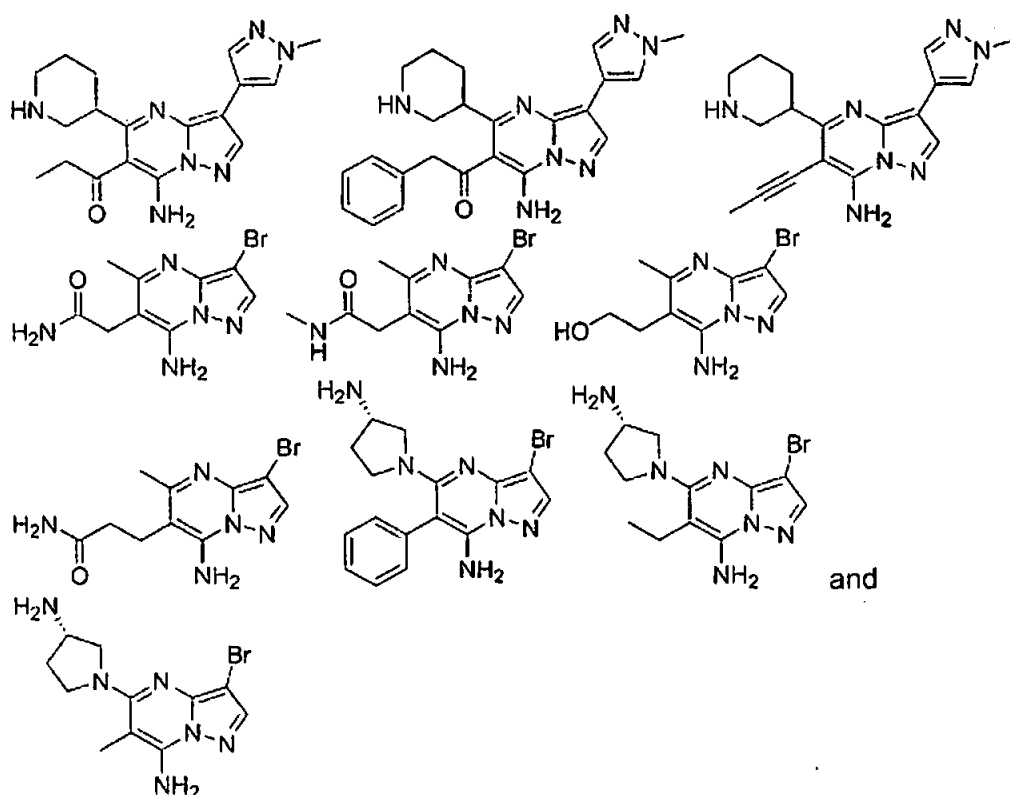
- 15 In another embodiment, this invention provides a compound of the formula:



wherein R^2 is bromo, R^3 is 3-amino-pyrrolidin-1-yl and R^4 is methyl.

Non-limiting examples of compounds of Formula (I) include:





5

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

As used above, and throughout this disclosure, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"Patient" includes both human and animals.

10

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain.

Preferred alkyl groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain.

More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the

15

chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having about 1 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. "Alkyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being

20

independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)₂,

carboxy, oxime (e.g. =N-OH)), and -C(O)O-alkyl. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and t-butyl.

"Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkenyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. "Alkenyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, alkoxy and -S(alkyl). Non-limiting examples of suitable alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl.

"Alkylene" means a difunctional group obtained by removal of a hydrogen atom from an alkyl group that is defined above. Non-limiting examples of alkylene include methylene, ethylene and propylene.

"Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkynyl groups include ethynyl, propynyl, 2-butyne and 3-methylbutynyl. "Alkynyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, aryl and cycloalkyl.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 6 to about 14 carbon atoms, preferably about 6 to about 10 carbon atoms. The aryl group can be optionally substituted with one or more

"ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. Non-limiting examples of suitable aryl groups include phenyl and naphthyl.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heteroaryls contain about 5 to about 6 ring atoms. The "heteroaryl" can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heteroaryl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridone (including N-substituted pyridones), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like. The term "heteroaryl" also refers to partially saturated heteroaryl moieties such as, for example, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl and the like.

"Aralkyl" or "arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl are as previously described. Preferred aralkyls comprise a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthalenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Alkylaryl" means an alkyl-aryl- group in which the alkyl and aryl are as previously described. Preferred alkylaryls comprise a lower alkyl group. Non-limiting example of a suitable alkylaryl group is tolyl. The bond to the parent moiety is through the aryl.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Preferred cycloalkyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. Non-limiting examples of suitable multicyclic cycloalkyls include 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl and the like.

"Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable cycloalkylalkyls include cyclohexylmethyl, adamantylmethyl and the like.

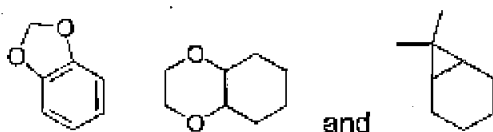
"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkenyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohepta-1,3-dienyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornenyl.

"Cycloalkenylalkyl" means a cycloalkenyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable cycloalkenylalkyls include cyclopentenylmethyl, cyclohexenylmethyl and the like.

"Halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine and bromine.

"Ring system substituent" means a substituent attached to an aromatic or non-aromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, heteroaralkyl, heteroarylalkenyl,

heteroarylalkynyl, alkylheteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halo, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, oxime (e.g., -C(=N-OH)), aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroaryl/sulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cycloalkyl, heterocyclyl, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alkyl), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alkyl-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- and -SO₂NY₁Y₂, wherein Y₁ and Y₂ can be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and aralkyl. "Ring system substituent" may also mean a single moiety which simultaneously replaces two available hydrogens on two adjacent carbon atoms (one H on each carbon) on a ring system. Examples of such moiety are methylene dioxy, ethylenedioxy, -C(CH₃)₂- and the like which form moieties such as, for example:

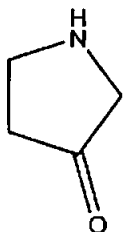


"Heteroarylalkyl" means a heteroaryl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include 2-pyridinylmethyl, quinolinylmethyl and the like.

"Heterocyclyl" means a non-aromatic-saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclyls contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. Any -NH in a heterocyclyl ring may exist protected such as, for example, as an -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) group and the like; such protections are also considered part of this invention. The heterocyclyl can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic heterocyclyl rings include piperidyl, pyrrolidinyl,

62
66
piperaziny, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, lactam, lactone, and the like.

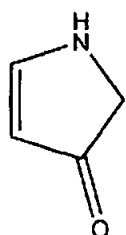
"Heterocyclyl" may also mean a single moiety (e.g., carbonyl) which simultaneously replaces two available hydrogens on the same carbon atom on a
5 ring system. Example of such moiety is pyrrolidone:



"Heterocyclalkyl" means a heterocyclyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable heterocyclalkyls include piperidinylmethyl, piperazinylmethyl and the
10 like.

"Heterocyclenyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atom, alone or
15 in combination, and which contains at least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen double bond. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclenyl rings contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclenyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is
20 present as a ring atom. The heterocyclenyl can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable heterocyclenyl groups include 1,2,3,4- tetrahydropyridinyl,
25 1,2-dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrothiazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranyl, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl, dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like.

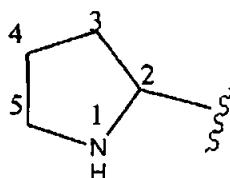
"Heterocyclenyl" may also mean a single moiety (e.g., carbonyl) which simultaneously replaces two available hydrogens on the same carbon atom on a ring system. Example of such moiety is pyrrolidinone:



- 5 "Heterocyclenylalkyl" means a heterocyclenyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core.

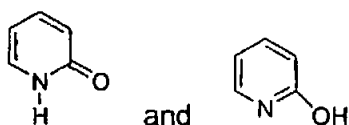
It should be noted that in hetero-atom containing ring systems of this invention, there are no hydroxyl groups on carbon atoms adjacent to a N, O or S, as well as there are no N or S groups on carbon adjacent to another heteroatom.

- 10 Thus, for example, in the ring:



there is no -OH attached directly to carbons marked 2 and 5.

It should also be noted that tautomeric forms such as, for example, the moieties:



- 15

are considered equivalent in certain embodiments of this invention.

"Alkynylalkyl" means an alkynyl-alkyl- group in which the alkynyl and alkyl are as previously described. Preferred alkynylalkyls contain a lower alkynyl and a lower alkyl group. The bond to the parent moiety is through the alkyl. Non-limiting examples of suitable alkynylalkyl groups include propargylmethyl.

- 20

"Heteroaralkyl" means a heteroaryl-alkyl- group in which the heteroaryl and alkyl are as previously described. Preferred heteroaralkyls contain a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include

64
65

pyridylmethyl, and quinolin-3-ylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Hydroxyalkyl" means a HO-alkyl- group in which alkyl is as previously defined. Preferred hydroxyalkyls contain lower alkyl. Non-limiting examples of
5 suitable hydroxyalkyl groups include hydroxymethyl and 2-hydroxyethyl.

"Acyl" means an H-C(O)-, alkyl-C(O)- or cycloalkyl-C(O)-, group in which the various groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Preferred acyls contain a lower alkyl. Non-limiting
examples of suitable acyl groups include formyl, acetyl and propanoyl.

10 "Aroyl" means an aryl-C(O)- group in which the aryl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Non-limiting examples of suitable groups include benzoyl and 1- naphthoyl.

"Alkoxy" means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkoxy groups include methoxy,
15 ethoxy, n-propoxy, isopropoxy and n-butoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Aryloxy" means an aryl-O- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aryloxy groups include phenoxy and
naphthoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

20 "Aralkyloxy" means an aralkyl-O- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aralkyloxy groups include benzyloxy and 1- or 2-naphthalenemethoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Alkylthio" means an alkyl-S- group in which the alkyl group is as
25 previously described. Non-limiting examples of suitable alkylthio groups include methylthio and ethylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Arylthio" means an aryl-S- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable arylthio groups include phenylthio
and naphthylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

30 "Aralkylthio" means an aralkyl-S- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting example of a suitable aralkylthio group is benzylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

65
6d

"Alkoxycarbonyl" means an alkyl-O-CO- group. Non-limiting examples of suitable alkoxycarbonyl groups include methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

5 "Aryloxycarbonyl" means an aryl-O-C(O)- group. Non-limiting examples of suitable aryloxycarbonyl groups include phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aralkoxycarbonyl" means an aralkyl-O-C(O)- group. Non-limiting example of a suitable aralkoxycarbonyl group is benzyloxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

10 "Alkylsulfonyl" means an alkyl-S(O₂)- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

"Arylsulfonyl" means an aryl-S(O₂)- group. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

15 The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound.

----- Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such
20 combinations result in stable compounds. By "stable compound" or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The term "optionally substituted" means optional substitution with the
25 specified groups, radicals or moieties.

The term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process or natural source or combination thereof. Thus, the term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound
30 refers to the physical state of said compound after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan, in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

5 When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be recognized by those with ordinary skill in the art as well as by reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al*,
10 *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

When any variable (e.g., aryl, heterocycle, R², etc.) occurs more than one time in any constituent or in Formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a
15 product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. The term "prodrug" means a compound (e.g., a drug precursor) that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt,
25 hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms (e.g., by metabolic or chemical processes), such as, for example, through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,
30 1987.

For example, if a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound contains a carboxylic acid

functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as, for example, (C₁–C₈)alkyl, (C₂–C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, 5 alkoxy-carbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxy-carbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxy-carbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁–C₂)alkylamino(C₂–C₃)alkyl 10 (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁–C₂)alkyl, N,N-di (C₁–C₂)alkylcarbamoyl-(C₁–C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂–C₃)alkyl, and the like.

Similarly, if a compound of Formula (I) contains an alcohol functional 15 group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as, for example, (C₁–C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁–C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁–C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁–C₆)alkoxy-carbonyloxymethyl, N-(C₁–C₆)alkoxy-carbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁–C₆)alkanoyl, α-amino(C₁–C₄)alkanyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α- 20 aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁–C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate), and the like.

If a compound of Formula (I) incorporates an amine functional group, a 25 prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as, for example, R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C₁–C₁₀)alkyl, (C₃–C₇) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl, —C(OH)C(O)OY¹ wherein Y¹ is H, (C₁–C₆)alkyl or benzyl, —C(OY²)Y³ wherein 30 Y² is (C₁–C₄) alkyl and Y³ is (C₁–C₆)alkyl, carboxy (C₁–C₆)alkyl, amino(C₁–C₄)alkyl or mono-N— or di-N,N-(C₁–C₆)alkylaminoalkyl, —C(Y⁴)Y⁵ wherein Y⁴ is H or methyl and Y⁵ is mono-N— or di-N,N-(C₁–C₆)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, and the like.

One or more compounds of the invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. "Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanolates, methanolates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O.

One or more compounds of the invention may optionally be converted to a solvate. Preparation of solvates is generally known. Thus, for example, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe the preparation of the solvates of the antifungal fluconazole in ethyl acetate as well as from water. Similar preparations of solvates, hemisolvate, hydrates and the like are described by E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); and A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). A typical, non-limiting, process involves dissolving the inventive compound in desired amounts of the desired solvent (organic or water or mixtures thereof) at a higher than ambient temperature, and cooling the solution at a rate sufficient to form crystals which are then isolated by standard methods. Analytical techniques such as, for example I. R. spectroscopy, show the presence of the solvent (or water) in the crystals as a solvate (or hydrate).

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective in inhibiting the above-noted diseases and thus producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect.

The compounds of Formula I can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of Formula I herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic

and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of Formula I contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the Formula I may be formed, for example, by reacting a compound of Formula I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates, maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) and the like. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as dicyclohexylamines, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, and stearyl chlorides,

bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Pharmaceutically acceptable esters of the present compounds include the following groups: (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy groups, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (for example, acetyl, n-propyl, t-butyl, or n-butyl), alkoxyalkyl (for example, methoxymethyl), aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C₁₋₄alkyl, or C₁₋₄alkoxy or amino); (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl); (3) amino acid esters (for example, L-valyl or L-isoleucyl); (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further esterified by, for example, a C₁₋₂₀ alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C₆₋₂₄)acyl glycerol.

Compounds of Formula I, and salts, solvates, esters and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

The compounds of Formula (I) may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds of Formula (I) as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound of Formula (I) incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods

well known to those skilled in the art, such as, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of Formula (I) may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention.

Enantiomers can also be separated by use of chiral HPLC column.

10 It is also possible that the compounds of Formula (I) may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.

15 All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts, solvates and esters of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention, as are positional isomers (such as, for example, 4-pyridyl and 3-pyridyl). (For example, if a compound of Formula (I) incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.) Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations.

25 30 The use of the terms "salt", "solvate", "ester", "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate, ester and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

72
6
N

The present invention also embraces isotopically-labelled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

- 5 Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively.

- 10 Certain isotopically-labelled compounds of Formula (I) (e.g., those labeled with ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased in vivo half-
- 15 life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of Formula (I) can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples hereinbelow, by substituting an appropriate isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

- 20 Polymorphic forms of the compounds of Formula I, and of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds of Formula I, are intended to be included in the present invention.

- The compounds according to the invention can have pharmacological properties; in particular, the compounds of Formula I can be inhibitors, regulators
- 25 or modulators of protein kinases. Non-limiting examples of protein kinases that can be inhibited, regulated or modulated include cyclin-dependent kinases (CDKs), such as, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 and CDK7, CDK8, mitogen activated protein kinase (MAPK/ERK), glycogen synthase kinase 3 (GSK3beta), Pim-1 kinases, Chk kinases, such as Chk1 and Chk2, tyrosine
- 30 kinases, such as the HER subfamily (including, for example, EGFR (HER1), HER2, HER3 and HER4), the insulin subfamily (including, for example, INS-R, IGF-IR, IR, and IR-R), the PDGF subfamily (including, for example, PDGF-alpha and beta receptors, CSFIR, c-kit and FLK-II), the FLK family (including, for

example, kinase insert domain receptor (KDR), fetal liver kinase-1 (FLK-1), fetal liver kinase-4 (FLK-4) and the fms-like tyrosine kinase-1 (flt-1)), non-receptor protein tyrosine kinases, for example LCK, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK, growth factor receptor tyrosine kinases such as VEGF-R2, FGF-R, TEK, Akt kinases and the like.

The compounds of Formula (I) can be inhibitors of protein kinases such as, for example, the inhibitors of the checkpoint kinases such as Chk1, Chk2 and the like. Preferred compounds can exhibit IC_{50} values of less than about $5\mu\text{m}$, preferably about 0.001 to about $1.0\mu\text{m}$, and more preferably about 0.001 to about $0.1\mu\text{m}$. The assay methods are described in the Examples set forth below.

The compounds of Formula I can be useful in the therapy of proliferative diseases such as cancer, autoimmune diseases, viral diseases, fungal diseases, neurological/neurodegenerative disorders, arthritis, inflammation, anti-proliferative (e.g., ocular retinopathy), neuronal, alopecia and cardiovascular disease. Many of these diseases and disorders are listed in U.S. 6,413,974 cited earlier, incorporated by reference herein.

More specifically, the compounds of Formula I can be useful in the treatment of a variety of cancers, including (but not limited to) the following: carcinoma, including that of the bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, head and neck, esophagus, gall bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma;

hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including leukemia, acute lymphocytic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkins lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, hairy cell lymphoma, mantle cell lymphoma, myeloma, and Burkett's lymphoma;

hematopoietic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukemia;

tumors of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma;

34
b
A

tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas; and

other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentosum, keratoctanthoma, thyroid follicular
5 cancer and Kaposi's sarcoma.

Due to the key role of CDKs in the regulation of cellular proliferation in general, inhibitors could act as reversible cytostatic agents which may be useful in the treatment of any disease process which features abnormal cellular proliferation, e.g., benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis,
10 neuro-fibromatosis, atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis, psoriasis, glomerulonephritis, restenosis following angioplasty or vascular surgery, hypertrophic scar formation, inflammatory bowel disease, transplantation rejection, endotoxic shock, and fungal infections.

Compounds of Formula I may also be useful in the treatment of
15 Alzheimer's disease, as suggested by the recent finding that CDK5 is involved in the phosphorylation of tau protein (*J. Biochem*, (1995) 117, 741-749).

Compounds of Formula I may induce or inhibit apoptosis. The apoptotic response is aberrant in a variety of human diseases. Compounds of Formula I, as modulators of apoptosis; will be useful in the treatment of cancer (including
20 but not limited to those types mentioned hereinabove), viral infections (including but not limited to herpesvirus, poxvirus, Epstein- Barr virus, Sindbis virus and adenovirus), prevention of AIDS development in HIV-infected individuals, autoimmune diseases (including but not limited to systemic lupus, erythematosus, autoimmune mediated glomerulonephritis, rheumatoid arthritis,
25 psoriasis, inflammatory bowel disease, and autoimmune diabetes mellitus), neurodegenerative disorders (including but not limited to Alzheimer's disease, AIDS-related dementia, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, retinitis pigmentosa, spinal muscular atrophy and cerebellar degeneration), myelodysplastic syndromes, aplastic anemia, ischemic injury associated with
30 myocardial infarctions, stroke and reperfusion injury, arrhythmia, atherosclerosis, toxin-induced or alcohol related liver diseases, hematological diseases (including but not limited to chronic anemia and aplastic anemia), degenerative diseases of the musculoskeletal system (including but not limited to osteoporosis and

arthritis) aspirin-sensitive rhinosinusitis, cystic fibrosis, multiple sclerosis, kidney diseases and cancer pain.

Compounds of Formula I, as inhibitors of the CDKs, can modulate the level of cellular RNA and DNA synthesis. These agents would therefore be
5 useful in the treatment of viral infections (including but not limited to HIV, human papilloma virus, herpesvirus, poxvirus, Epstein-Barr virus, Sindbis virus and adenovirus).

Compounds of Formula I may also be useful in the chemoprevention of cancer. Chemoprevention is defined as inhibiting the development of invasive
10 cancer by either blocking the initiating mutagenic event or by blocking the progression of pre-malignant cells that have already suffered an insult or inhibiting tumor relapse.

Compounds of Formula I may also be useful in inhibiting tumor angiogenesis and metastasis.

15 Compounds of Formula I may also act as inhibitors of other protein kinases, e.g., protein kinase C, her2, raf 1, MEK1, MAP kinase, EGF receptor, PDGF receptor, IGF receptor, PI3 kinase, wee1 kinase, Src, Abl and thus be effective in the treatment of diseases associated with other protein kinases.

Another aspect of this invention is a method of treating a mammal (e.g.,
20 human) having a disease or condition associated with the CDKs by administering a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound to the mammal.

A preferred dosage is about 0.001 to 500 mg/kg of body weight/day of the
25 compound of Formula I. An especially preferred dosage is about 0.01 to 25 mg/kg of body weight/day of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound.

The compounds of this invention may also be useful in combination (administered together or sequentially) with one or more of anti-cancer
30 treatments such as radiation therapy, and/or one or more anti-cancer agents different from the compound of Formula I. The compounds of the present invention can be present in the same dosage unit as the anti-cancer agent or in separate dosage units.

Another aspect of the present invention is a method of treating one or more diseases associated with cyclin dependent kinase, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a first compound, which is a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof; and an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent different from the compound of claim 1, wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

Non-limiting examples of suitable anti-cancer agents include cytostatic agents, cytotoxic agents (such as for example, but not limited to, DNA interactive agents (such as cisplatin or doxorubicin)); taxanes (e.g. taxotere, taxol); topoisomerase II inhibitors (such as etoposide); topoisomerase I inhibitors (such as irinotecan (or CPT-11), camptostar, or topotecan); tubulin interacting agents (such as paclitaxel, docetaxel or the epothilones); hormonal agents (such as tamoxifen); thymidilate synthase inhibitors (such as 5-fluorouracil); anti-metabolites (such as methotrexate); alkylating agents (such as temozolomide (TEMODARTM from Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), cyclophosphamide); Farnesyl protein transferase inhibitors (such as, SARASARTM(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidinecarboxamide, or SCH 66336 from Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), tipifarnib (Zarnestra[®] or R115777 from Janssen Pharmaceuticals), L778,123 (a farnesyl protein transferase inhibitor from Merck & Company, Whitehouse Station, New Jersey), BMS 214662 (a farnesyl protein transferase inhibitor from Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey); signal transduction inhibitors (such as, Iressa (from Astra Zeneca Pharmaceuticals, England), Tarceva (EGFR kinase inhibitors), antibodies to EGFR (e.g., C225), GLEEVECTM (C-abl kinase inhibitor from Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey); interferons such as, for example, intron (from Schering-Plough Corporation), Peg-Intron (from Schering-Plough Corporation); hormonal therapy combinations; aromatase combinations; ara-C, adriamycin, cytoxan, Clofarabine (Clolar[®] from Genzyme Oncology, Cambridge, Massachusetts), cladribine (Leustat[®] from Janssen-Cilag Ltd.), aphidicolon, rituxan (from Genentech/Biogen Idec), sunitinib (Sutent[®] from

Pfizer), dasatinib (or BMS-354825 from Bristol-Myers Squibb), tezacitabine (from Aventis Pharma), Sml1, fludarabine (from Trigan Oncology Associates), pentostatin (from BC Cancer Agency), triapine (from Vion Pharmaceuticals), didox (from Bioseeker Group), trimidox (from ALS Therapy Development Foundation), amidox, 3-AP (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone), MDL-101,731 ((E)-2'-deoxy-2'-(fluoromethylene)cytidine) and gemcitabine.

Other anti-cancer (also known as anti-neoplastic) agents include but are not limited to Uracil mustard, Chloromethine, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, oxaliplatin, leucovirin, oxaliplatin (ELOXATIN™ from Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, France), Pentostatine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposide 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, Navelbine, Anastrozole, Letrozole, Capecitabine, Reloxafine, Droloxafine, Hexamethylmelamine, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Profimer, Erbitux, Liposomal, Thiotepa, Altretamine, Melphalan, Trastuzumab, Lerozole, Fulvestrant, Exemestane, Ifosfomide, Rituximab, C225 and Campath.

If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described herein and the other pharmaceutically active agent or treatment within its dosage range. For example, the CDC2 inhibitor olomucine has been found to act synergistically with known cytotoxic agents in inducing apoptosis (*J. Cell Sci.*, (1995) 108, 2897).

*
62

Compounds of Formula I may also be administered sequentially with known anticancer or cytotoxic agents when a combination formulation is inappropriate. The invention is not limited in the sequence of administration; compounds of Formula I may be administered either prior to or after administration of the
5 known anticancer or cytotoxic agent. For example, the cytotoxic activity of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol is affected by the sequence of administration with anticancer agents. *Cancer Research*, (1997) 57, 3375. Such techniques are within the skills of persons skilled in the art as well as attending physicians.

10 Accordingly, in an aspect, this invention includes combinations comprising an amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and an amount of one or more anti-cancer treatments and anti-cancer agents listed above wherein the amounts of the compounds/ treatments result in desired therapeutic effect.

15 A method of inhibiting one or more Checkpoint kinases in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

20 Another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of, a disease associated with one or more Checkpoint kinases in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

25 Yet another aspect of the present invention is a method of treating one or more diseases associated with Checkpoint kinase, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a first compound, which is a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof; and an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent, wherein the amounts of the first
30 compound and the second compound result in a therapeutic effect.

Another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of, a disease associated with one or more Checkpoint kinases in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective

amount of a pharmaceutical composition comprising in combination at least one pharmaceutically acceptable carrier and at least one compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

5 In the above methods, the checkpoint kinase to be inhibited can be Chk1 and/or Chk2.

Another aspect of the present invention is a method of inhibiting one or more tyrosine kinases in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

10 Yet another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of, a disease associated with one or more tyrosine kinases in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

15 Another aspect of the present invention is a method of treating one or more diseases associated with tyrosine kinase, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a first compound, which is a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof; and an amount of at least one second compound; the second
20 compound being an anti-cancer agent, wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

Another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of, a disease associated with one or more tyrosine kinases in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective
25 amount of a pharmaceutical composition comprising in combination at least one pharmaceutically acceptable carrier and at least one compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

In the above methods, the tyrosine kinase can be VEGFR (VEGF-R2), EGFR, HER2, SRC, JAK and/or TEK.

30 Another aspect of the present invention is a method of inhibiting one or more Pim-1 kinases in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

Yet another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of, a disease associated with one or more Pim-1 kinases in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

Another aspect of the present invention is a method of treating one or more diseases associated with Pim-1 kinase, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a first compound, which is a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof; and an amount of at least one second compound, the second compound being an anti-cancer agent, wherein the amounts of the first compound and the second compound result in a therapeutic effect.

Another aspect of the present invention is a method of treating, or slowing the progression of, a disease associated with one or more Pim-1 kinases in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising in combination at least one pharmaceutically acceptable carrier and at least one compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

The pharmacological properties of the compounds of this invention may be confirmed by a number of pharmacological assays. The exemplified pharmacological assays which are described herein below have been carried out with compounds according to the invention and their salts, solvates, esters or prodrugs.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions which comprise at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g., magnesium carbonate,

85
65

magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), *Remington's*
5 *Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions,
10 suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

15 Also included are solid form preparations that are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally.
20 The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

The compounds of this invention may also be delivered subcutaneously.

Preferably the compound is administered orally or intravenously.

25 Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be
30 varied or adjusted from about 1 mg to about 100 mg, preferably from about 1 mg to about 50 mg, more preferably from about 1 mg to about 25 mg, according to the particular application.

82
86

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and
5 administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being
10 treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 1 mg/day to about 500 mg/day, preferably 1 mg/day to 200 mg/day, in two to four divided doses.

Another aspect of this invention is a kit comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically
15 acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

Yet another aspect of this invention is a kit comprising an amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and an amount of at least one anticancer
20 therapy and/or anti-cancer agent listed above, wherein the amounts of the two or more ingredients result in desired therapeutic effect.

The invention disclosed herein is exemplified by the following preparations and examples which should not be construed to limit the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures will be apparent to
25 those skilled in the art.

Where NMR data are presented, ^1H spectra were obtained on either a Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) or XL-400 (400 MHz) and are reported as ppm down field from Me_4Si with number of protons, multiplicities, and coupling constants in Hertz indicated parenthetically. Where
30 LC/MS data are presented, analyses was performed using an Applied Biosystems API-100 mass spectrometer and Shimadzu SCL-10A LC column: Altech platinum C18, 3 micron, 33mm x 7mm ID; gradient flow: 0 min – 10%

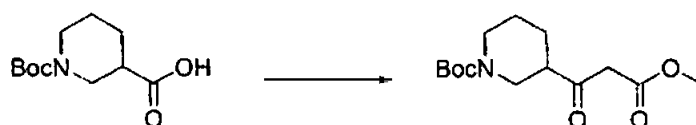
52
X
60

CH₃CN, 5 min – 95% CH₃CN, 7 min – 95% CH₃CN, 7.5 min – 10% CH₃CN, 9 min – stop. The retention time and observed parent ion are given.

The following solvents and reagents may be referred to by their abbreviations in parenthesis:

- 5 Thin layer chromatography: TLC
dichloromethane: CH₂Cl₂
ethyl acetate: AcOEt or EtOAc
methanol: MeOH
trifluoroacetate: TFA
- 10 triethylamine: Et₃N or TEA
butoxycarbonyl: n-Boc or Boc
nuclear magnetic resonance spectroscopy: NMR
liquid chromatography mass spectrometry: LCMS
high resolution mass spectrometry: HRMS
- 15 milliliters: mL
millimoles: mmol
microliters: µl
grams: g
milligrams: mg
- 20 room temperature or rt (ambient): about 25°C.
dimethoxyethane: DME

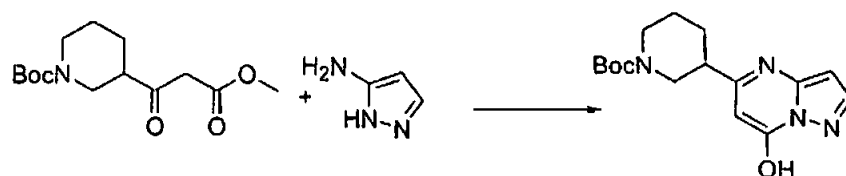
PREPARATIVE EXAMPLE 1



- 25 SOCl₂ (18.5 mL) was added slowly under N₂ to a stirred mixture of the acid (50.0 g, 218 mmol) and pyridine (44.0 mL) in anhydrous CH₂Cl₂ (300 mL). The mixture was stirred at 25°C for 20 min, then Meldrum's acid (35.0 g, 243 mmol) and DMAP (66.6 g, 546 mmol) were added and the mixture was stirred under N₂ for 1 hr. Then Et₂O (2 L) was added, the mixture was washed with 1 M
- 30 HCl (3x500 mL), brine (500 mL), and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in MeOH

(580 mL), and the mixture was refluxed for 4 hr. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 10:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Pale yellow oil (26.5 g, 43 %) was obtained.

5 PREPARATIVE EXAMPLE 2



A mixture of the beta-ketoester from Preparative Example 1 (20.0 g, 70.1 mmol) and 3-aminopyrazole (5.40 g, 65.0 mmol) in anhydrous toluene (60 mL) was stirred and refluxed under N₂ for 24 hr. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 20:1 CH₂Cl₂/MeOH as eluent. White solid (15.0 g, 73 %) was obtained. LC-MS: 319 [M+H].

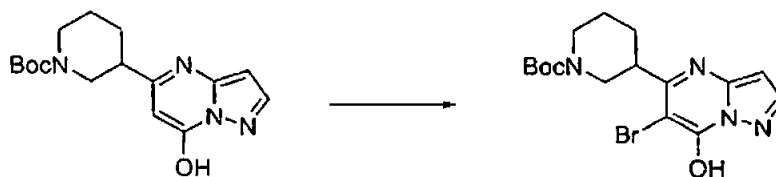
PREPARATIVE EXAMPLE 3-4

By essentially same procedure set forth in Preparative Example 2, combining 3-aminopyrazole with the corresponding beta-ketoesters, compounds given in Column 1 of Table 1 were prepared.

Table 1

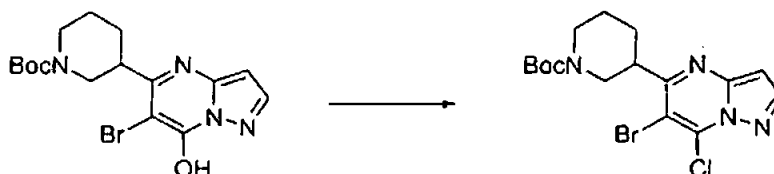
Ex.	Column 1	Data
3		LCMS: MH ⁺ =236
4		

20 PREPARATIVE EXAMPLE 5



A solution of Br₂ (1.06 g, 6.67 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added under N₂ to a stirred solution of the product from Preparative Example 2 (2.12 g, 6.67 mmol) in t-BuNH₂ (20 mL). The mixture was stirred for 18 hr, the solvents were evaporated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 20:1 CH₂Cl₂/MeOH as eluent. Slightly gray solid (1.98 g, 75 %) was obtained. LC-MS: 399 [M+H].

PREPARATIVE EXAMPLE 6



A mixture of the product from Preparative Example 5 (1.40 g, 3.53 mmol), N,N-dimethylaniline (853 mg, 7.06 mmol), and POCl₃ (6 mL) was stirred at 50°C for 3 days. Excess of POCl₃ was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 20:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Colorless solid foam (830 mg, 57 %) was obtained. LC-MS: 417 [M+H].

15

PREPARATIVE EXAMPLE 7-8

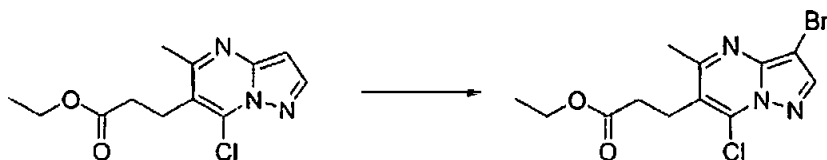
By essentially same procedure set forth in Preparative Example 6, compounds given in Column 1 of Table 2 were prepared.

Table 2

Ex.	Column 1	Data
7		LCMS: MH ⁺ =254
8		

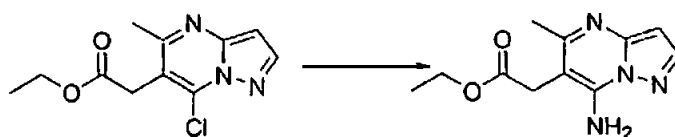
20

PREPARATIVE EXAMPLE 9



A solution of NBS (2.66 g, 14.9 mmol) in anhydrous CH_3CN (20 mL) was added under N_2 to a stirred solution of the product from Preparative Example 8 (4.00 g, 14.9 mmol) in anhydrous CH_3CN (60 mL). The mixture was stirred for 18 hr, the solvents were evaporated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 30:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ as eluent. Pale yellow solid foam (4.90 g, 94 %) was obtained. LC-MS: 348 [M+H].

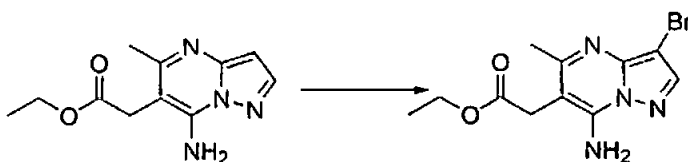
PREPARATIVE EXAMPLE 10



10

A mixture of the product from Preparative Example 7 (1.00 g, 3.95 mmol), 2.0 M NH_3 in 2-propanol (20.0 mL), and conc. aqueous NH_4OH (5.0 mL) was stirred in a closed pressure vessel at 90°C for 20 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 7:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N } \text{NH}_3$ in MeOH as eluent. Pale yellow solid (225 mg, 28 %) was obtained. LC-MS: 235 [M+H]. Mp = $181\text{--}182^\circ\text{C}$.

PREPARATIVE EXAMPLE 11

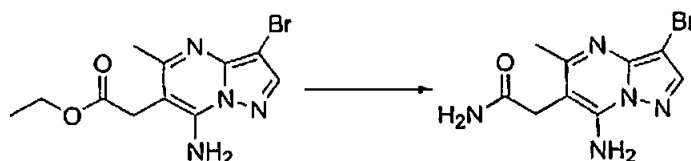


20

A solution of NBS (356 mg, 2.00 mmol) in anhydrous CH_3CN (20 mL) was added under N_2 to a stirred solution of the product from Preparative Example 10 (468 mg, 2.00 mmol) in anhydrous CH_3CN (10 mL) and CH_2Cl_2 (10 mL). The mixture was stirred for 4 hr, the solvents were evaporated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 2:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ as eluent. White solid (530 mg, 85 %) was obtained. LC-MS: 313 [M]. Mp = $150\text{--}152^\circ\text{C}$.

25

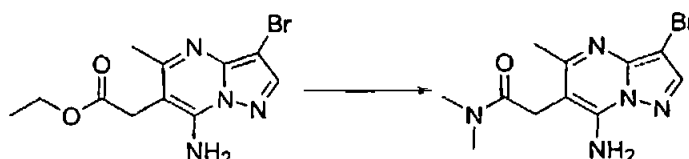
PREPARATIVE EXAMPLE 12



A mixture of the product from Preparative Example 11 (100 mg, 0.32 mmol), 2.0 M NH_3 in 2-propanol (2.0 mL), and conc. aqueous NH_4OH (0.5 mL) was stirred in a closed pressure vessel at 80°C for 24 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ as eluent. White solid (13 mg, 14 %) was obtained. LC-MS: 284 $[\text{M}^+]$. $\text{Mp} = 209\text{-}211^\circ\text{C}$.

10

PREPARATIVE EXAMPLE 13



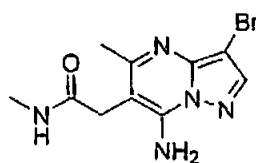
A mixture of the product from Preparative Example 11 (100 mg, 0.32 mmol) and 2.0 M Me_2NH in THF (5.0 mL) was stirred in a closed pressure vessel at 60°C for 72 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ as eluent. White solid (5 mg, 5 %) was obtained. LC-MS: 313 $[\text{M}+\text{H}]$. $\text{Mp} = 215\text{-}217^\circ\text{C}$.

15

PREPARATIVE EXAMPLE 14

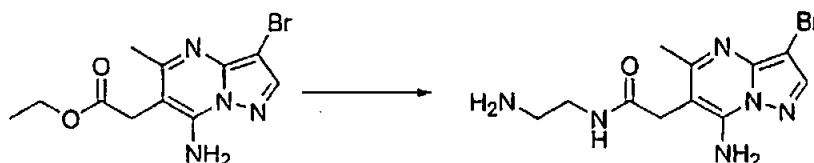
By essentially same procedure set forth in Preparative Example 13, only using MeNH_2 solution in THF, compound given below was prepared.

20



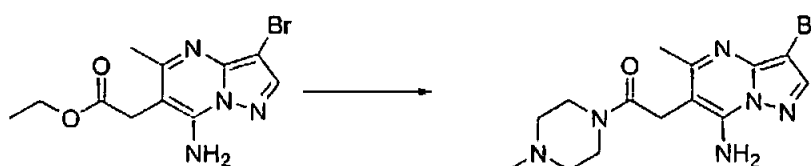
White solid. LC-MS: 298 $[\text{M}^+]$. $\text{Mp} = 222\text{-}224^\circ\text{C}$.

25 PREPARATIVE EXAMPLE 15



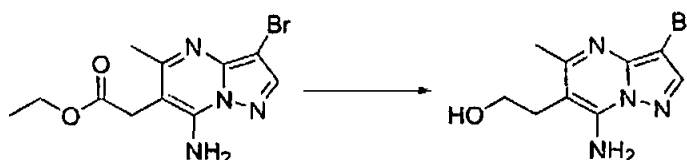
A mixture of the product from Preparative Example 11 (200 mg, 0.64 mmol) and ethylenediamine (0.10 mL) in dioxane (2.0 mL) was stirred under N₂ at 90°C for 24 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 4:1 CH₂Cl₂/7N NH₃ in MeOH as eluent. White solid (101 mg, 48%) was obtained. LC-MS: 329 [M+2H]. Mp = 215-217°C.

PREPARATIVE EXAMPLE 16



A mixture of the product from Preparative Example 11 (200 mg, 0.64 mmol) and 1-methylpiperazine (0.40 mL) was stirred under N₂ at 100°C for 72 hr. The excess of 1-methylpiperazine was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 20:1 CH₂Cl₂/7N NH₃ in MeOH as eluent. White solid (155 mg, 66%) was obtained. LC-MS: 367 [M+]. Mp = 122-125°C.

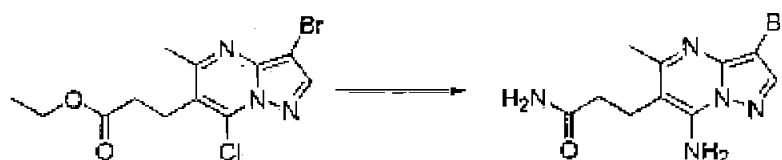
PREPARATIVE EXAMPLE 17



1.0 M LiAlH₄ in THF (0.22 mL) was added at 0°C to a stirred solution of the product from Preparative Example 11 (150 mg, 0.48 mmol) in THF (8.0 mL). The mixture was stirred for 30 min at 0°C, then more 1.0 M LiAlH₄ in THF (0.80 mL) was added. The mixture was stirred at 0°C for 20 min, then quenched with MeOH (4 mL). The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 20:1 CH₂Cl₂/MeOH as eluent. White solid (59 mg, 45%) was obtained. LC-MS: 271 [M+]. Mp = 234-236°C.

97

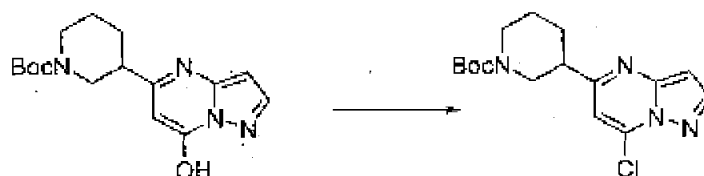
PREPARATIVE EXAMPLE 18



A mixture of the product from Preparative Example 9 (500 mg, 1.46 mmol), 2.0 M NH₃ in 2-propanol (10.0 mL), and conc. aqueous NH₄OH (2.5 mL) was stirred in a closed pressure vessel at 70°C for 24 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 8:1 CH₂Cl₂/MeOH as eluent. White solid (151 mg, 35 %) was obtained. LC-MS: 299 [M+H]. Mp = 211-213°C.

10

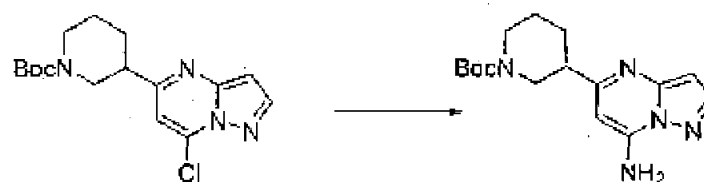
PREPARATIVE EXAMPLE 19



A mixture of the product from Preparative Example 2 (12.50 g, 39.3 mmol), N,N-dimethylaniline (15.5 mL), and POCl₃ (125 mL) was stirred at 25°C for 4 days. Excess of POCl₃ was evaporated and the residue was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (600 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x200 mL), the combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with 8:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Pale yellow wax (9.41 g, 71 %) was obtained. LC-MS: 337 [M+].

20

PREPARATIVE EXAMPLE 20



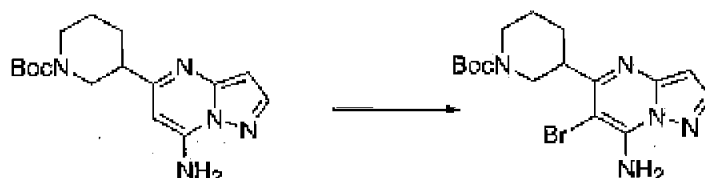
A mixture of the product from Preparative Example 19 (8.00 g, 23.8 mmol), 2.0 M NH₃ in 2-propanol (50 mL), and conc. aqueous NH₄OH (5 mL)

25

was stirred in a closed pressure vessel at 70°C for 28 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 10:1 CH₂Cl₂/MeOH as eluent. White solid (7.40 g, 98 %) was obtained. LC-MS: 318 [M+H].

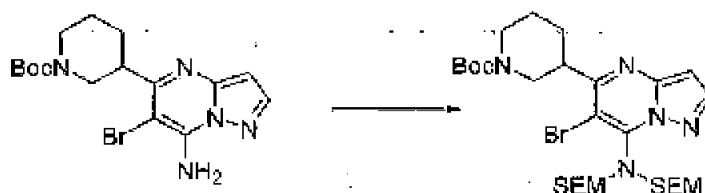
5

PREPARATIVE EXAMPLE 21



A solution of Br₂ (15.2 g, 95.2 mmol) in dry CH₂Cl₂ (100 mL) was added dropwise to a stirred solution of the amine from Preparative Example 20 (30.2 g, 95.2 mmol) in tert-BuNH₂ (300 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL). The mixture was stirred at 25°C for 20 hrs, the solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 40:1 CH₂Cl₂/MeOH as eluent. White solid (29.8 g, 79 %) was obtained. LC-MS: 396 [M+].

15 PREPARATIVE EXAMPLE 22

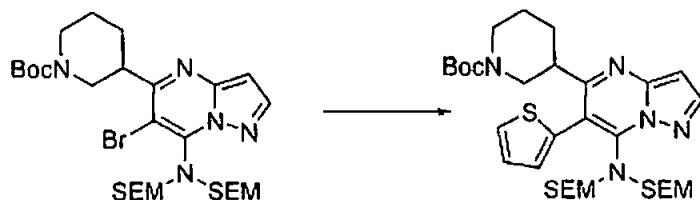


A mixture of the product from Preparative Example 21 (2.50 g, 6.31 mmol), SEMCl (3.69 g, 22.1 mmol), and diisopropylethylamine (5.70 g, 44.2 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (20 mL) was stirred and refluxed under N₂ for 6 hr. The mixture was then poured into saturated aqueous NaHCO₃ solution (250 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x50 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 80:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Slightly yellow oil (1.60 g, 39 %) was obtained.

25

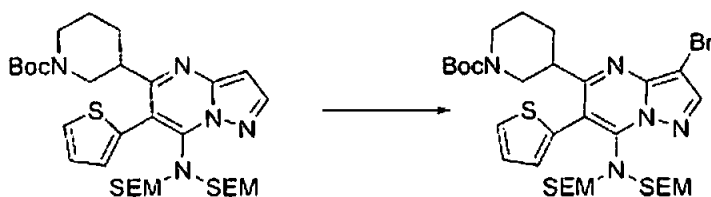
PREPARATIVE EXAMPLE 23

95



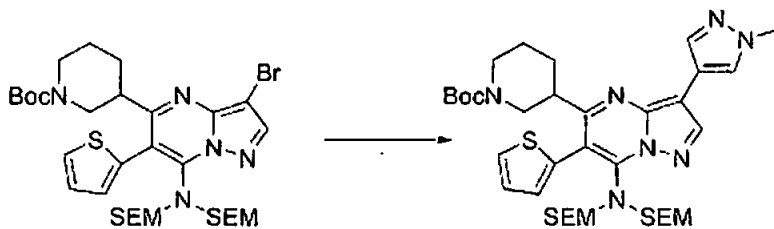
A mixture of the product from Preparative Example 22 (200 mg, 0.31 mmol), 2-thienylboronic acid (59 mg, 0.46 mmol), Pd[PPh₃]₄ (35 mg, 0.03 mmol), and Na₂CO₃ (99 mg, 0.93 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (3 mL) and H₂O (0.6 mL) was stirred and refluxed under N₂ for 72 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 10:1 hexane/EtOAc as eluent. Slightly yellow wax (54 mg, 27 %) was obtained.

10 PREPARATIVE EXAMPLE 24



A solution of NBS (13 mg, 0.075 mmol) in anhydrous CH₃CN (1 mL) was added under N₂ to a stirred solution of the product from Preparative Example 23 (53 mg, 0.080 mmol) in anhydrous CH₃CN (1 mL). The mixture was stirred for 1 hr, the solvents were evaporated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 10:1 hexane/EtOAc as eluent. Slightly yellow wax (36 mg, 66 %) was obtained.

PREPARATIVE EXAMPLE 25

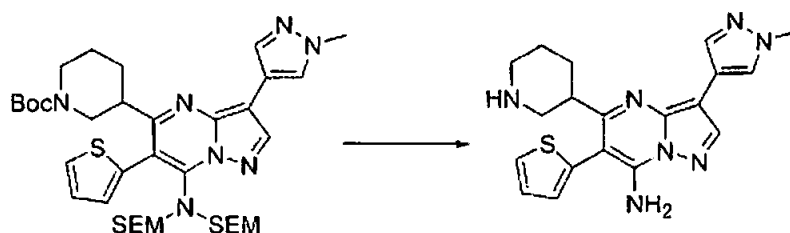


A mixture of the product from Preparative Example 24 (35 mg, 0.048 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (15 mg, 0.071 mmol), Pd[PPh₃]₄ (6 mg, 0.005 mmol), and Na₂CO₃ (20 mg, 0.071

mmol) in 1,2-dimethoxyethane (1.5 mL) and H₂O (0.3 mL) was stirred and refluxed under N₂ for 20 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 2:1 hexane/EtOAc as eluent. Yellow wax (10 mg, 29 %) was obtained.

5

PREPARATIVE EXAMPLE 26



A mixture of the product from Preparative Example 25 (10 mg) and 3N aqueous HCl (0.5 mL) in EtOH (0.5 mL) was stirred at 60°C for 1.5 hr. The solvents were evaporated, Na₂CO₃ (100 mg) and 6:1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH (0.5 mL) were added to the residue and the mixture was stirred under N₂ for 15 min. Then it was loaded onto a column and it was purified by column chromatography on silica gel with 10:1 CH₂Cl₂/7N NH₃ in MeOH as eluent. White solid (4 mg, 80 %) was obtained. LC-MS: 380 [M+H]. Mp = 241-243°C.

15

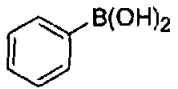
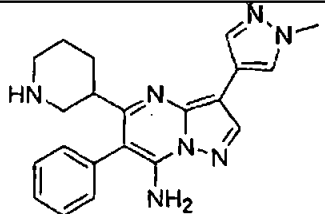
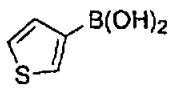
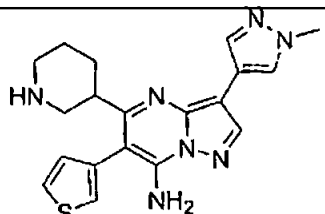
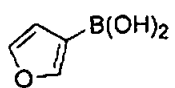
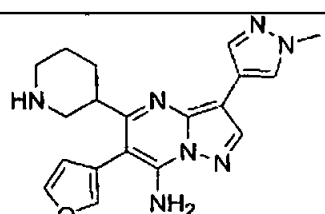
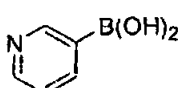
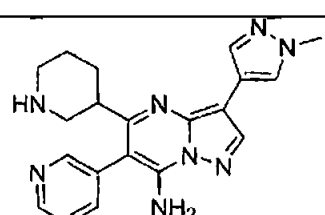
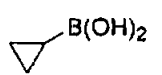
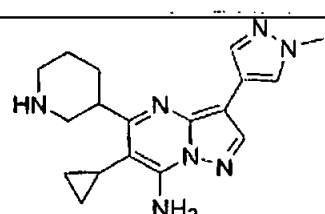
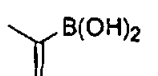
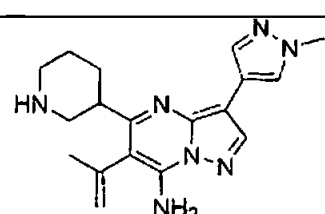
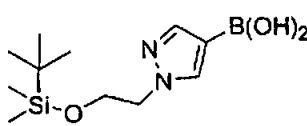
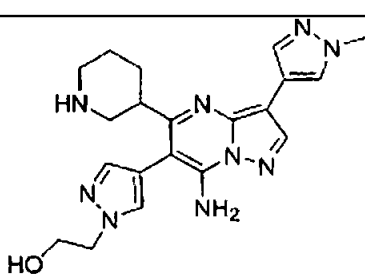
PREPARATIVE EXAMPLE 27-36

By essentially same sequence of procedures set forth in Preparative Examples 23-26 only using different boron reagents given in Column 1 for the Suzuki couplings with the intermediate from preparative Example 22,

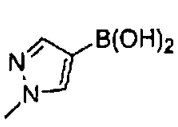
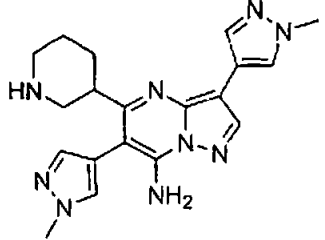
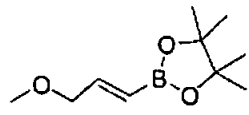
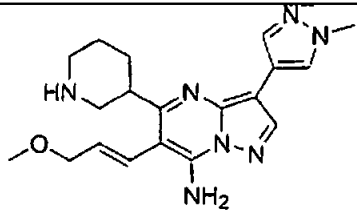
20 compounds given in Column 2 of Table 3 were prepared.

Table 3

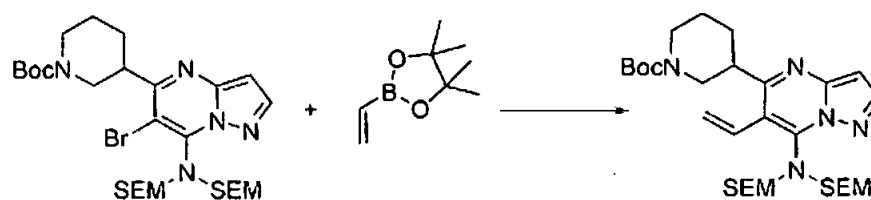
Ex.	Column 1	Column 2	Data
27			LCMS: MH ⁺ = 375 Mp > 250°C

28			LCMS: $MH^+ = 374$ Mp = 229-232°C
29			LCMS: $MH^+ = 380$ Mp = 250-253°C
30			LCMS: $MH^+ = 364$ Mp = 290-294°C
31			LCMS: $MH^+ = 375$
32			LCMS: $MH^+ = 338$ Mp = 183-186°C
33			LCMS: $MH^+ = 338$ Mp = 227-230°C
34			LCMS: $MH^+ = 408$ Mp = 219-222°C

98 84

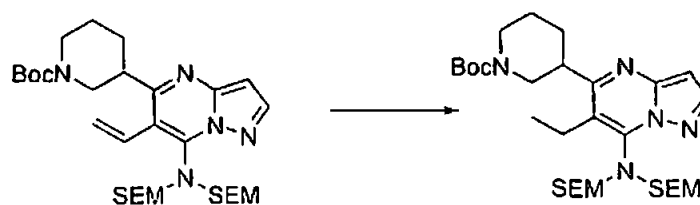
35			LCMS: MH ⁺ = 378 Mp = 272-275°C
36			LCMS: MH ⁺ = 368

PREPARATIVE EXAMPLE 37



A mixture of the product from Preparative Example 22 (400 mg, 0.62 mmol), the vinylboronate (143 mg, 0.93 mmol), Pd[PPh₃]₄ (68 mg, 0.06 mmol), and Na₂CO₃ (262 mg, 2.48 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (6 mL) and H₂O (1.2 mL) was stirred and refluxed under N₂ for 48 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 6:1 hexane/EtOAc as eluent. Slightly yellow wax (312 mg, 85 %) was obtained.

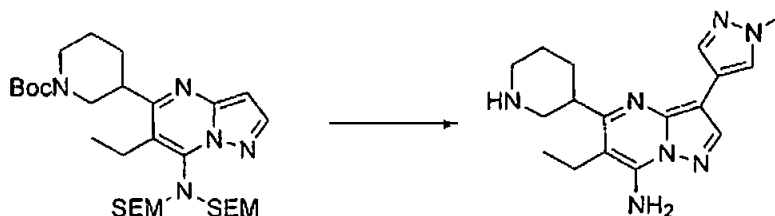
PREPARATIVE EXAMPLE 38



A mixture of the product from Preparative Example 37 (150 mg) and 10% Pd/C (70 mg) in EtOAc (5 mL) was stirred under H₂ atmosphere for 72 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 5:1 hexane/EtOAc as eluent. Slightly yellow wax (118 mg, 79 %) was obtained.

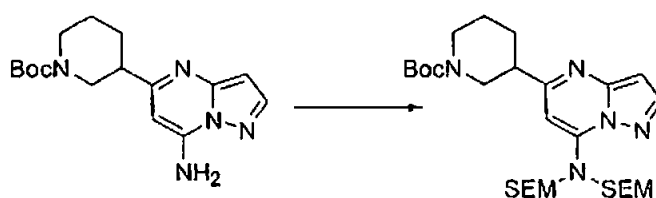
90 65

PREPARATIVE EXAMPLE 39



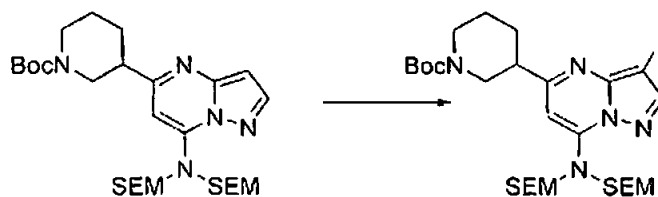
- By essentially same sequence of procedures set forth in Preparative Examples 24-26 starting from the compound from preparative Example 38, the title compound was prepared. LC-MS: 326 [M+H]. Mp = 76-78°C.

PREPARATIVE EXAMPLE 40



- A mixture of the product from Preparative Example 20 (2.00 g, 6.30 mmol), SEMCl (3.69 g, 22.10 mmol), and diisopropylethylamine (5.70 g, 44.20 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (20 mL) and was stirred and refluxed under N₂ for 2 hr. The mixture was then poured into saturated aqueous NaHCO₃ solution (100 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x30 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 15:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Slightly yellow oil (2.76 g, 76 %) was obtained.

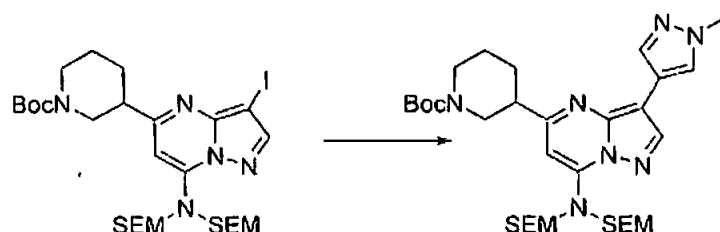
PREPARATIVE EXAMPLE 41



- A solution of N-iodosuccinimide (0.90 g, 4.00 mmol) in anhydrous CH₃CN (10 mL) was added under N₂ to a stirred solution of the product from Preparative Example 40 (2.50 g, 4.33 mmol) in anhydrous CH₃CN (10 mL). The mixture was

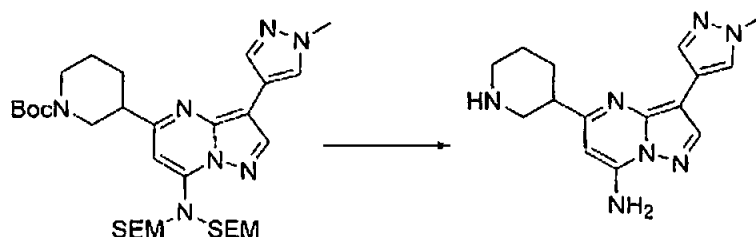
stirred for 1 hr, the solvents were evaporated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 40:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Slightly yellow wax (2.57 g, 92 %) was obtained.

5 PREPARATIVE EXAMPLE 42



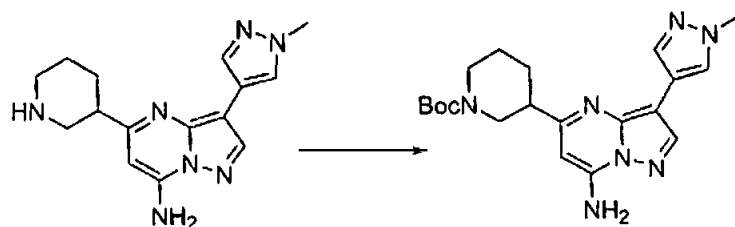
A mixture of the product from Preparative Example 41 (1.50 g, 2.13 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (0.89 g, 4.26 mmol), PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (171 mg, 0.21 mmol), and K₃PO₄ (1.81 g, 8.52 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (30 mL) and H₂O (6 mL) was stirred and refluxed under N₂ for 3 hr. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 5:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Yellow wax (1.13 g, 81 %) was obtained.

15 PREPARATIVE EXAMPLE 43



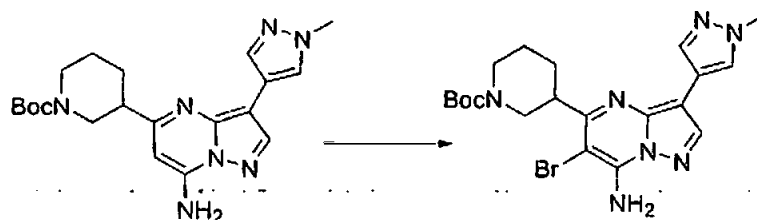
A mixture of the product from Preparative Example 42 (1.00 g) and 3N aqueous HCl (20 mL) in EtOH (20 mL) was stirred at 60°C for 1.5 hr. The solvents were evaporated, Na₂CO₃ (2.0 g) and 6:1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH (20 mL) were added to the residue and the mixture was stirred under N₂ for 15 min. Then it was loaded onto a column and it was purified by column chromatography on silica gel with 6:1 CH₂Cl₂/7N NH₃ in MeOH as eluent. White solid (405 mg, 90 %) was obtained. LC-MS: 298 [M+H].

25 PREPARATIVE EXAMPLE 44



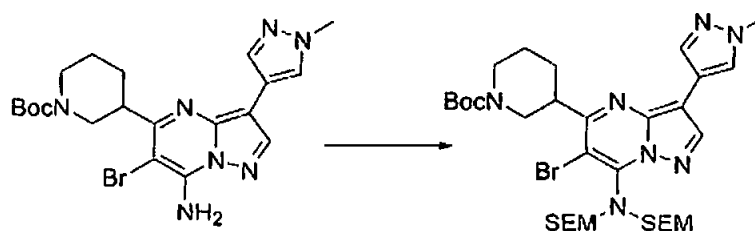
Boc₂O (441 mg, 2.02 mmol) was added to a stirred solution of the product from Preparative Example 43 (500 mg, 1.68 mmol) and triethylamine (2.0 mL) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at 25°C for 18 hr, then it was poured into saturated aqueous NaHCO₃ solution (60 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 20:1 CH₂Cl₂/MeOH as eluent. Pale yellow solid (670 mg, 100 %) was obtained. LC-MS: 398 [M+H].

PREPARATIVE EXAMPLE 45



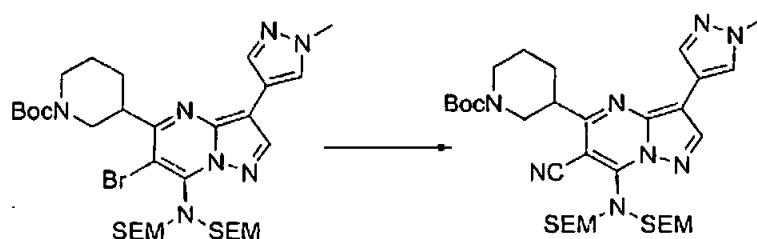
A solution of Br₂ (191 mg, 1.19 mmol) in dry CH₂Cl₂ (4 mL) was added dropwise to a stirred solution of the product from Preparative Example 44 (500 mg, 1.26 mmol) in tert-BuNH₂ (10 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL). The mixture was stirred at 25°C for 20 hrs, the solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. White solid (415 mg, 73 %) was obtained. LC-MS: 476 [M+].

20 PREPARATIVE EXAMPLE 46



A mixture of the product from Preparative Example 45 (410 mg, 0.86 mmol), SEMCl (503 mg, 3.01 mmol), and diisopropylethylamine (777 mg, 6.02 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (4 mL) and was stirred and refluxed under N₂ for 20 hr. The mixture was then poured into saturated aqueous NaHCO₃ solution (60 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvents were evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 7:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Slightly yellow wax (214 mg, 34 %) was obtained.

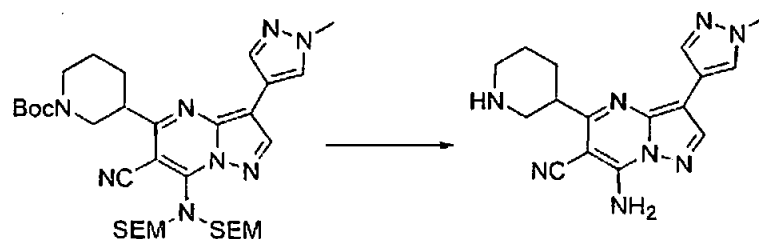
10 PREPARATIVE EXAMPLE 47



A mixture of the product from Preparative Example 46 (100 mg, 0.14 mmol), tributyltin cyanide (63 mg, 0.20 mmol), and Pd[PPh₃]₄ (16 mg, 0.014 mmol) in anhydrous dioxane (2 mL) was stirred at 100°C under N₂ for 20 hr. Bis(tri-*t*-butylphosphine)palladium (40 mg, 0.078 mmol) was then added to the mixture and the mixture was stirred at 100°C under N₂ for additional 24 hr. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 6:1 hexane/EtOAc as eluent. Slightly yellow wax (48 mg, 51 %) was obtained. LC-MS: 683 [M+H].

20

PREPARATIVE EXAMPLE 48



A mixture of the product from Preparative Example 47 (48 mg) and 3N aqueous HCl (1.0 mL) in EtOH (1.0 mL) was stirred at 60°C for 1 hr. The solvents were evaporated, Na₂CO₃ (200 mg) and 6:1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH

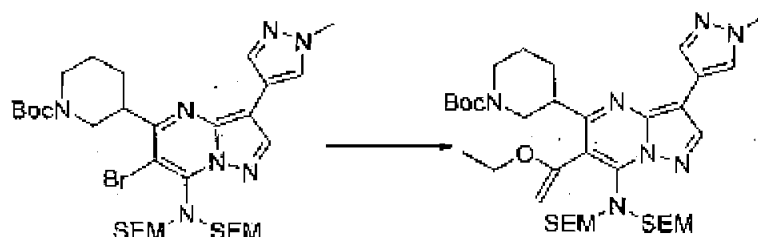
25

1053

(1.0 mL) were added to the residue and the mixture was stirred under N₂ for 15 min. Then it was loaded onto a column and it was purified by column chromatography on silica gel with 8:1 CH₂Cl₂/7N NH₃ in MeOH as eluent. White solid (13 mg, 57 %) was obtained. LC-MS: 323 [M+H]⁺, Mp = 101-105°C.

5

PREPARATIVE EXAMPLE 49



A mixture of the product from Preparative Example 46 (400 mg, 0.54 mmol), tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (294 mg, 0.81 mmol), and Pd[PPh₃]₄ (62 mg, 0.054 mmol) in anhydrous dioxane (8 mL) was stirred at 100°C under N₂ for 72 hr. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel with 6:1 CH₂Cl₂/EtOAc as eluent. Slightly yellow wax (326 mg, 83 %) was obtained.

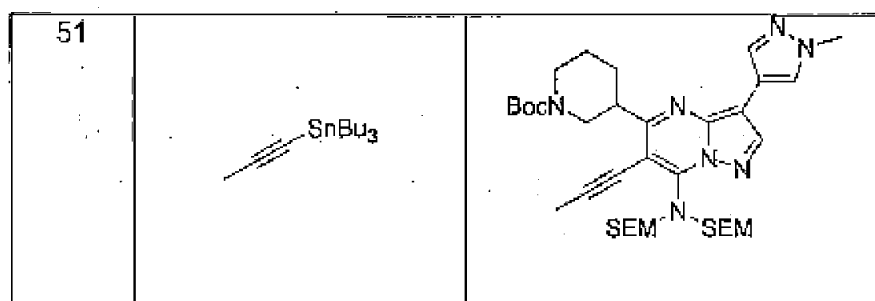
15 PREPARATIVE EXAMPLE 50-51

By essentially same procedures set forth in Preparative Example 49 only using different tin reagents given in Column 1 for the Stille couplings with the intermediate from preparative Example 46, compounds given in Column 2 of Table 4 were prepared.

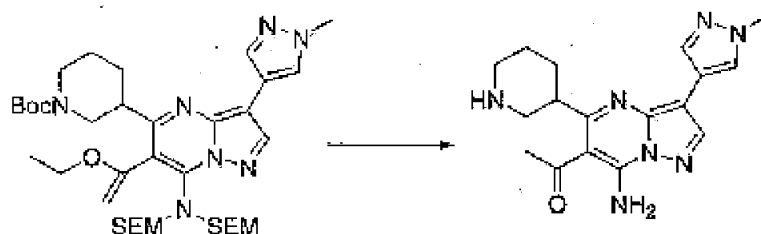
20

Table 4

Ex.	Column 1	Column 2
50		

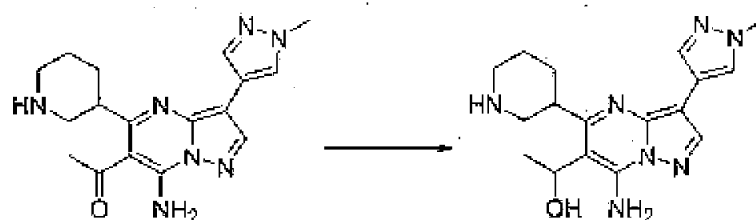


PREPARATIVE EXAMPLE 52



A mixture of the product from Preparative Example 49 (320 mg) and 3N aqueous HCl (3 mL) in EtOH (3 mL) was stirred at 60°C for 1.5 hr. The solvents were evaporated, NaHCO₃ (2.0 g) and 6:1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH (7 mL) were added to the residue and the mixture was stirred under N₂ for 15 min. Then it was loaded onto a column and it was purified by column chromatography on silica gel with 12:1 CH₂Cl₂/7N NH₃ in MeOH as eluent. White solid (120 mg, 81.%) was obtained. LC-MS: 340 [M+H]. Mp = 93-97°C.

PREPARATIVE EXAMPLE 53a (isomer 1) and 53b (isomer 2)



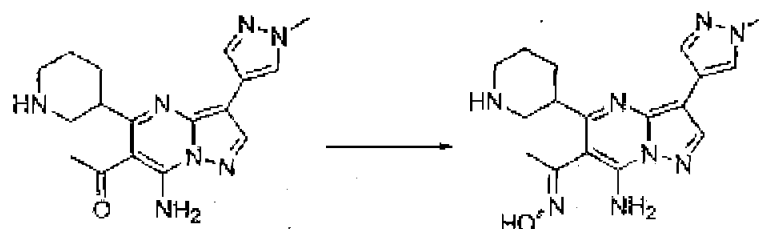
Compound 53 (isomer 53a and isomer 53b)

NaBH₄ (16 mg, 0.44 mmol) was added to a stirred solution of the product from Preparative Example 52 (30 mg, 0.088 mmol) in anhydrous MeOH (3 mL). The mixture was stirred under N₂ for 60 min, then the solvent was evaporated and the residue was purified by preparative TLC chromatography on silica gel with 5:1 CH₂Cl₂/7N NH₃ in MeOH as eluent. Two isomers were obtained.

Isomer 1 (less polar): white solid (5 mg); Mp = 130-133°C; LC-MS: 342 [M+H].

Isomer 2 (more polar): white solid (6 mg); Mp = 199-202°C; LC-MS: 342 [M+H].

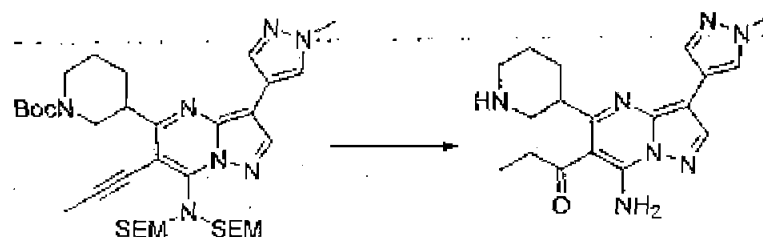
PREPARATIVE EXAMPLE 54



5

A mixture of the product from Preparative Example 52 (40 mg, 0.12 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10 mg, 0.14 mmol), and triethylamine (0.20 mL) in 1,2-dichloroethane (1 mL) and MeOH (1 mL) was stirred in a closed flask at 25°C for 20 hr. The solvent was evaporated and the residue was purified by preparative
10 TLC chromatography on silica gel with 5:1 CH_2Cl_2 /7N NH_3 in MeOH as eluent. Slightly yellow solid (10 mg, 24 %) was obtained. LC-MS: 355 [M+H]. Mp = 228-230°C.

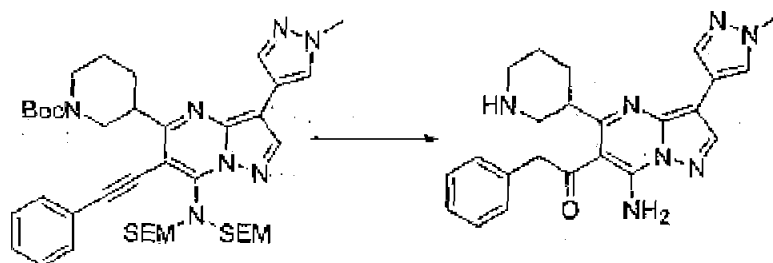
PREPARATIVE EXAMPLE 55



15

A mixture of the product from Preparative Example 51 (55 mg) and 3N aqueous HCl (2.8 mL) in EtOH (2.8 mL) was stirred at 60°C for 1.5 hr. The solvents were evaporated, Na_2CO_3 (0.3 g) and 6:1 mixture of CH_2Cl_2 /MeOH (4 mL) were added to the residue and the mixture was stirred under N_2 for 15 min.
20 Then it was loaded onto a preparative TLC plate and it was purified by preparative TLC on silica gel with 10:1 CH_2Cl_2 /7N NH_3 in MeOH as eluent. Yellow wax (12 mg, 48 %) was obtained. LC-MS: 354 [M+H].

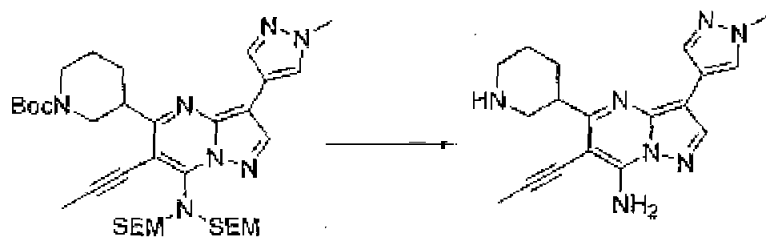
PREPARATIVE EXAMPLE 56



The compound was prepared by essentially the same procedure as given in Preparative Example 55, starting from the product from Preparative Example 50. Yellow wax. LC-MS: 416 [M+H].

5

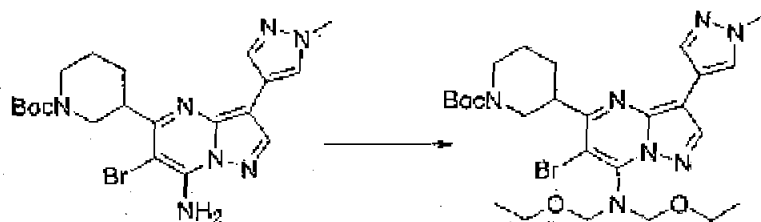
PREPARATIVE EXAMPLE 57



A mixture of the product from Preparative Example 51 (64 mg) in TFA (0.5 mL) and H₂O (0.5 mL) was stirred at 25°C for 1 hr. Toluene (5 mL) was added to the mixture and the solvents were evaporated. NaHCO₃ (0.3 g) and 6:1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH (4 mL) were added to the residue and the mixture was stirred under N₂ for 15 min. Then it was loaded onto a preparative TLC plate and it was purified by preparative TLC on silica gel with 10:1 CH₂Cl₂/7N NH₃ in MeOH as eluent. White semi-solid (13 mg, 42 %) was obtained. LC-MS: 336 [M+H].

15

PREPARATIVE EXAMPLE 58



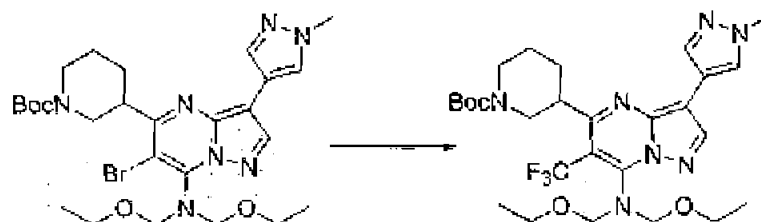
A mixture of the product from Preparative Example 45 (1.0 eq.), chloromethyl ethyl ether (4.0 eq.), and diisopropylethylamine (8.0 eq.) in dry 1,2-dichloroethane is stirred and refluxed under N₂ for 20 hr. The mixture is then poured into saturated aqueous NaHCO₃ solution, extracted with CH₂Cl₂, dried

20

79

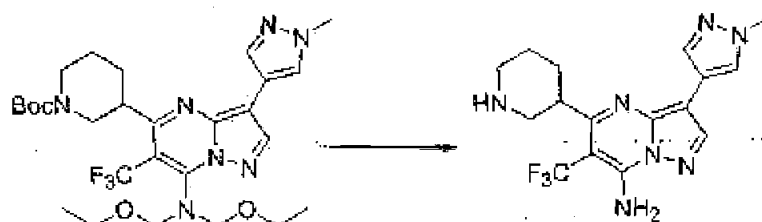
over Na_2SO_4 , and filtered. The solvents are evaporated and the residue is purified by column chromatography on silica gel with 7:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ as eluent.

5 PREPARATIVE EXAMPLE 59



A mixture of the product from Preparative Example 58 (1.0 eq.), CF_3SiEt_3 (3.6 eq.), KF (3.6 eq.), and CuI (4.5 eq.) in DMF is stirred in a closed pressure vessel at 80°C for 3 d. CH_2Cl_2 is added, the mixture is filtered through Celite, the solvent is evaporated, and the residue is chromatographed to yield the product.

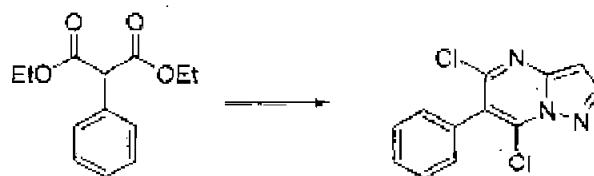
PREPARATIVE EXAMPLE 60



A mixture of the product from Preparative Example 59 and 3N aqueous HCl and EtOH is stirred at 60°C for 1.5 hr. The solvents are evaporated, NaHCO_3 and 6:1 mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ are added to the residue and the mixture is stirred under N_2 for 15 min. Then it is loaded onto a preparative TLC plate and it is purified by preparative TLC on silica gel with 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N NH}_3$ in MeOH as eluent.

20

PREPARATIVE EXAMPLE 61



Diethyl phenyl malonate (2.0g, 8.5 mmol), 3-aminopyrazole (0.7g, 1.0 eq.) and tri-*N*-butyl amine (2.2 mL, 1.1 eq.) was heated to 180 °C for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and slurried in EtOAc overnight. The mixture was filtered and dried in vacuo to give a white solid (2.98g). This solid was dissolved in POCl₃ (20 mL) and dimethyl aniline (4 mL) was added and the reaction mixture heated to reflux overnight. The resulting solution was cooled to room temperature and poured into ice (400g). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organics were washed with H₂O (5 x 150 mL) and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using an 8% EtOAc in hexanes solution as eluent to give a tan solid (0.35g, 16% yield).

PREPARATIVE EXAMPLES 62-63

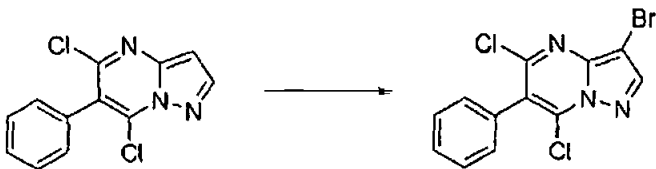
Following the procedure set forth in Preparative Example 1 but utilizing the commercially available substituted diethyl malonates (as indicated) in Table 4.1 with 3-aminopyrazole, the substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine adducts were prepared (Products).

Table 4.1

Prep. Ex.	malonate	Product	Yield (%)
62			11
63			26

PREPARATIVE EXAMPLE 64

8-105
(10)



To a solution of 5,7-dichloro adduct (0.35 g, 1.33 mmol) from Preparative Example 61 in CH₃CN at 0 °C was added NBS (0.26 g, 1.46 mmol) in a single portion. The mixture was stirred for 3 hours at 0 °C and was concentrated under reduced pressure. The crude product was partitioned between Et₂O (7 mL) and H₂O (2 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed sequentially with H₂O (1 x 2 mL) and brine (2 x 2 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to afford an off-white solid (0.42 g, 90% yield) that was used without further purification. LC-MS [M+H]⁺ = 344.0; 95% purity.

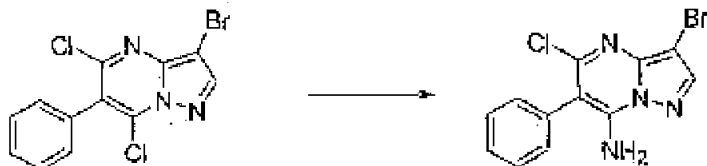
PREPARATIVE EXAMPLES 65-66

Following the procedure set forth in Preparative Example 64 but utilizing the 5,7-dichloro adducts (as indicated) from Table 4.1, the substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine adducts were prepared (Products).

Table 4.2

Prep. Ex.	Preparative Example of 5,7-dichloro adduct	Product	1.Yield (%) 2. LC-MS
65	62		1. 96 2. 296.0
66	63		1. 95 2. 294.1

PREPARATIVE EXAMPLE 67



To a pressure tube charged with the 5,7-dichloro adduct (0.40 g, 1.16 mmol) from Preparative Example 64 and a stirbar was added 2M NH₃ in IPA (5 mL) and conc. NH₄OH (2 mL). The tube was sealed and heated to 80 °C. The mixture was stirred for 12h, cooled to rt, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin-layer chromatography (6 x 1000 μM plates) using a 30:1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH(7M NH₃) as eluent to afford (0.15 g, 41% yield) as a white solid. mp > 210 °C. LC-MS: 325.1 [M+H]

10

EXAMPLES 68-69

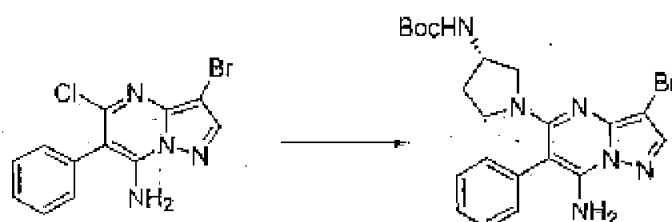
Following the procedure set forth in Example 67 but utilizing the 5,7-dichloro adducts (as indicated) from Table 4.2, the substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine adducts were prepared (Products) in Table 4.3.

15

Table 4.3

Ex.	Preparative Example of 5,7-dichloro adduct	Product	1. Yield (%) 2. LC-MS 3. mp (°C)
68	65		1. 52 2. 277.0 3. 135-138
69	66		1. 42 2. 263.1 3. 178-182

PREPARATIVE EXAMPLE 70



To a mixture of 7-amino adduct (0.10 g, 0.31 mmol) from Example 67 in NMP (1.5 mL) at rt was added NaHCO_3 (78 mg, 0.93 mmol) followed by (S)-(-)-3-(Boc-amino)pyrrolidine (86 mg, 0.46 mmol). The mixture was affixed with a reflux condenser and was heated to 140 °C. The mixture was stirred for 14h, cooled to rt, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin-layer chromatography (6 x 1000 μM plates) using a 35:1 mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ as eluent to afford (68 mg, 46% yield) as a yellow/brown solid. LC-MS $[\text{M}+\text{H}] = 475.1$; 92% purity.

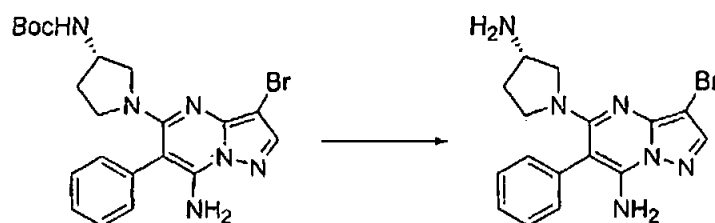
PREPARATIVE EXAMPLES 71-72

Following the procedure set forth in Preparative Example 70 but utilizing the 5,7-dichloro adducts (as indicated) from Table 4.3, the substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine adducts were prepared (Products) in Table 4.4.

Table 4.4

Prep. Ex.	Example of 7-amino adduct	Product	1. Yield (%) 2. LC-MS
71	68		1. 76 2. 427.1
72	69		1. 47 2. 413.1

EXAMPLE 73

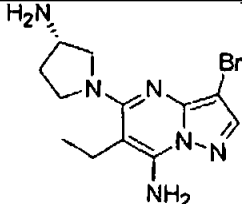


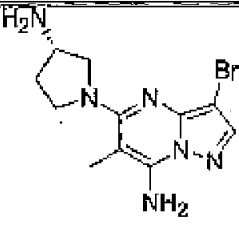
To a mixture of 7-amino adduct (68 mg, 0.14 mmol) from Preparative Example 70 in CH₂Cl₂ (2 mL) at 0 °C was added TFA (0.5 mL) dropwise. The resulting mixture was stirred for 12 h at rt and was concentrated under reduced pressure. The crude material was partitioned between EtOAc (5 mL) and sat. aq. Na₂CO₃ (2 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5 mL) and the organic layers were combined. The organic layer was washed with brine (1 x 3 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin-layer chromatography (4 x 1000 μM plates) using a 15:1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH (7M NH₃) as eluent to afford (40 mg, 46% yield) as a light tan solid solid. mp 167-170 °C; LC-MS: 375 [M+H]

EXAMPLES 74-75

Following the procedure set forth in Example 73 but utilizing the Boc adducts (as indicated) from Table 4.4, the substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine adducts were prepared (Products) in Table 4.5.

Table 4.5

Ex.	Ex. of Boc adduct	Product	1. Yield (%) 2. LC-MS 3. mp (°C)
74	71		1. 68 2. 325.2 3. 135-138

75	72		1. 80 2. 313.2 3. 143-144
----	----	--	---------------------------------

ASSAYS:**CHK1 SPA Assay**

An in vitro assay was developed that utilizes recombinant His-CHK1 expressed in the baculovirus expression system as an enzyme source and a biotinylated peptide based on CDC25C as substrate (biotin-RSGLYRSPSPMPENLNRPR).

Materials and Reagents:

- 1) CDC25C Ser 216 C-term Biotinylated peptide substrate (25 mg), stored at -20°C, Custom Synthesis by Research Genetics; biotin-RSGLYRSPSPMPENLNRPR 2595.4 MW
- 2) His-CHK1 In House lot P976, 235 ug/mL, stored at -80°C.
- 3) D-PBS (without CaCl and MgCl): GIBCO, Cat.# 14190-144
- 4) SPA beads: Amersham, Cat.# SPQ0032; 500 mg/vial
- 15 Add 10 mls of D-PBS to 500 mg of SPA beads to make a working concentration of 50 mg/ml. Store at 4°C. Use within 2 week after hydration.
- 5) 96-Well White Microplate with Bonded GF/B filter: Packard, Cat.# 6005177
- 6) Top seal-A 96 well Adhesive Film: Perkin Elmer, Cat.# 6005185
- 20 7) 96-well Non-Binding White Polystyrene Plate: Corning, Cat. # 6005177
- 8) MgCl₂: Sigma, Cat.# M-8266
- 9) DTT: Promega, Cat.# V3155
- 10) ATP, stored at 4°C; Sigma, Cat.# A-5394
- 11) γ³³P-ATP, 1000-3000 Ci/mMol: Amersham, Cat.# AH9968
- 25 12) NaCl: Fisher Scientific, Cat.# BP358-212
- 13) H₃PO₄ 85% Fisher, Cat.#A242-500
- 14) Tris-HCL pH 8.0: Bio-Whittaker, Cat. # 16-015V

15) Staurosporine, 100 ug: CALBIOCHEM, Cat. # 569397

16) Hypure Cell Culture Grade Water, 500 mL: HyClone, Cat.# SH30529.02

Reaction Mixtures:

1) Kinase Buffer: 50 mM Tris pH 8.0; 10 mM $MgCl_2$; 1 mM DTT

5 2) His-CHK1, In House Lot P976, MW ~30KDa, stored at -80°C.

6 nM is required to yield positive controls of ~5,000 CPM. For 1 plate (100 rxn): dilute 8 uL of 235 ug/mL (7.83 uM) stock in 2 mL Kinase Buffer. This makes a 31 nM mixture. Add 20 uL/well. This makes a final reaction concentration of 6 nM.

10 3) CDC25C Biotinylated peptide.

Dilute CDC25C to 1 mg/mL (385 uM) stock and store at -20°C. For 1 plate (100 rxn): dilute 10 uL of 1 mg/mL peptide stock in 2 mL Kinase Buffer. This gives a 1.925 uM mix. Add 20 uL/rxn. This makes a final reaction concentration of 385 nM.

15 4) ATP Mix.

For 1 plate (100 rxn): dilute 10 uL of 1 mM ATP (cold) stock and 2 uL fresh P33-ATP (20 uCi) in 5 mL Kinase Buffer. This gives a 2 uM ATP (cold) solution; add 50 uL/well to start the reaction. Final volume is 100 uL/rxn so the final reaction concentrations will be 1 uM ATP (cold) and 0.2 uCi/rxn.

20 5) Stop Solution:

For 1 plate add: To 10 mL Wash Buffer 2 (2M NaCl 1% H_3PO_4):

1mL SPA bead slurry (50 mg); Add 100 uL/well

6) Wash buffer 1: 2 M NaCl

7) Wash buffer 2: 2 M NaCl, 1% H_3PO_4

25 Assay Procedure:

Assay Component	Final Concentration	Volume
CHK1	6nM	20 µl/rxn
Compound (10% DMSO)	- -	10 µl/rxn
CDC25C	0.385 µM	20 µl/rxn
γ ³³ P-ATP	0.2 µCi/rxn	50µl/rxn
Cold ATP	1 µM	
Stop solution		
SPA beads	0.5 mg/rxn	100 µl/rxn*
		200 µl/rxn**

* Total reaction volume for assay.** Final reaction volume at termination of reaction (after addition of stop solution).

- 5
- 10
- 15
- 20
- 1) Dilute compounds to desired concentrations in water/10% DMSO - this will give a final DMSO concentration of 1% in the rxn. Dispense 10 µl/rxn to appropriate wells. Add 10 uL 10% DMSO to positive (CHK1+CDC25C+ATP) and negative (CHK1+ATP only) control wells.
 - 2) Thaw enzyme on ice -- dilute enzyme to proper concentration in kinase buffer (see Reaction Mixtures).and dispense 20 µl to each well.
 - 3) Thaw the Biotinylated substrate on ice and dilute in kinase buffer (see Reaction Mixtures). Add 20 uL/well except to negative control wells. Instead, add 20 uL Kinase Buffer to these wells.
 - 4) Dilute ATP (cold) and P33-ATP in kinase buffer (see Reaction Mixtures). Add 50 uL/well to start the reaction.
 - 5) Allow the reaction to run for 2 hours at room temperature.
 - 6) Stop reaction by adding 100 uL of the SPA beads/stop solution (see Reaction Mixtures) and leave to incubate for 15 minutes before harvest
 - 7) Place a blank Packard GF/B filter plate into the vacuum filter device (Packard plate harvester) and aspirate 200 mL water through to wet the system.
 - 8) Take out the blank and put in the Packard GF/B filter plate.
 - 9) Aspirate the reaction through the filter plate.
 - 10) Wash: 200 ml each wash; 1X with 2M NaCl; 1X with 2M NaCl/ 1% H₃PO₄
 - 11) Allow filter plate to dry 15 min.

12) Put TopSeal-A adhesive on top of filter plate.

13) Run filter plate in Top Count

Settings: Data mode: CPM

Radio nuclide: Manual SPA:P33

5 Scintillator: Liq/plast

Energy Range: Low

IC₅₀ DETERMINATIONS: Dose-response curves were plotted from inhibition data generated, each in duplicate, from 8 point serial dilutions of inhibitory compounds. Concentration of compound was plotted against % kinase activity, calculated by CPM of treated samples divided by CPM of untreated samples. To generate IC₅₀ values, the dose-response curves were then fitted to a standard sigmoidal curve and IC₅₀ values were derived by nonlinear regression analysis.

CDK2 ASSAY:

15 BACULOVIRUS CONSTRUCTIONS: Cyclins A and E were cloned into pFASTBAC (Invitrogen) by PCR, with the addition of a GluTAG sequence (EYMPME) at the amino-terminal end to allow purification on anti-GluTAG affinity columns. The expressed proteins were approximately 46kDa (cyclin E) and 50kDa (cyclin A) in size. CDK2 was also cloned into pFASTBAC by PCR, with the addition of a haemagglutinin epitope tag at the carboxy-terminal end (YDVPDYAS). The expressed protein was approximately 34kDa in size.

ENZYME PRODUCTION: Recombinant baculoviruses expressing cyclins A, E and CDK2 were infected into SF9 cells at a multiplicity of infection (MOI) of 5, for 25 48 hrs. Cells were harvested by centrifugation at 1000 RPM for 10 minutes. Cyclin-containing (E or A) pellets were combined with CDK2 containing cell pellets and lysed on ice for 30 minutes in five times the pellet volume of lysis buffer containing 50mM Tris pH 8.0, 0.5% NP40, 1mM DTT and protease/phosphatase Inhibitors (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, 30 Germany). Mixtures were stirred for 30-60 minutes to promote cyclin-CDK2 complex formation. Mixed lysates were then spun down at 15000 RPM for 10 minutes and the supernatant retained. 5ml of anti-GluTAG beads (for one liter of SF9 cells) were then used to capture cyclin-CDK2 complexes. Bound beads

113
were washed three times in lysis buffer. Proteins were competitively eluted with lysis buffer containing 100-200ug/mL of the GluTAG peptide. Eluate was dialyzed overnight in 2 liters of kinase buffer containing 50mM Tris pH 8.0, 1mM DTT, 10mM MgCl₂, 100uM sodium orthovanadate and 20% glycerol. Enzyme
5 was stored in aliquots at -70°C.

IN VITRO KINASE ASSAY: CDK2 kinase assays (either cyclin A or E-dependent) were performed in low protein binding 96-well plates (Corning Inc, Corning, New York). Enzyme was diluted to a final concentration of 50 µg/ml in
10 kinase buffer containing 50mM Tris pH 8.0, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, and 0.1mM sodium orthovanadate. The substrate used in these reactions was a biotinylated peptide derived from Histone H1 (from Amersham, UK). The substrate was thawed on ice and diluted to 2 µM in kinase buffer. Compounds were diluted in 10%DMSO to desirable concentrations. For each kinase reaction, 20 µl of the 50
15 µg/ml enzyme solution (1 µg of enzyme) and 20 µl of the 1 µM substrate solution were mixed, then combined with 10 µl of diluted compound in each well for testing. The kinase reaction was started by addition of 50 µl of 4 µM ATP and 1 µCi of 33P-ATP (from Amersham, UK). The reaction was allowed to run for 1 hour at room temperature. The reaction was stopped by adding 200 µl of stop
20 buffer containing 0.1% Triton X-100, 1mM ATP, 5mM EDTA, and 5 mg/ml streptavidine coated SPA beads (from Amersham, UK) for 15 minutes. The SPA beads were then captured onto a 96-well GF/B filter plate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) using a Filtermate universal harvester (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.). Non-specific signals were eliminated by washing the beads twice
25 with 2M NaCl then twice with 2 M NaCl with 1% phosphoric acid. The radioactive signal was then measured using a TopCount 96 well liquid scintillation counter (from Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

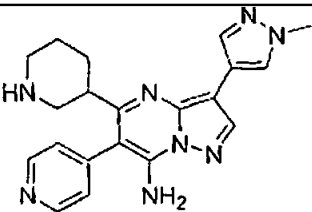
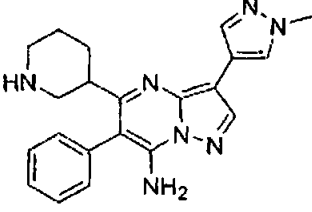
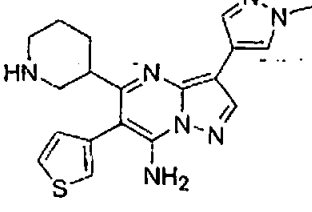
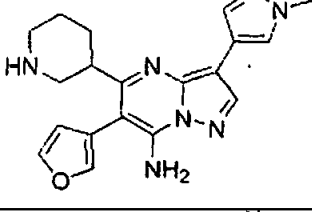
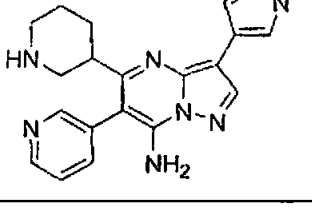
IC₅₀ DETERMINATION: Dose-response curves were plotted from inhibition
30 data generated, each in duplicate, from 8 point serial dilutions of inhibitory compounds. Concentration of compound was plotted against % kinase activity, calculated by CPM of treated samples divided by CPM of untreated samples. To generate IC₅₀ values, the dose-response curves were then fitted to a

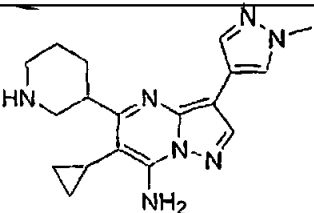
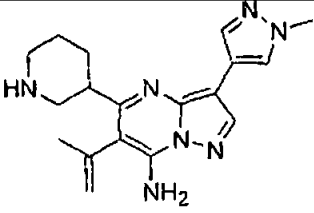
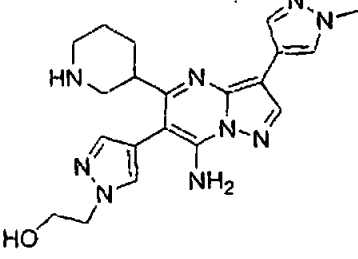
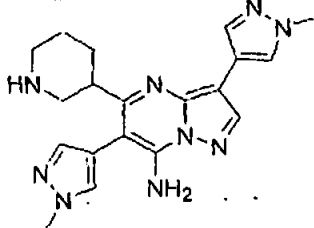
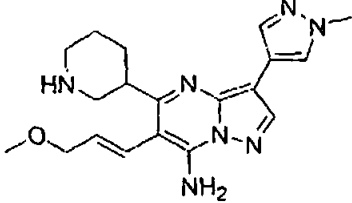
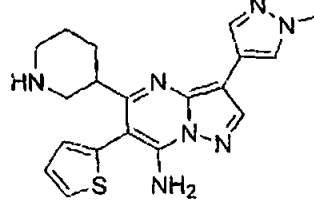
standard sigmoidal curve and IC₅₀ values were derived by nonlinear regression analysis.

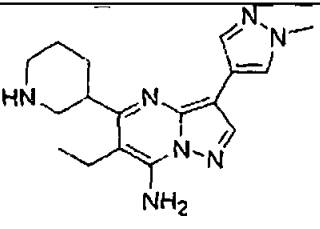
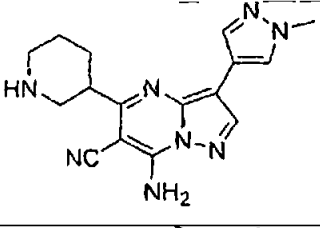
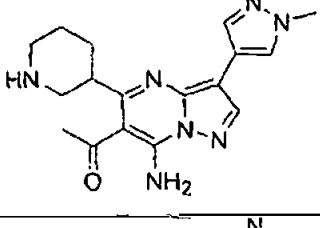
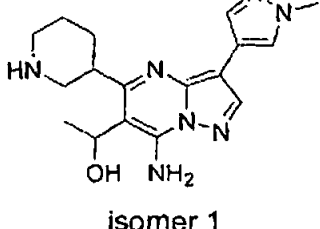
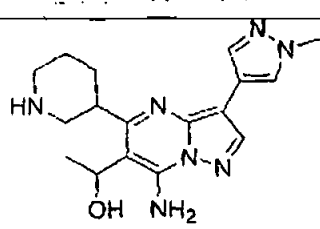
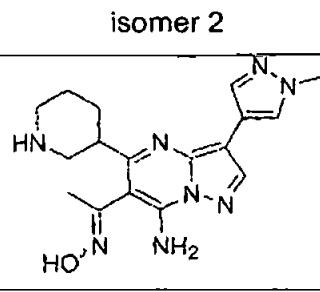
The CHK1 and CDK2/cyclin A IC₅₀ values of some, non-limiting, illustrative compounds of the invention are shown in **Table 6**.

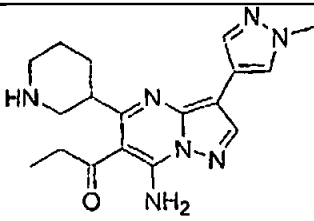
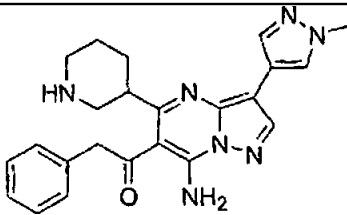
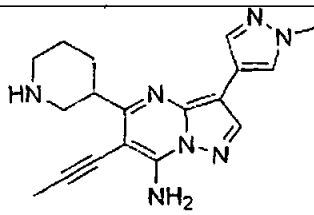
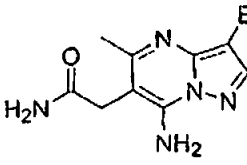
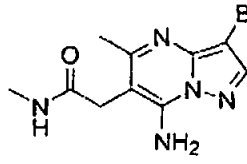
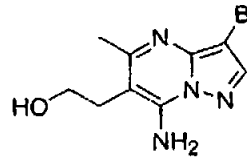
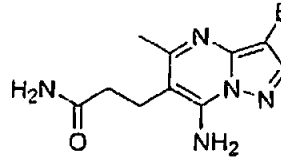
5

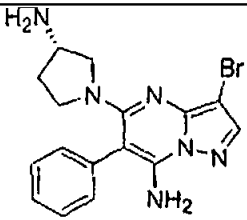
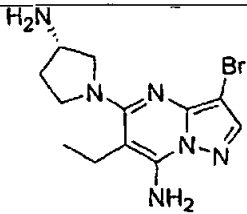
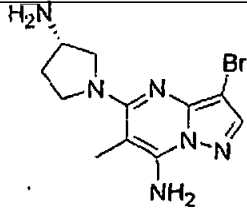
Table 6

<u>Column 1</u>	CHK1 IC ₅₀ [nM]	CDK2/cyclin A IC ₅₀ [nM]
	229	11300
	563	8330
	160	2150
	340	2310
	507	1480

	17	167
	67	201
	114	11700
	102	224000
	52	2180
	86	989

	31	334
	102	1720
	8	33
 isomer 1	148	
 isomer 2	18	
	59	

	12	38
	47	103
	44	1289
	4754	1186
	> 50000	41345
	29077	69
	> 50000	882

	22628	
	845	852
	1582	754

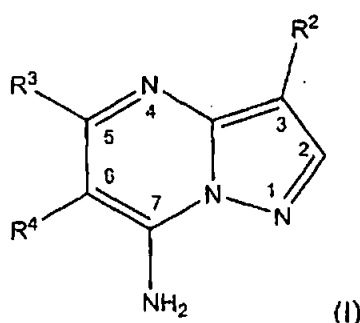
As demonstrated above by the assay values, compounds of Table 6 of the present invention exhibit good Chk1 inhibitory properties.

While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and other variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

CLAIMS

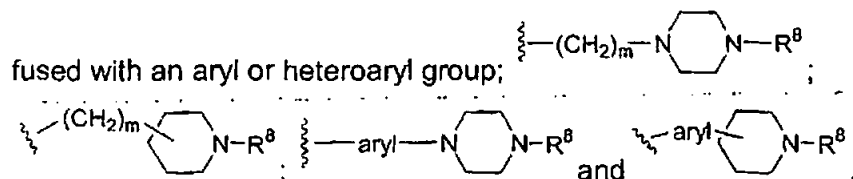
What is claimed is:

1. A compound represented by the structural formula (I):



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of the compound of Formula (I), wherein:

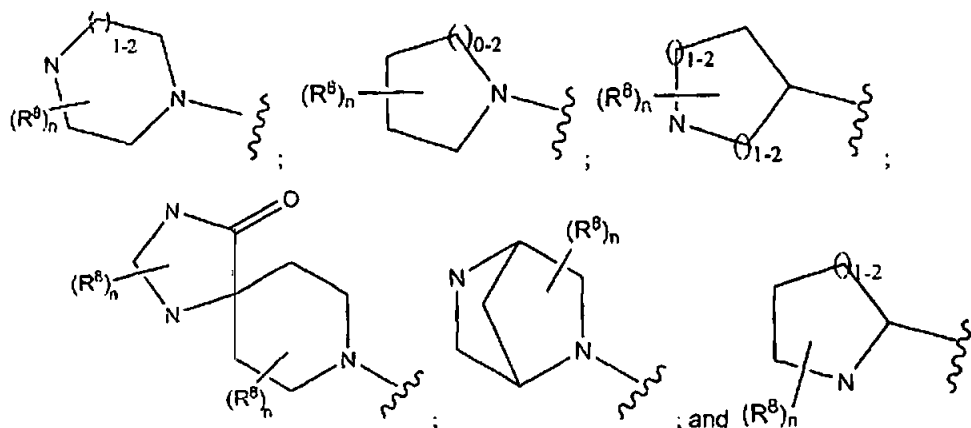
- R^2 is selected from the group consisting of halo; $-CF_3$; $-CN$; $-SR^6$; $-NO_2$; $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)R^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; alkyl; alkenyl; alkynyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl; halo; haloalkyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; heteroarylalkyl; alkynylalkyl; aryl fused with an aryl or heteroaryl group; heteroaryl; heteroaryl



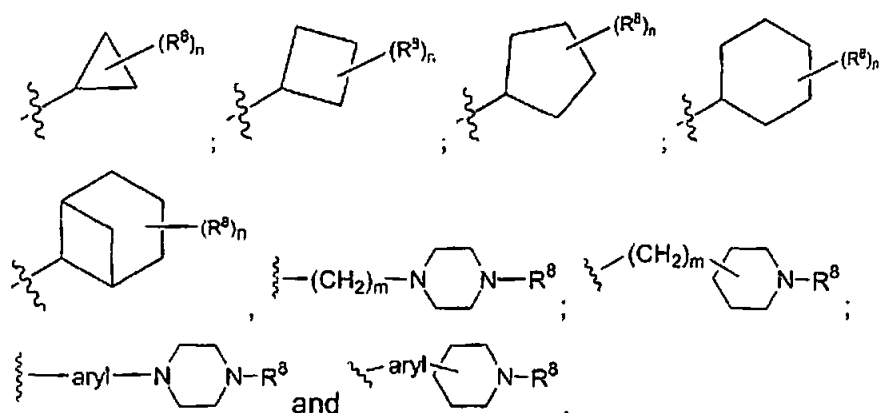
- wherein each of the alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl, and alkynylalkyl groups and the heterocyclic moieties shown immediately above for R^2 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-C(=N-OH)$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-OR^6$ moiety;

R^3 is selected from the group consisting of H; $-NR^5R^{6a}$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; CF_3 ;

-C(O)N(R⁵R⁶); alkyl; alkenyl, alkynyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl;
heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl;



- 5 wherein each of the alkyl, alkynyl; cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R³ can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group
- 10 consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, -CF₃, -CN, -OCF₃, -(CR¹¹R¹¹)_pOR⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁵R¹¹)_pNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -C(=N-OH), -SR⁶, -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ and -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a -OR⁵ moiety;
- 15 R⁴ is selected from the group consisting of -CF₃; -CN; -NR⁵R^{6a}; -(CR⁵R¹¹)_pC(O₂)R⁶; -(CR⁵R¹¹)_pC(O)NR⁵R¹⁰; -C(O)-N(R⁵R¹⁰); -OR^{6b}; -SR⁶; -S(O₂)R⁷; -S(O₂)NR⁵R¹⁰; -C(O)R⁶; -N(R⁵)S(O₂)R⁷; -N(R⁵)C(O)R⁷; -N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰; alkenyl; alkenyl (substituted with alkoxy); hydroxyalkyl; alkynyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; aryl; aryl fused with an aryl or heteroaryl
- 20 group; heteroaryl; heteroaryl fused with an aryl or heteroaryl group; substituted alkyl; cycloalkyl;



wherein each of the alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, fused
 5 aryl, heteroaryl and fused heteroaryl groups of R^4 can be unsubstituted or
 optionally independently substituted with one or more moieties which can be the
 same or different, each moiety being independently selected from the group
 consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$,
 $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
 10 $-\text{C}(\text{R}^5)(=\text{N}-\text{OR}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$,
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to
 a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety, and wherein the
 substituted alkyl group of R^4 is independently substituted with one or more of the
 above moieties;

15 R^5 is H, alkyl, aryl or cycloalkyl;

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl,
 arylalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and
 heteroarylalkyl, wherein each of the alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl,
 heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be
 20 unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be
 the same or different, each moiety being independently selected from the group
 consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$,
 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$,
 25 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^{6a} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl,
 arylalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, and
 heteroarylalkyl, wherein each of the alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl,

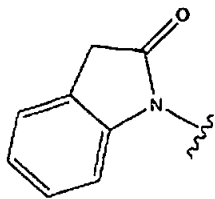
heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclylalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$,
 5 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$,
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^{6b} is selected from the group consisting of alkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and
 10 heteroarylalkyl, wherein each of the alkenyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclylalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$,
 15 $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$,
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^7 is selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkenyl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, and
 20 heterocyclyl, wherein each of the alkyl, cycloalkyl, heteroarylalkyl, aryl, arylalkenyl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl,
 25 CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ and
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^8 is selected from the group consisting of R^6 , $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^5$,

30 heterocyclyl, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, and



R^9 is selected from the group consisting of halo, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; and

R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl, wherein each of the alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclylalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{11}$;

or optionally (i) R^5 and R^{10} in the moiety $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, or (ii) R^5 and R^6 in the moiety $-\text{NR}^5\text{R}^6$, may be joined together to form a cycloalkyl or heterocyclyl moiety, with each of the cycloalkyl or heterocyclyl moiety being unsubstituted or optionally independently being substituted with one or more R^9 groups;

R^{11} is H, halo or alkyl;

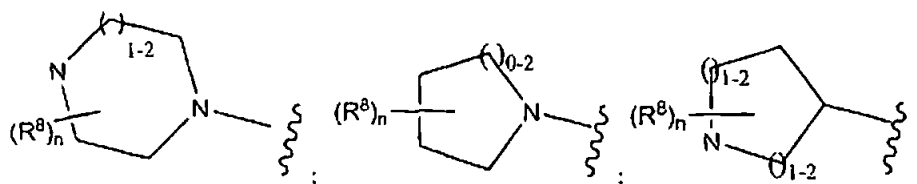
m is 0 to 4;

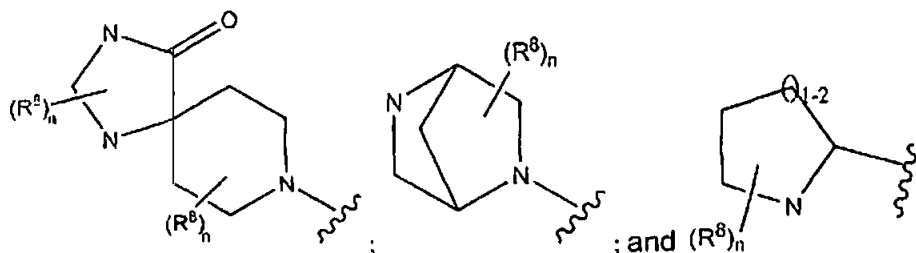
n is 1 to 4; and

p is 1 to 4;

with the provisos that

(1) when R^2 is alkyl, carboxyl, phenyl or cycloalkyl, then R^3 is selected from the group consisting of $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alkynyl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl;

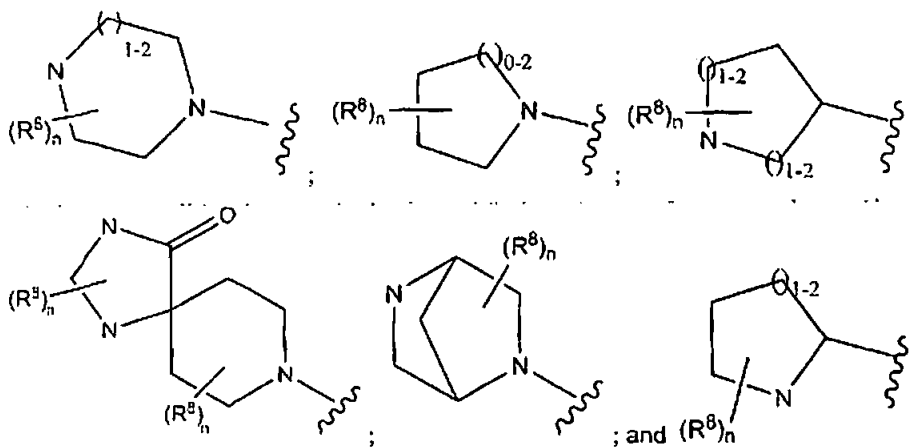




wherein each of the alkynyl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 is unsubstituted or independently substituted with one

- 5 or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

- (2) when R^2 is halo, then R^3 is selected from the group consisting of
10 $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; cycloalkyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl;



wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can

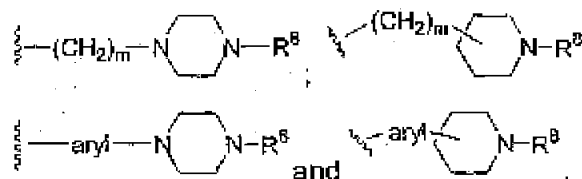
- 15 be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and
20 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety; and

(3) when R^2 is NH_2 , R^3 is not methyl.

2. The compound according to claim 1, wherein R^2 is selected from the group consisting of $-CF_3$; $-CN$; $-NO_2$; $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)R^6$; $-S(O_2)R^7$;

$-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; alkyl; alkenyl; alkynyl;

5 heterocyclyl; heterocyclalkyl; halo; haloalkyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; heteroarylalkyl; alkynylalkyl; aryl fused with an aryl or heteroaryl group; heteroaryl; heteroaryl fused with an aryl or heteroaryl group;

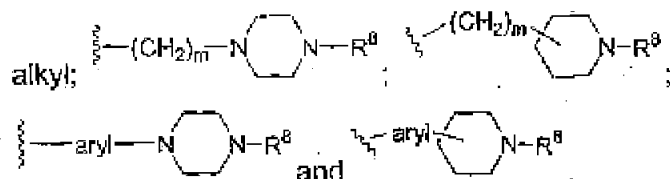


10 wherein each of the alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl, and alkynylalkyl groups of R^2 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl,

15 aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-OR^5$ moiety.

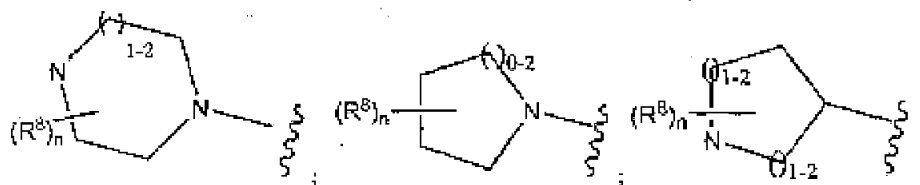
20 3. The compound according to claim 1, wherein R^2 is selected from the group consisting of $-CF_3$; $-CN$; $-NO_2$; $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)R^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; alkenyl; alkynyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl; halo; haloalkyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; heteroarylalkyl; alkynylalkyl; aryl fused with an aryl or heteroaryl

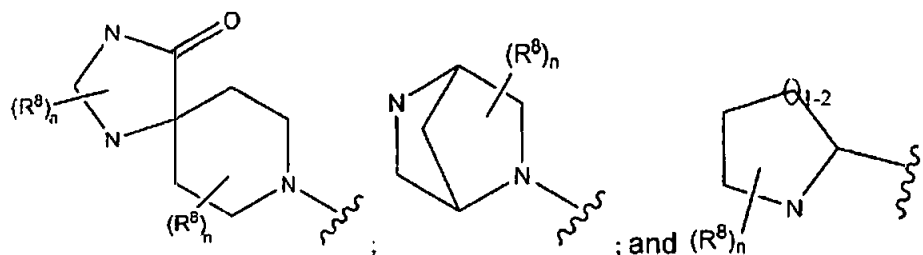
25 group; heteroaryl; heteroaryl fused with an aryl or heteroaryl group; substituted



wherein each of the alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl, and alkynylalkyl

- groups of R^2 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety and the substituted alkyl is independently substituted with one or more of the above moieties.
4. The compound according to claim 1, wherein R^2 is selected from the group consisting of halo; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$; $-\text{SR}^6$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alkyl; alkenyl; alkynyl; aryl; arylalkynyl; heteroaryl; wherein each of the alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkynyl, and heteroaryl groups of R^2 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety.
5. The compound according to claim 1, wherein when R^2 is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydrobenzothienyl, indanyl, 1,2-benzopyranyl, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyl or tetralinyl, then R^3 is selected from the group consisting of $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$ with the proviso that R^5 and R^{6a} are not C_1 - C_4 alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; aryl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl; substituted alkyl;



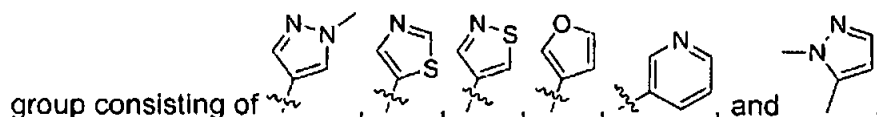


wherein each of the aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, substituted alkyl and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally

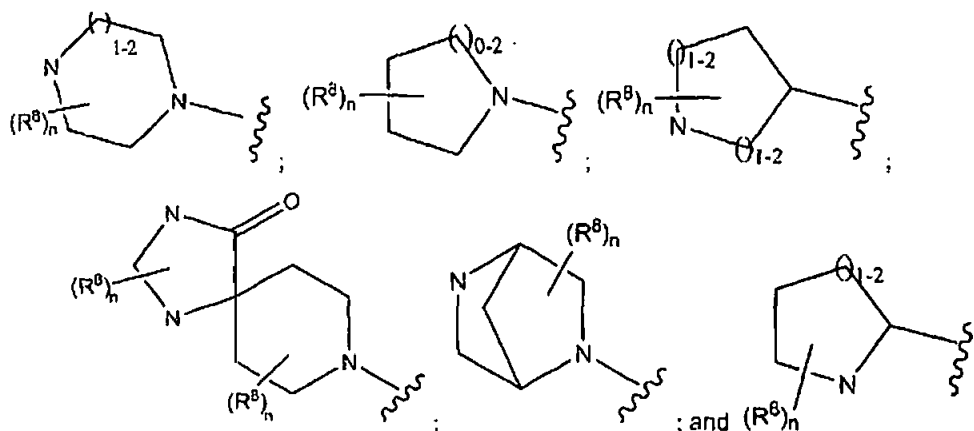
- 5 independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, CF_3 , CN, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-OR^5$ moiety.
- 10 6. The compound according to claim 1, wherein R^2 is aryl substituted with 1-3 aryl or heteroaryl groups which can be the same or different and are each independently selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, thiophenyl, furanyl and thiazolo groups.

- 15 7. The compound according to claim 1, wherein R^2 is heteroaryl substituted with 1-3 aryl or heteroaryl groups which can be the same or different and are each independently selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, thiophenyl, furanyl and thiazolo groups.

8. The compound according to claim 1, wherein R^2 is selected from the group consisting of heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl and heterocyclalkyl.
- 20 9. The compound according to claim 1, wherein R^2 is selected from the



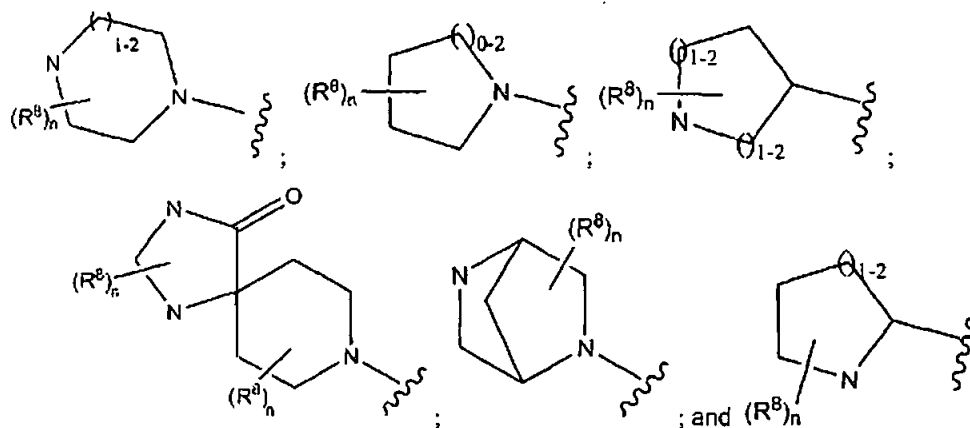
10. The compound according to claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of H; $-NR^5R^{6a}$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-C(O)N(R^5R^6)$; alkynyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl;
- 25



wherein each of the alkynyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties

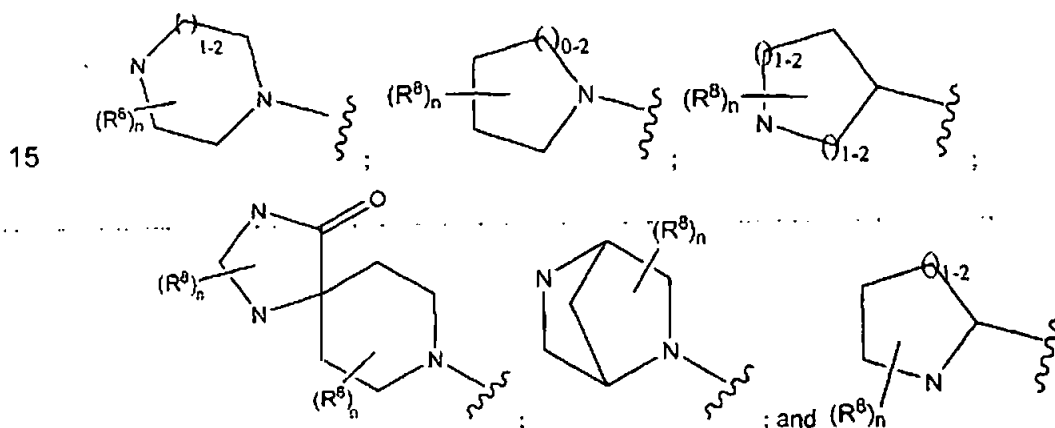
- 5 whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$,
 10 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety.

11. The compound according to claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alkynyl; cycloalkyl; aryl;
 15 arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl; substituted alkyl;



wherein each of the alkynyl; cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety, and wherein the substituted alkyl is substituted with one or more of the above moieties.

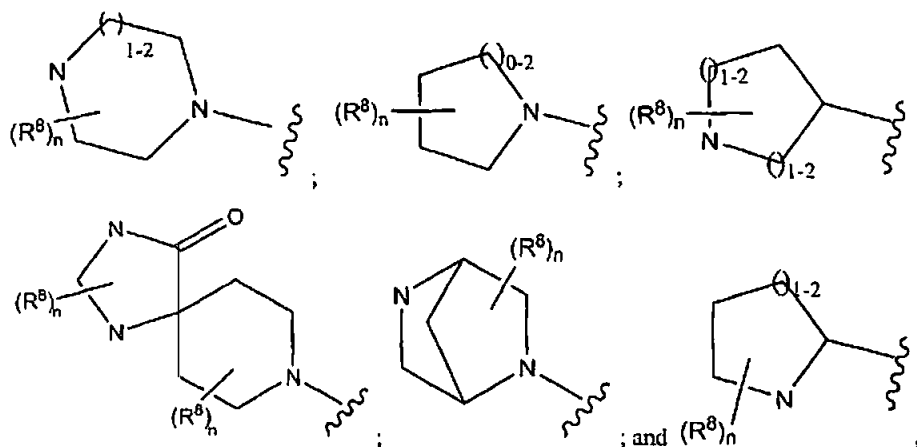
12. The compound according to claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{OR}^{6b}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl;



wherein each of the alkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally

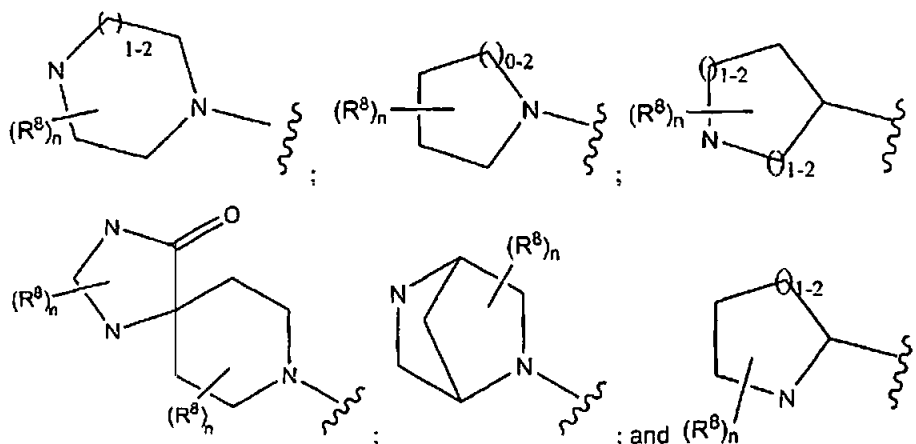
independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety.

13. The compound according to claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)N(R^5R^6)$; alkyl; alkynyl; cycloalkyl; aryl; arylalkyl; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; heteroaryl; heteroarylalkyl; substituted alkyl;



wherein each of the cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, substituted alkyl and the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 is independently substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of $-CN$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$.

14. The compound according to claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)N(R^5R^6)$;

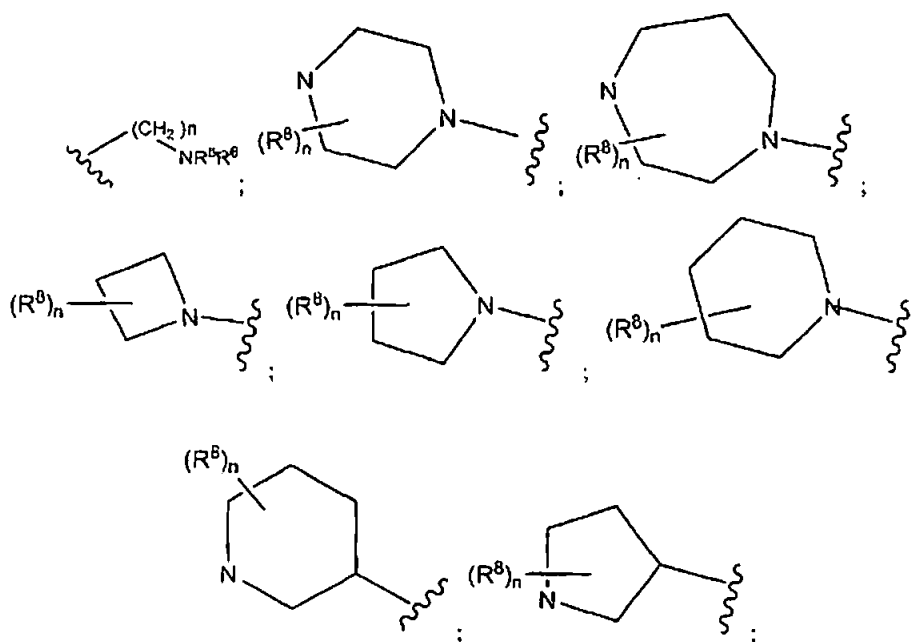


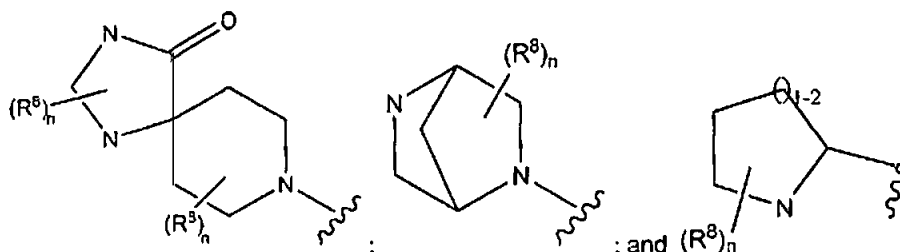
wherein each of the heterocyclic moieties whose structures are shown immediately above for R^3 can be unsubstituted or optionally independently

substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, CF_3 , CN , $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, with the proviso that no carbon adjacent to a nitrogen atom on a heterocyclyl ring carries a $-\text{OR}^5$ moiety.

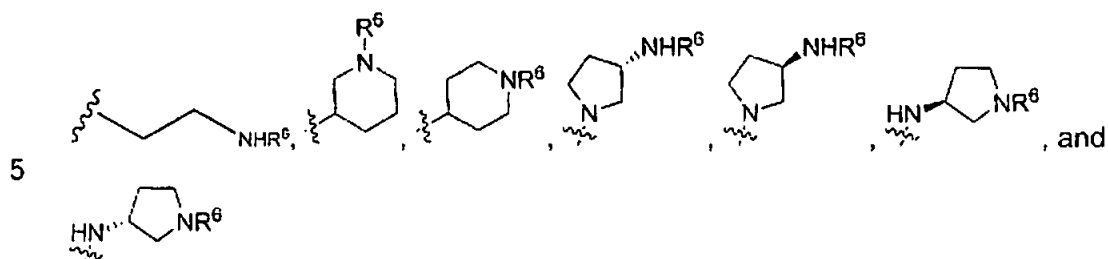
15. The compound according to claim 1, wherein R^3 is $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, with the proviso that R^5 is aryl and R^{6a} is selected from the group consisting of alkenyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl, wherein each of the alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclylalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$.

16. The compound according to claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of

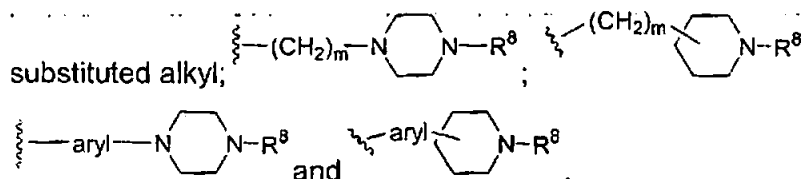




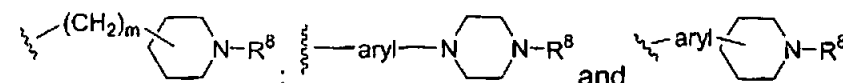
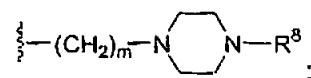
17. The compound according to claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of



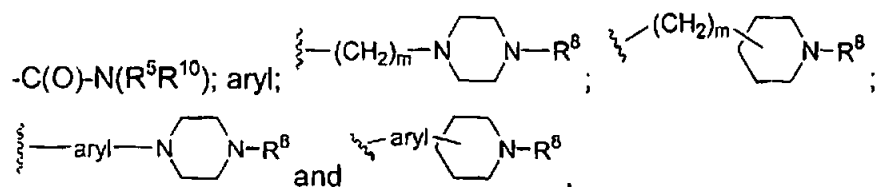
18. The compound according to claim 1, wherein R^4 is selected from the group consisting of $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^5\text{R}^{10a}$; $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$; $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^{10})$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^6\text{R}^{10}$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{10}$; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; aryl; aryl fused with an aryl or heteroaryl group; heteroaryl; heteroaryl fused with an aryl or heteroaryl group;



19. The compound according to claim 1, wherein R^4 is selected from the group consisting of $-\text{CF}_3$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; heterocyclyl; heterocyclylalkyl; aryl; fused aryl; heteroaryl; fused heteroaryl;



20. The compound according to claim 1, wherein R^4 is selected from the group consisting of $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$; $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; hydroxyalkyl;



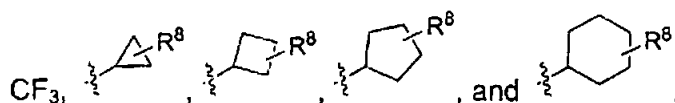
wherein one or more of the aryl and/or one or more of the heteroaryl groups of R^4 can be unsubstituted or optionally substituted with one or more moieties

- 5 which can be the same or different, each moiety being independently selected from the group consisting of halo, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, CF₃, alkyl, aryl and OCF₃.

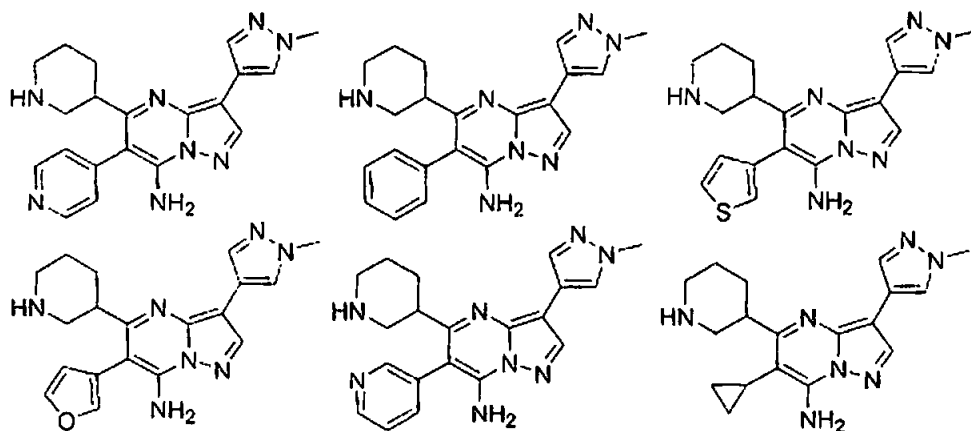
21. The compound according to claim 1, wherein R^4 is aryl substituted with 1-3 aryl or heteroaryl groups which can be the same or different and are each
10 independently selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, thiophenyl, furanyl and thiazolo groups.

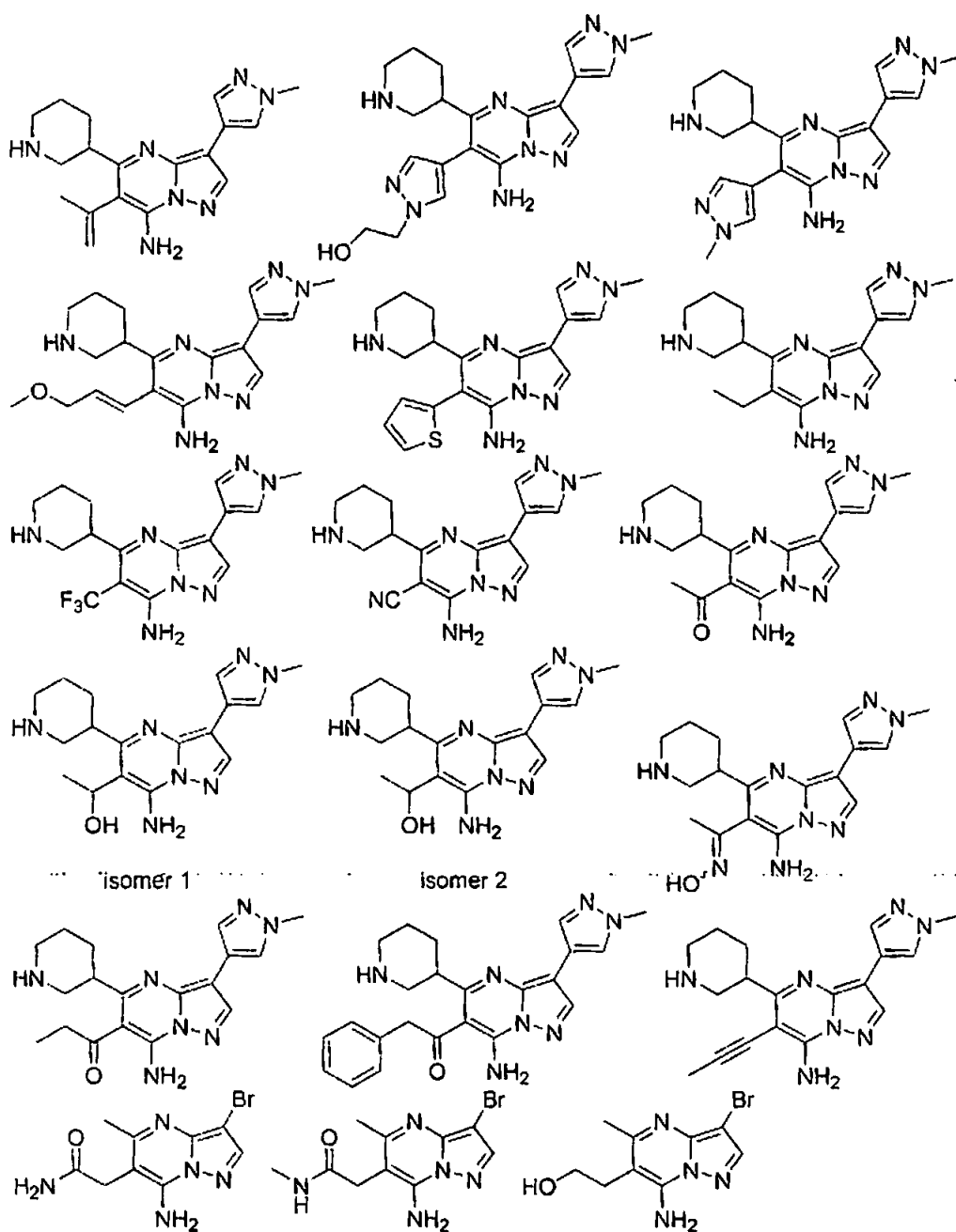
22. The compound according to claim 1, wherein R^4 is heteroaryl substituted with 1-3 aryl or heteroaryl groups which can be the same or different and are
15 each independently selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, thiophenyl, furanyl and thiazolo groups.

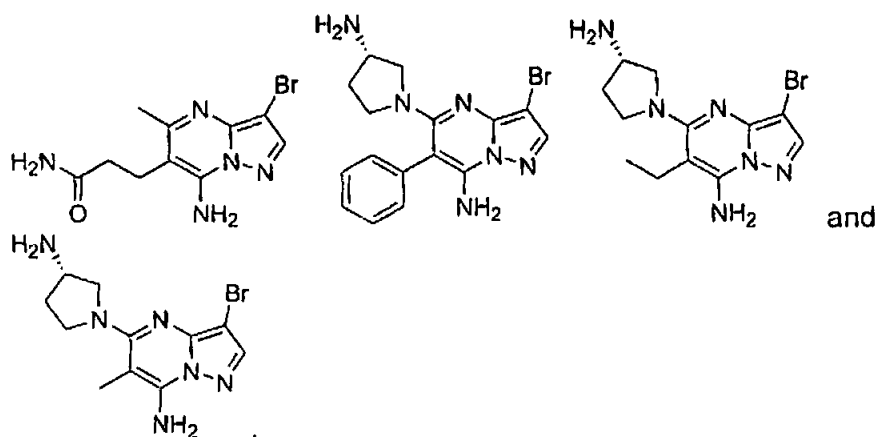
23. The compound according to claim 1, wherein R^4 is selected from the group consisting of:



- 20 24. The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:







or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

- 5 25. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof in purified form.
26. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof in isolated form.
27. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective
- 10 amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, in combination with at least one pharmaceutically acceptable carrier.
28. The pharmaceutical composition according to claim 27, further comprising one or more anti-cancer agents different from the compound of claim 1.
- 15 29. The pharmaceutical composition according to claim 28, wherein the one or more anti-cancer agents are selected from the group consisting of cytostatic agent, cisplatin, doxorubicin, taxotere, taxol, etoposide, CPT-11, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epothilones, tamoxifen, 5-fluorouracil, methotrexate, 5FU, temozolomide, cyclophosphamide, SCH 66336,
- 20 R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, antibodies to EGFR, Gleevec, Intron, ara-C, adriamycin, cytoxan, gemcitabine, Uracil mustard, Chlormethine, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Floxuridine, Cytarabine,
- 25 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C,

- L-Asparaginase, Teniposide 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone,
- 5 Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, Navelbene, CPT-11, Anastrozole, Letrozole, Capecitabine, Reloxafine, Droloxafine, Hexamethylmelamine, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox,
- 10 Xeloda, Vinorelbine, Profimer, Erbitux, Liposomal, Thiotepa, Altretamine, Melphalan, Trastuzumab, Lerozole, Fulvestrant, Exemestane, Ifosfomide, Rituximab, C225, Campath, Clofarabine, cladribine, aphidicolin, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabine, Sml1, fludarabine, pentostatin, triapine, didox, trimidox, amidox, 3-AP, and MDL-101,731.
- 15 30. The use of a therapeutically effective amount of at least one compound of claim I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of the compound, for the manufacture of a medicament for inhibiting one or more cyclin dependent kinases.
31. The use of a therapeutically effective amount of at least one compound of claim I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of the compound, for the manufacture of a medicament for treating one or more
- 20 diseases by inhibiting a cyclin dependent kinase.
32. The use of a combination of (i) a therapeutically effective amount of at least one compound of claim I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of the compound, and (ii) an anti-cancer agent different from the
- 25 compound of claim 1, for the manufacture of a medicament for treating one or more diseases by inhibiting a cyclin dependent kinase.
33. The use according to any of claims 30, 31 or 32, wherein the cyclin dependent kinase is CDK1.
- 30 34. The use according to any of claims 30, 31 or 32, wherein the cyclin dependent kinase is CDK2.
35. The use according to any of claims 31 or 32, wherein the disease is selected from the group consisting of:

- cancer of the bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, head and neck, esophagus, gall bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma;
- 5 leukemia, acute lymphocytic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T- cell lymphoma, Hodgkins lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, hairy cell lymphoma, mantle cell lymphoma, myeloma, and Burkett's lymphoma;
- acute and chronic myelogenous leukemia, myelodysplastic syndrome and
- 10 promyelocytic leukemia;
- fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma;
- astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas;
- melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, keratocanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.
- 15 36. The use according to any of claims 30, 31 or 32, further comprising radiation therapy.
37. The use according to claim 32, wherein the anti-cancer agent is selected from the group consisting of a cytostatic agent, cisplatin, doxorubicin, taxotere, taxol, etoposide, CPT-11, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel;
- 20 docetaxel, epothilones, tamoxifen, 5-fluorouracil, methotrexate, 5FU, temozolomide, cyclophosphamide, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, antibodies to EGFR, Gleevec, Intron, ara-C, adriamycin, cytoxan, gemcitabine, Uracil mustard, Chlormethine, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine,
- 25 Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, oxallplatin, leucovirin, ELOXATIN™, Pentostatine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C,
- 30 L-Asparaginase, Teniposide 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone,

Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, Navelbene, CPT-11, Anastrozole, Letrozole, Capecitabine, Reloxafine, Droloxafine,

5 Hexamethylmelamine, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Profimer, Erbitux, Liposomal, Thiotepa, Altretamine, Melphalan, Trastuzumab, Lerazole, Fulvestrant, Exemestane, Ifosfomide, Rituximab, C225, Campath, Clofarabine, cladribine, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabine, Sml1, fludarabine, pentostatin, triapine, didox,

10 trimidox, amidox, 3-AP, and MDL-101,731.

38. The use of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, for the manufacture of a medicament for inhibiting one or more Checkpoint kinases in a patient.

39. The use of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, for the manufacture of a medicament for treating, or slowing the progression of, a disease by inhibiting a Checkpoint kinase in a patient.

15

40. The use of a combination of (i) at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and (ii) an anti-cancer agent, for the manufacture of a medicament for treating one or more diseases by inhibiting a Checkpoint kinase.

20

41. The use of claim 40, wherein anti-cancer agent is selected from the group consisting of a cytostatic agent, cisplatin, doxorubicin, taxotere, taxol, etoposide, CPT-11, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epothilones, tamoxifen, 5-fluorouracil, methotrexate, 5FU, temozolomide, cyclophosphamide, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, antibodies to EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamycin, cytoxan, gemcitabine, Uracil mustard, Chloromethine, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine,

25 Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, oxaliplatin, leucovorin, ELOXATIN™, Pentostatine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin,

30

- Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposide 17 α -
 Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone,
 Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate,
 Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone,
 5 Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine,
 Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, goserelin,
 Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane,
 Mitoxantrone, Levamisole, Navelbene, CPT-11, Anastrozole, Letrazole,
 Capecitabine, Reloxafine, Droloxafine, Hexamethylmelamine, Avastin, Herceptin,
 10 Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Profimer, Erbitux,
 Liposomal, Thiotepa, Altretamine, Melphalan, Trastuzumab, Lerozole,
 Fulvestrant, Exemestane, Ifosfomide, Rituximab, C225, Campath, Clofarabine,
 cladribine, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabine, Sml1,
 fludarabine, pentostatin, triapine, didox, trimidox, amidox, 3-AP, and MDL-
 15 101,731.
42. The use of a pharmaceutical composition comprising (i) at least one
 compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or
 prodrug thereof, and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, for the
 manufacture of a medicament for treating, or slowing the progression of, a
 20 disease by inhibiting a Checkpoint kinase in a patient.
43. The use according to any of claims 38, 39, 40 or 42, wherein the
 Checkpoint kinase is Chk1.
44. The use according to any of claims 38, 39, 40 or 42, wherein the
 Checkpoint kinase is Chk2.
- 25 45. The use of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt,
 solvate, ester or prodrug thereof, for the manufacture of a medicament for
 inhibiting one or more tyrosine kinases in a patient.
46. The use of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt,
 solvate, ester or prodrug thereof, for the manufacture of a medicament for
 30 treating, or slowing the progression of, a disease by inhibiting a tyrosine kinase
 in a patient.
47. The use of a combination of (i) at least one compound of claim 1 or a
 pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and (ii) an

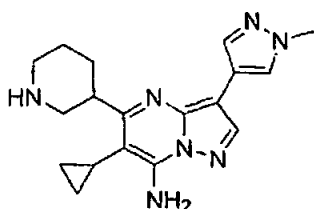
anti-cancer agent, for the manufacture of a medicament for treating one or more diseases by inhibiting a tyrosine kinase.

48. The use of a pharmaceutical composition comprising (i) at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or
5 prodrug thereof, and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, for the manufacture of a medicament for treating, or slowing the progression of, a disease by inhibiting a tyrosine kinase in a patient.
49. The use according to any of claims 45, 46, 47 or 48, wherein the tyrosine kinase is selected from the group consisting of VEGF-R2, EGFR, HER2, SRC,
10 JAK and TEK.
50. The use according to any of claims 45, 46, 47 or 48, wherein the tyrosine kinase is VEGF-R2.
51. The use according to any of claims 45, 46, 47 or 48, wherein the tyrosine kinase is EGFR.
- 15 52. The use of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, for the manufacture of a medicament for inhibiting one or more Pim-1 kinases in a patient.
53. The use of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, for the manufacture of a medicament for
20 treating, or slowing the progression of, a disease by inhibiting a Pim-1 kinase in a patient.
54. The use of a combination of (i) at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and (ii) an anti-cancer agent, for the manufacture of a medicament for treating one or more
25 diseases by inhibiting a Pim-1 kinase.
55. The use of a pharmaceutical composition comprising (i) at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, for the manufacture of a medicament for treating, or slowing the progression of, a
30 disease by inhibiting a Pim-1 kinase in a patient .
56. The use of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, for the manufacture of a medicament for treating a cancer.

57. The use of claim 56, wherein said cancer is selected from the group consisting of: cancer of the bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, head and neck, esophagus, gall bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma;
- leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkins lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, hairy cell lymphoma, mantle cell lymphoma, myeloma and Burkett's lymphoma;
- acute and chronic myelogenous leukemia, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukemia;
- fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma;
- head and neck, mantle cell lymphoma, myeloma;
- astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas;
- melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, keratocanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.
58. The use of a combination of (i) at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and (ii) an anti-cancer agent, for the manufacture of a medicament for treating a cancer.
59. The use of claim 58, further comprising the use of radiation therapy.
60. The use of claim 58, wherein said anti-cancer agent is selected from the group consisting of cytostatic agent, cisplatin, doxorubicin, taxotere, taxol, etoposide, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epothilones, tamoxifen, 5-fluorouracil, methotrexate, temozolomide, cyclophosphamide, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, antibodies to EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamycin, cytoxan, gemcitabine, Uracil mustard, Chloromethine, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Teniposide 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol,

- Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide,
- 5 Flutamide, Toremifene, goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, Navelbene, Anastrozole, Letrozole, Capecitabine, Reloxafine, Droloxafine, Hexamethylmelamine, Avastin, herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Thiotepa, Altretamine,
- 10 Melphalan, Trastuzumab, Lerozole, Fulvestrant, Exemestane, Fulvestrant, Ifosfomide, Rituximab, C225, Campath, Clofarabine, cladribine, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabine, Sml1, fludarabine, pentostatin, triapine, didox, trimidox, amidox, 3-AP, and MDL-101,731.

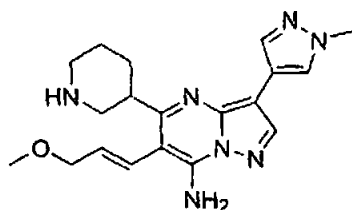
61. A compound of the formula:



15

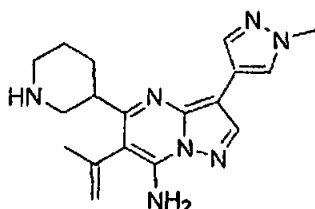
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

62. A compound of the formula:



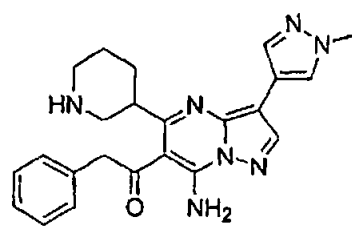
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

20 63. A compound of the formula:



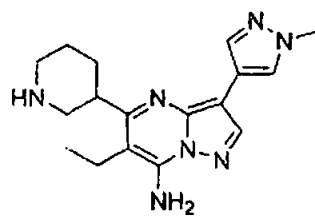
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

64. A compound of the formula:



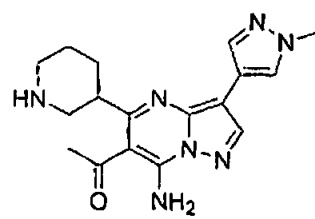
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

65. A compound of the formula:



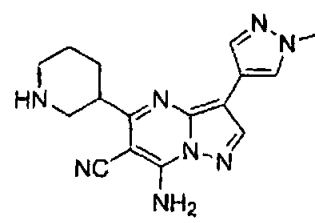
5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

66. A compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

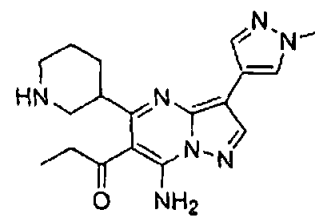
67. A compound of the formula:



10

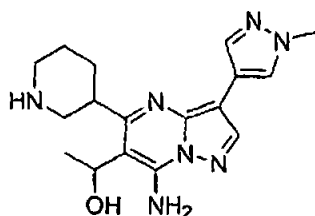
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

68. A compound of the formula:



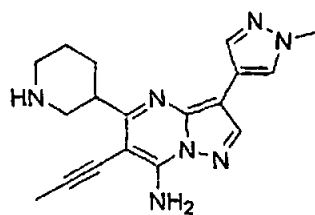
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

15 69. A compound of the formula:



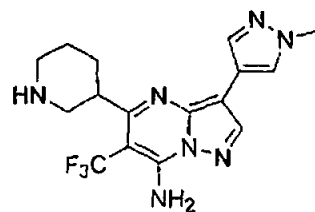
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

70. A compound of the formula:



5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

71. A compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

72. A compound of claim 1 in isolated and purified form.

PIRAZOLOPIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEIN QUINASAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuesto pirazolo[1,5-a]pirimidina 7-amino sustituida que son útiles como inhibidores de protein quinasas (por ejemplo Akt quinasas, Checkpoint quinasas, Aurora quinasas, Pim quinasas, y/o tirosin quinasas), reguladores o moduladores, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y métodos de tratamiento en los que se usan los compuestos y composiciones para tratar enfermedades tales como por ejemplo cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neuro degenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas.

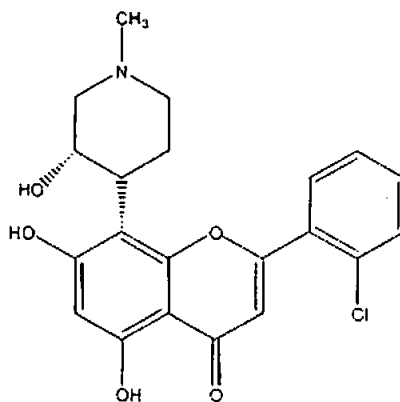
Antecedentes de la Invención

Las protein quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de las proteínas, en particular el grupo hidroxilo de residuos específicos tirosina, serina o treonina en proteínas. Las protein quinasas son esenciales en la regulación de una gran variedad de procesos celulares que incluyen metabolismo, proliferación de células, diferenciación de células y supervivencia de células. La proliferación descontrolada es una característica de las células cancerosas, y puede manifestarse por una desregulación del ciclo de división celular en una de dos formas-convirtiendo a los genes estimuladores en hiperactivos o a los genes inhibidores en inactivos. Los inhibidores, reguladores o moduladores de protein quinasa alteran la función de las quinasas tales como las quinasas que dependen de ciclina (CDKs), la protein quinasa activada por mitógeno (MAPK/ERK), la glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3beta), Checkpoint (Chk) (por ejemplo CHK-1, CHK-2 etc.), quinasas, AKT quinasas, Aurora quinasas, Pim quinasas (por ejemplo Pim-1, Pim-2, Pim-3 etc.), tirosin quinasas y similares. Se describen ejemplos de inhibidores de protein quinasa en WO02/22610 A1 y en Y. Mettley et al in J. Med. Chem., (2003) 46 222-236.

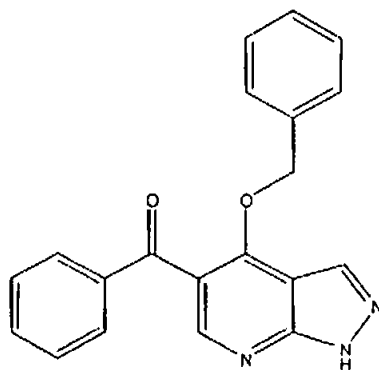
Las quinasas que dependen de ciclina son protein quinasas de serina/treonina, las cuales son la fuerza impulsora del ciclo celular y la proliferación de células. Con mucha frecuencia ocurre una mala regulación de la función de la CDK en muchos tumores sólidos importantes. Las CDK individuales tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK7, CDK8 y similares, desempeñan funciones distintas en el progreso del ciclo celular y pueden clasificarse como enzimas de fase G1, S, o G2M. Las CDK2 y CDK4 son de interés particular debido a que sus actividades están frecuentemente mal reguladas en una amplia variedad de cánceres humanos. La actividad de la CDK2 es necesaria para el progreso a través de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, y la CDK2 es uno de los componentes principales del checkpoint (punto de control) G1. Los checkpoints sirven para mantener una secuencia adecuada de eventos del ciclo celular y permiten que la célula responda a las agresiones o a las señales proliferativas, mientras que la pérdida de un control adecuado del checkpoint en las células cancerosas contribuyen a la oncogenia. El curso de la CDK2 influencia la oncogenia al nivel de la función supresora de tumores (por ejemplo p52, RB, y p27) y de la activación oncogénica (ciclina E). Muchos informes han demostrado que tanto el co-activador, ciclina E, como el inhibidor, p27, de CDK2 están hiper o sub-expresados, respectivamente, en cáncer de mama, colon, cáncer de células no pequeñas, gástrico, de próstata, de vesícula, linfoma no Hodgkin, de ovario y otros cánceres. Su expresión alterada ha demostrado que está correlacionada con un aumento de los niveles de actividad CDK2 y con una baja supervivencia general. Esta observación convierte a la CDK2 y a sus guías reguladoras en objetivos precisos para el desarrollo de tratamientos para el cáncer.

Se han descrito en la literatura pequeñas moléculas orgánicas competitivas de 5'-trifosfato de adenosina (ATP) así como también péptidos, como inhibidores de CDK para el tratamiento potencial de cánceres. La Patente Norteamericana 6.413.974 columna 1 línea 23-columna 15, línea 10 ofrece una buena descripción de las varias CDKs y su relación con varios tipos de cáncer. El flavopiridol (que se muestra a continuación) es un inhibidor de CDK no selectivo que está

actualmente sometido a pruebas clínicas en seres humanos, A. M. Sanderowicz et al, J. Clin. Oncol. (1998) 16, 2986-2999.



Otros inhibidores de CDKs conocidos incluye por ejemplo, olomoucina (J. Vesely et al, Eur. J. Biochem., (1994) 224, 771-786) y roscovitina (I. Meijer et al, Eur. J. Biochem., (1997) 243, 527-536). La Patente Norteamericana 6.107.305 describe ciertos compuestos pirazolo[3,4-b]piridina como inhibidores de CDK. Un compuesto ilustrativo de la patente '305 es:



K.S. Kim et al, J. Med. Chem. 45 (2002) 3905-3927 y WO 02/10162 describen ciertos compuestos aminotiazol como inhibidores de CDK.

Las pirazolopirimidinas son conocidas. Por ejemplo WO92/18504, WO02/50079, WO95/35298, WO02/40485, EP94304104.6, EP0628559 (equivalente a las Patentes Norteamericanas 5.602.136, 5.602.137 y 5.571.813), U.S.6.383.790, chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928, J. Med. Chem., (1977) 20, 296, J. Med. Chem., (1976) 19 517 y Chem. Pharm. Bull., (1962) 10 620 describen

varias pirazolopirimidinas. Otras publicaciones interesantes incluyen: Patentes Norteamericanas Nros. 5.688.949 y 6.313.124, y WO98/54093, WO 03/101993, WO 03/091256, WO 04/089416 y DE 10223917.

Otra serie de protein quinasas son aquellas que desempeñan una importante función como checkpoint en el progreso del ciclo celular. Los checkpoints previenen el progreso del ciclo celular en tiempos inapropiados, tal como en respuesta a un ADN dañado, y mantienen el equilibrio metabólico de las células al mismo tiempo que se detiene la célula, y en algunos casos pueden inducir apoptosis (muerte celular programada) cuando no se ha cumplido con los requisitos del checkpoint. El control del Checkpoint puede ocurrir en la fase G1 (antes de la síntesis de ADN) y en G2, antes de la entrada en la mitosis.

Una serie de checkpoints monitorea la integridad del genoma y, al detectar alteraciones en el ADN, estos "checkpoints de alteraciones del ADN" bloquean el progreso del ciclo celular en las fases G₁ & G₂ y enlentecen el progreso a través de la fase S. Esta acción permite que el ADN repare los procesos para completar sus tareas antes de la replicación del genoma y antes de que ocurra la separación subsiguiente de este material genético en nuevas células hijas. Se ha demostrado que la inactivación de CHK1 transduce las señales del complejo sensor de alteraciones del ADN para inhibir la activación de la ciclina B/Cdc2 quinasa, lo cual promueve la entrada mitótica, y anula la detención de G_{sub.2} inducida por la alteración del ADN infligida por agentes anti-cancerosos o bien por alteraciones endógenas del ADN, así como también como resultado de la muerte preferencial de las células defectuosas del checkpoints resultante. Ver por ejemplo Peng et al., Science, 277, 1501-1505 (1997); Sanchez et al., Science, 277, 1497-1501 (1997), Nurse, Cell, 91, 865-867 (1997); Weinert, Science, 277, 1450-1451 (1997); Walworth et al., Nature, 363, 368-371 (1993); y Al-Khodairy et al., Molec. Biol. Cell., 5, 147-160 (1994).

La manipulación selectiva del control de checkpoints en las células cancerosas podrían proveer una amplia utilización en los regímenes quimioterapéuticos y de radioterapia en el cáncer, y además puede ofrecer un sello común de "inestabilidad genómica" del cáncer humano para ser explotado como base selectiva para la destrucción de las células cancerosas. Una variedad

de factores colocan a la CHK1 como objetivo esencial en el control del checkpoints de alteraciones del ADN. La dilucidación de los inhibidores de ésta y de quinasas funcionalmente relacionadas tales como CDS1/chk2, una quinasa recientemente descubierta para cooperar con CHK1 en la regulación del progreso de la fase S (ver Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)), podría proporcionar nueva entidades terapéuticas valiosas para el tratamiento del cáncer.

Otro grupo de quinasas son las tirosin quinasas. Las tirosin quinasas pueden ser del tipo receptoras (que tienen dominios extracelulares, de transmembrana e intracelulares), o del tipo no receptor (que son completamente intracelulares). Las tirosin quinasas de tipo receptor están constituidas por una gran cantidad de receptores de transmembranas con diversas actividades biológicas. En realidad, se han identificado aproximadamente 20 subfamilias diferentes de tirosin quinasas del tipo receptor. Una subfamilia de tirosin quinasa la subfamilia HER, está constituida por EGFR (HER1), HER2, HER3 y HER4. Los ligandos de esta subfamilia de receptores identificados hasta el momento incluyen el factor de crecimiento epitelial TGF-alfa, anfiregulina, HB-EGF, betacelulina y herregulina. Otra subfamilia de estas tirosin quinasas de tipo receptor es la subfamilia de las insulinas que incluye INS-R, IGF-IR, IR e IR-R. La subfamilia PDGF incluye los receptores PDGF alfa y beta, CSFIR, c-kit y FLK-II. La familia FLK está constituida por el receptor del dominio de inserto de quinasa (KDR), quinasa-1 hepática fetal (FLK-1), quinasa-4 hepática fetal (FLK-4) y la tirosin quinasa-1 de tipo fms (flt-1). Para una discusión detallada de las tirosin quinasas de tipo receptor, ver Plowman et al., *DN&P* 7(6): 334-339, 1994.

Se cree que por lo menos una de las proteínas tirosin quinasas no receptoras, es decir, LCK, es intermediaria en la transducción en las células T de una señal de la interacción de una proteína de superficie celular (Cd4), con un anticuerpo anti-Cd4 entrecruzado. Una discusión más detallada de tirosin quinasas no receptoras se proveen en Bolen, *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993). El tipo no receptor de tirosin quinasas está también constituido por numerosas sub familias, que incluyen Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK. Cada una de estas sub familias está además sub-dividida en varios

receptores. Por ejemplo, la sub familia Src es una de las más extensas e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, y Yrk. La sub familia de enzimas Src ha sido ligada a la oncogénesis. Para una discusión más detallada del tipo no receptor de tirosin quinasas, ver Bolen, *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993).

Además de su función en el control del ciclo celular, las protein quinsas desempeñan también una función crucial en la angiogénesis, que es el mecanismo mediante el cual se forman los nuevo capilares desde los vasos existen. Cuando se requiere, el sistema vascular tiene el potencial de generar nuevas redes capilares para mantener el funcionamiento apropiado de los tejidos y órganos. En los adultos sin embargo, la angiogénesis está bastante limitada, y ocurre únicamente en el proceso de curación de heridas y de neovascularización del endometrio durante la menstruación. Por otra parte, la angiogénesis indeseable es un sello de varias enfermedades tal como retinopatía, psoriasis, artritis reumatoidea, degeneración macular relacionada con la edad y cáncer (tumores sólidos). Las protein quinasas que demostraron estar involucradas en los procesos angiogénicos incluyen tres miembros de la familia del factor de crecimiento del receptor tirosin quinasa de crecimiento; VEGF-R2 (factor de crecimiento endotelial vascular receptor 2, conocido también como KDR (receptor del dominio de inserto quinasas) y como FLK 1); FGF-R (receptor del factor de crecimiento de fibroblasto); y TEK (conocido también como Tie-2).

El VEGF-R2, que se expresa únicamente en células endoteliales, une el potente factor de crecimiento angiogénico VEGF, e intermedia la transducción de señal subsiguiente a través de la activación de su actividad quinasa intracelular. Por lo tanto, se espera que la inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 dará como resultado la reducción de angiogénesis incluso en presencia de VEGF exógeno (ver Strawn et al, *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), tal como se ha demostrado con los mutantes de VEGF-R2, que fracasan en intermediar la transducción de señales. Millauer et al, *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Además, el VEGF-R2 parece no tener ninguna función en los adultos más allá de intermediar la actividad angiogénica del VEGF. Por lo tanto, se espera que un inhibidor selectivo de la actividad quinasa de VEGF-R2 exhibiría muy poca toxicidad.

De manera similar, el FGFR se une a los factores de crecimiento angiogénico aFGF y bFGF funciona como intermediario en la transducción de señal intracelular subsiguiente. Recientemente, se ha sugerido que los factores de crecimiento tales como bFGF pueden desempeñar una función crítica en la inducción de angiogénesis en tumores sólidos que han alcanzado cierto tamaño. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). A diferencia de VEGF-R2, sin embargo, el FGF-R se expresa en una variedad de tipos de células diferentes a través del cuerpo y puede desempeñar o no funciones importantes en otros procesos fisiológicos normales en el adulto. Sin embargo, se ha descrito que la administración sistémica de un inhibidor de moléculas pequeñas de la actividad quinasa de FGF-R bloquea la angiogénesis inducida por bFGF en los ratones sin toxicidad aparente. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904 (1998).

La TEK (conocido también Tie-2) es otra tirosin quinasa receptora expresada únicamente en las células endoteliales, que ha demostrado que desempeña una función en la angiogénesis. La unión del factor angiopoyetina 1 da como resultado la autofosforilación del dominio quinasa de TEK y también da como resultado un proceso de transducción de señales que parece ser el intermediario en la interacción de las células endoteliales con células de apoyo peri-endotelial, lo cual facilita la maduración de los vasos sanguíneos recientemente formados. El factor angiopoyetina-2 por otra parte parece antagonizar la acción de la angiopoyetina-1 en la TEK e interrumpir la angiogénesis. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

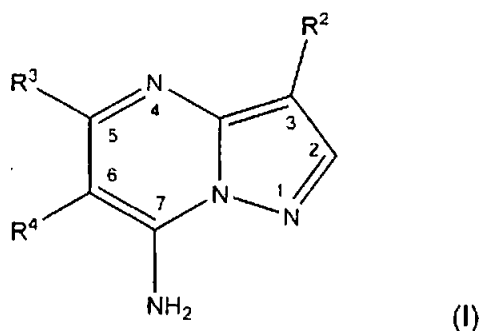
El Pim-1 es una quinasa de serina/treonina pequeña. Se han detectado niveles de expresión elevados de Pim-1 en las células malignas linfoides y mieloides y recientemente se identificó el Pim-1 como un marcador pronóstico en el cáncer de próstata. K. Peltola, "Signaling in Cancer: Pim-1 Kinase and its Partners", *Annales Universitatis Turkuensis, Sarja - Ser. D Osa - Tom. 616*, (August 30, 2005), <http://kirjasto.utu.fi/julkaisupalvelut/annaalit/2004/D616.html>. El Pim-1 actúa como factor de supervivencia celular y pueden prevenir la apoptosis en células malignas. K. Petersen Shay et al., *Molecular Cancer Research* 3:170-181 (2005).

Existe la necesidad de disponer de inhibidores eficaces de protein quinasas para tratar o prevenir enfermedades asociadas con proliferación anormal de células. Además, es deseable que los inhibidores de quinasa posean tanto una afinidad elevada para la quinasa objetivo como también una elevada selectividad versus otras protein quinasas. Los compuestos de moléculas pequeñas que pueden ser fácilmente sintetizados y que son potentes inhibidores de la proliferación de células son aquellos por ejemplo que son inhibidores de una o más protein quinasas tales como los complejos de CHK1, CHK2, VEGF (VEGF-R2), Pim-1, CDKs o CDK/ciclina, Akt (por ejemplo Akt-1, Akt-2, Akt-3), Aurora (por ejemplo Aurora-1, Aurora-2, Aurora-3 etc.), Pim-1 y ambas tirosin quinasas las receptoras y no receptoras.

Compendio de la Invención

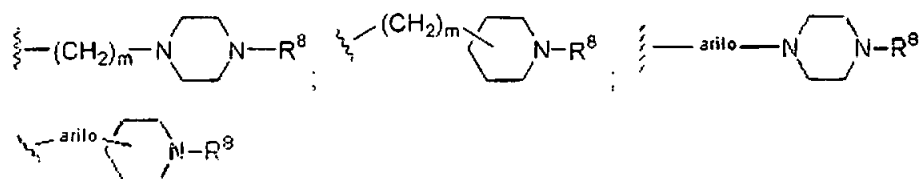
En sus muchas realizaciones, la presente invención provee una nueva clase de compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina 7-amino sustituidos, métodos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y métodos de tratamiento, prevención e inhibición o mejoramiento de una o más enfermedades asociadas con protein quinasas usando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos representados por la fórmula estructural (I):



o una sal, solvato, éster o profármaco de éstos, farmacéuticamente aceptables donde:

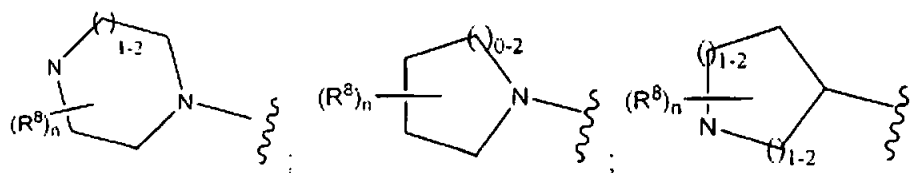
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halo; $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; halo; haloalquilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; heteroarilalquilo; alquinilalquilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo; heteroarilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo;

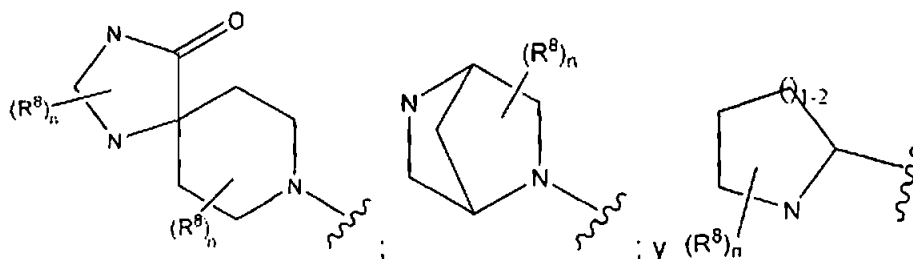


y

donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, y alquinilalquilo y las porciones heterocíclicas que se muestran inmediatamente en lo que precede para R^2 , pueden estar no sustituidas o pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo, sea portador de una porción $-\text{OR}^5$;

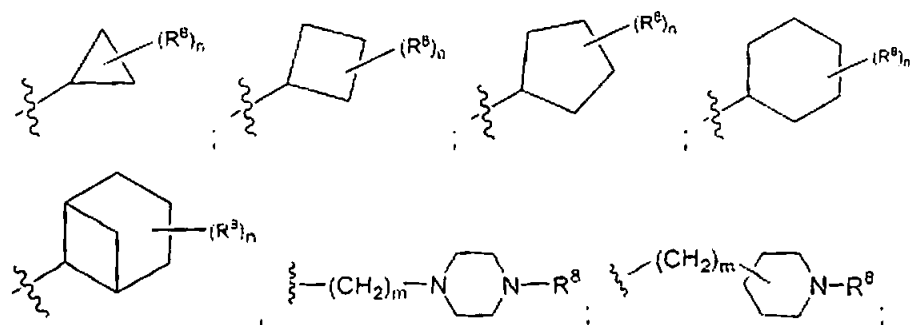
R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; CF_3 ; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;

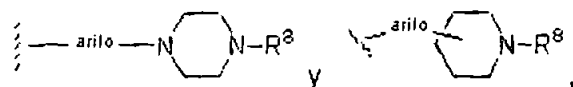




donde cada uno de los alquilo; alquinilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 pueden estar no sustituidas u opcionalmente independientemente sustituidas con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción de $-\text{OR}^5$,

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$; $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5\text{R}^{10})$; $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alqueno; alqueno (sustituido con alcoxi); hidroxialquilo; alquinilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; arilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo; heteroarilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; alquilo sustituido; cicloalquilo;





donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilo fusionado, heteroarilo y heteroarilo fusionado de R^4 pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{R}^5)(=\text{N}-\text{OR}^5)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$, y donde el grupo alquilo sustituido de R^4 está independientemente sustituido con una o más de las porciones anteriores;

R^5 es H, alquilo, arilo o cicloalquilo;

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

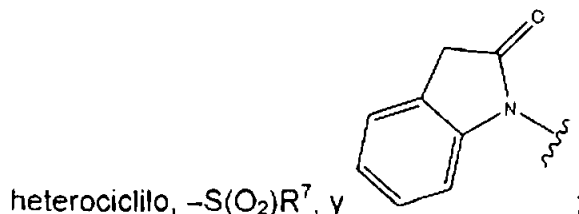
R^{6a} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente

seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^{6b} está seleccionado del grupo que consiste en alqueno, arilo, arilalquilo, arilalqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alqueno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^7 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalqueno, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, y heterociclilo, donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, arilo, arilalqueno, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^8 está seleccionado del grupo que consiste en R^6 , $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^5$,



R^9 está seleccionado del grupo que consiste en halo, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; y

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{11}$;

u opcionalmente (i) R^5 y R^{10} en la porción $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, o (ii) R^5 y R^6 en la porción $-\text{NR}^5\text{R}^6$, pueden estar unidos conjuntamente para formar una porción cicloalquilo o heterociclilo, donde cada una de las porciones cicloalquilo o heterociclilo están no sustituidas o están opcionalmente independientemente sustituidas con uno o más grupos R^9 ;

R^{11} es H, halo o alquilo;

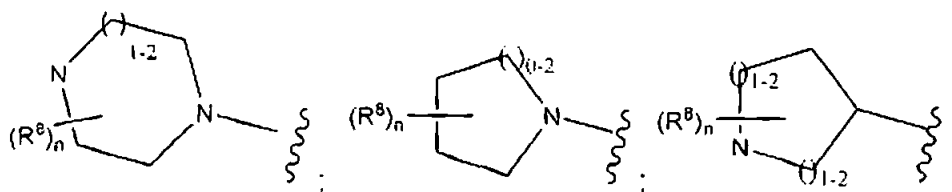
m es 0 a 4;

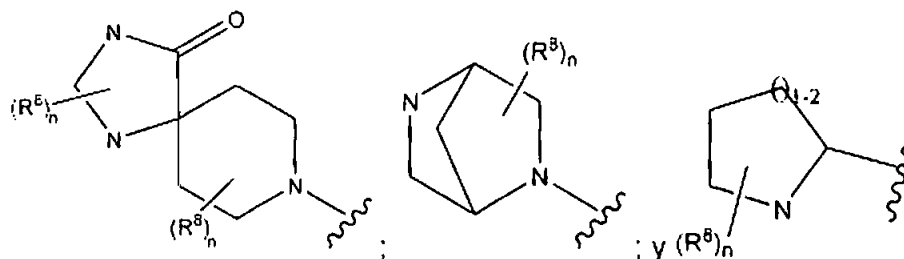
n es 1 a 4; y

p es 1 a 4;

con las condiciones de que

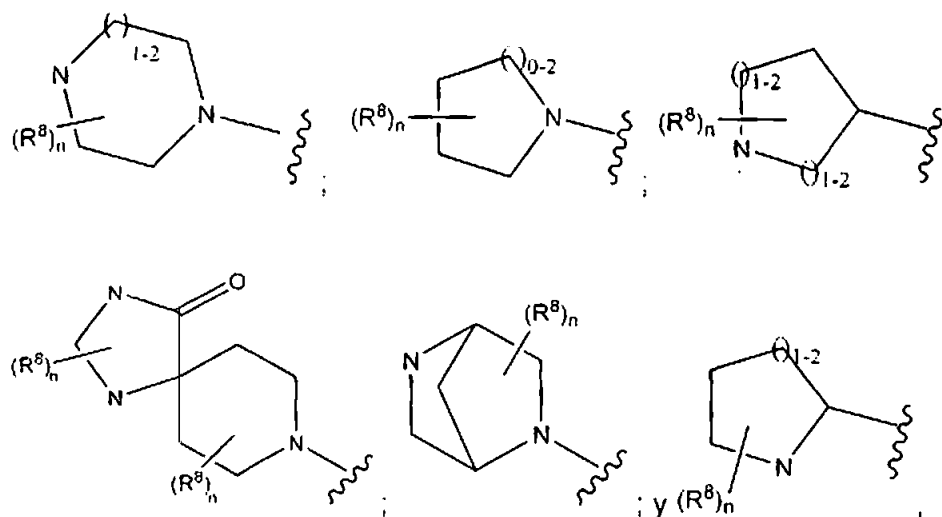
(1) cuando R^2 es alquilo, carboxilo, fenilo o cicloalquilo, entonces R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alquino, arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;





donde cada uno de los alquínilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , está no sustituido o independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,

(2) cuando R^2 es halo, entonces R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OR}^{6b}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo;



donde cada uno de cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$,

$-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-OR^5$; y

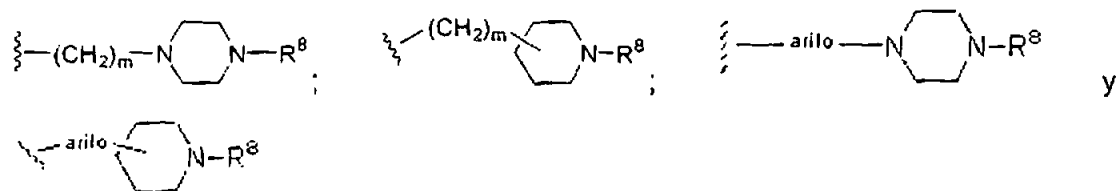
(3) cuando R^2 es NH_2 , R^3 no es metilo.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles como inhibidores de protein quinasa y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades proliferativas, por ejemplo, cáncer, inflamación y artritis, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer enfermedades cardiovasculares, enfermedades virales y enfermedades fúngicos.

Descripción Detallada

La presente invención provee compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina 7-amino sustituidos que están representados por la Fórmula estructural I, o sales, solvatos, ésteres o profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, donde las varias porciones son tal como se han descrito anteriormente.

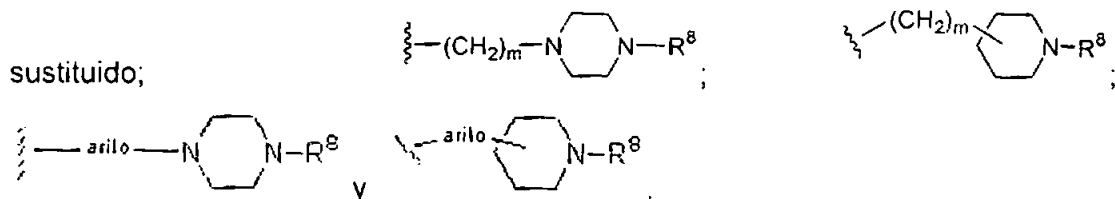
En algunas realizaciones, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-CF_3$; $-CN$; $-NO_2$; $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)R^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; halo; haloalquilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; heteroarilalquilo; alquinilalquilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo; heteroarilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo;



donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, y alquinilalquilo de R^2 puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo,

cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$.

En otras realizaciones, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alquenilo; alquinilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; halo; haloalquilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; heteroarilalquilo; alquinilalquilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo; heteroarilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; alquilo

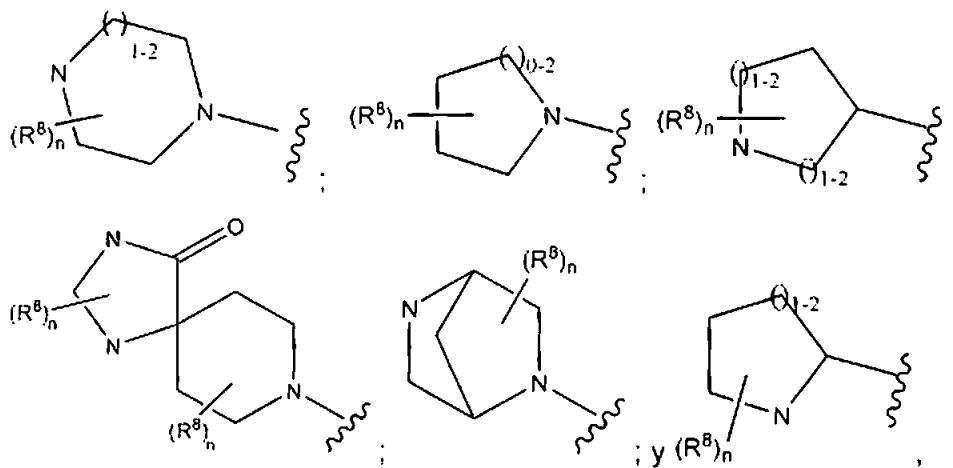


donde cada uno de los grupos alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, y alquinilalquilo de R^2 puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$ y que el alquilo sustituido esté independientemente sustituido con una o más de las porciones anteriores.

En otras realizaciones, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halo; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; arilalquinilo; heteroarilo; donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquinilo, y heteroarilo de R^2 puede estar no sustituido

u opcionalmente independientemente sustituido con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$.

En otras realizaciones R^2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzotienilo, indanilo, 1,2-benzopirranilo, 3,4-dihidro-1,2-benzopirranilo o tetralinilo, entonces R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$ con la condición de que R^5 y R^{6a} no sean alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo sustituido;



donde cada uno de arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilo sustituido y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , CN , $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$,

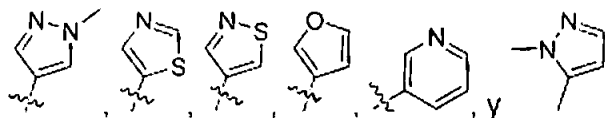
$-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-OR^5$.

En otras realizaciones, R^2 es arilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo.

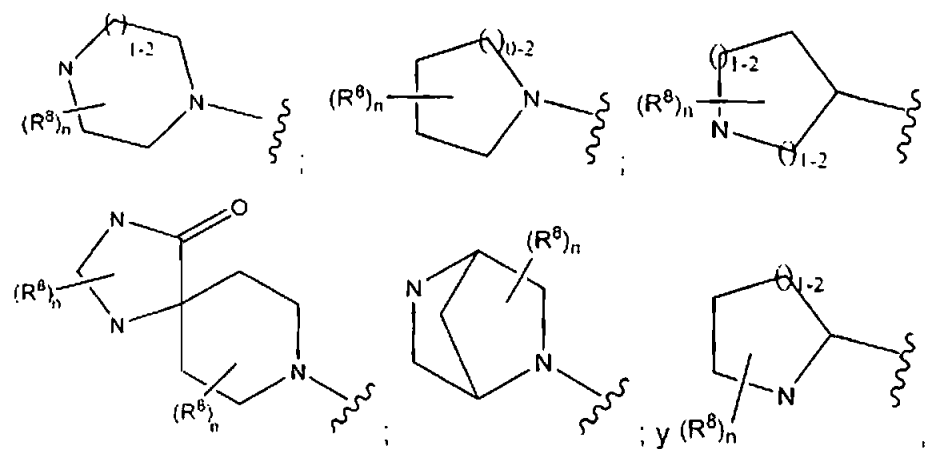
En otras realizaciones, R^2 es heteroarilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo.

En otras realizaciones, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo.

En otras realizaciones, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en



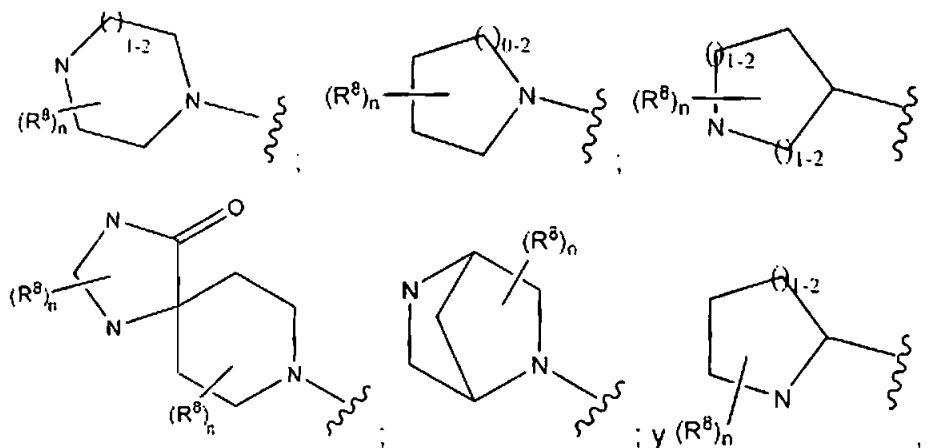
En algunas realizaciones, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, $-NR^5R^{6a}$, $-OR^{6b}$, $-SR^6$, $-C(O)N(R^5R^6)$; alquinilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;



donde cada uno de alquinilo; cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3

pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo es portador de una porción $-\text{OR}^5$.

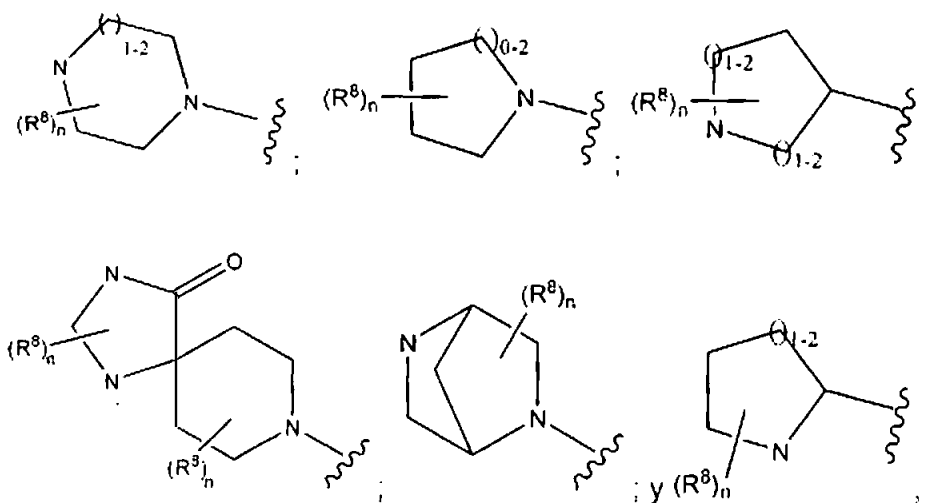
En otras realizaciones, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{OR}^{6b}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alquinilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo sustituido;



donde cada uno de alquinilo; cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo

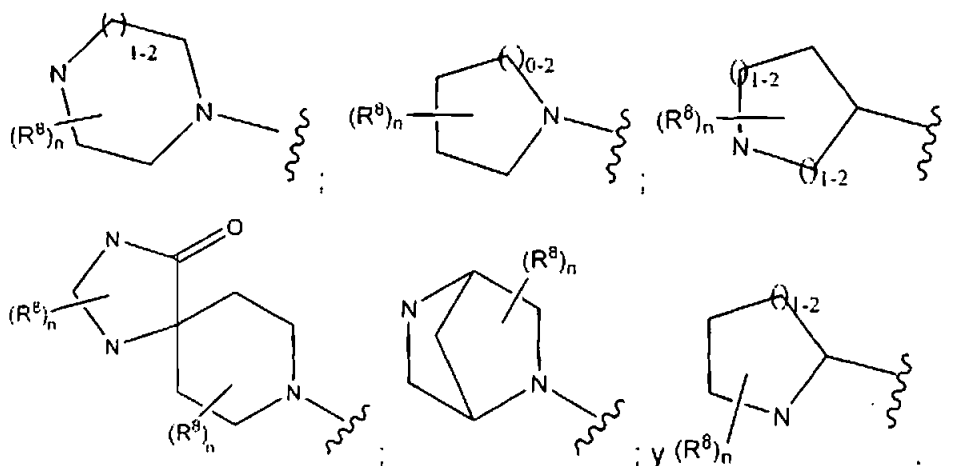
heterociclilo sea portador de una porción $-OR^5$, y donde el alquilo sustituido está sustituido con una o más de las porciones anteriores.

En otras realizaciones, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-NR^5R^{6a}$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-C(O)N(R^5R^6)$; alquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;



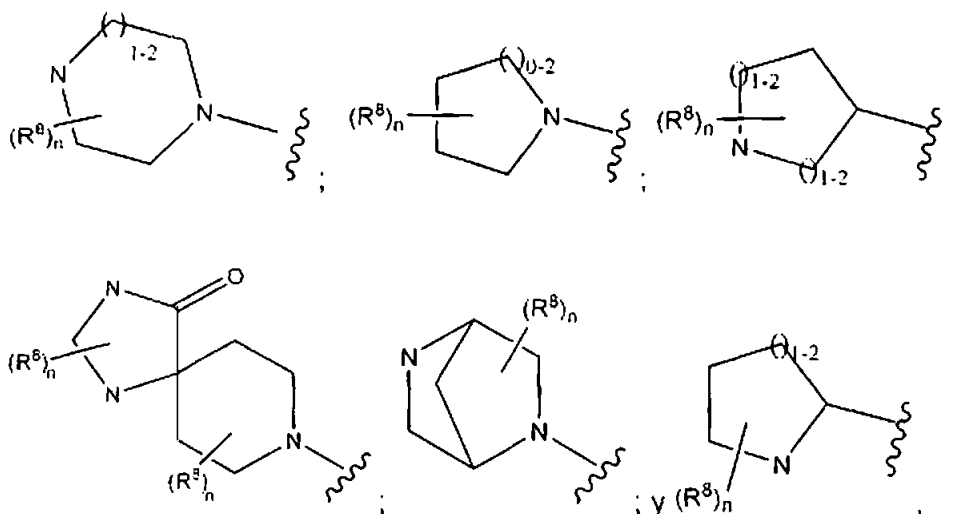
donde cada uno de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-C(=N-OH)$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-OR^5$.

En otras realizaciones, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)N(R^5R^6)$; alquilo; alquínilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo sustituido;



donde cada uno de cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilo sustituido y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , está independientemente sustituido con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$.

En otras realizaciones, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$;

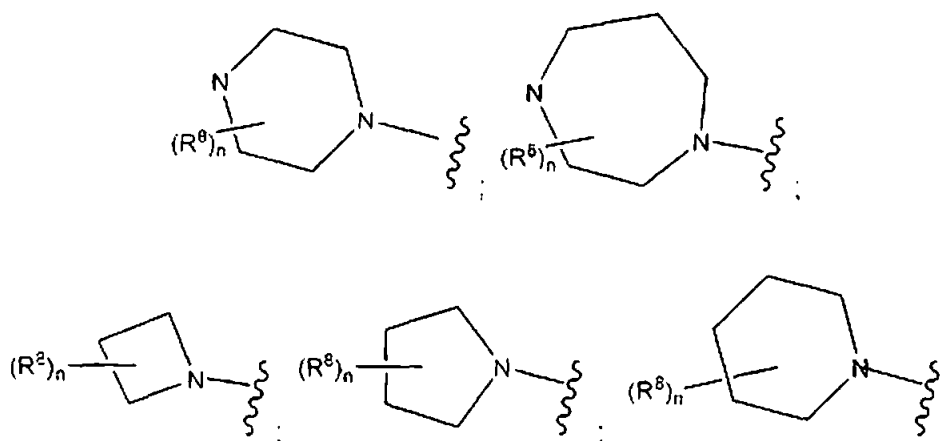


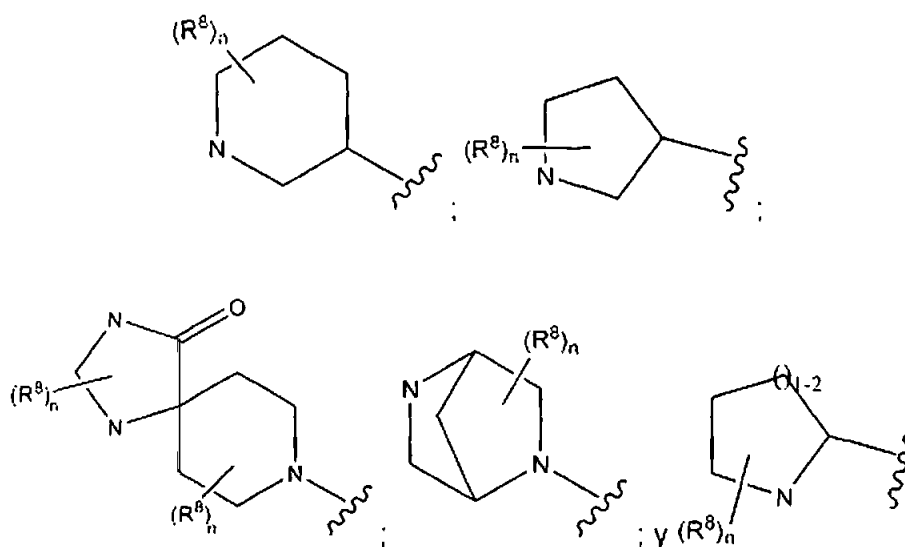
donde cada una de las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , pueden estar no sustituidas u

opcionalmente independientemente sustituidas con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , CN , $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$.

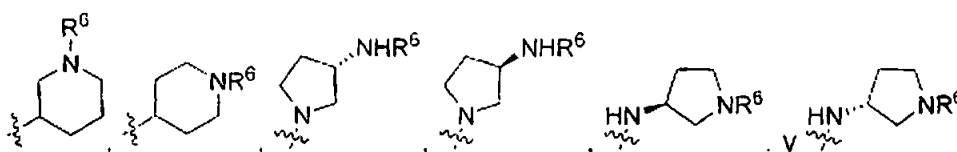
En otras realizaciones, R^3 es $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, con la condición de que R^5 sea arilo y R^{6a} esté seleccionado del grupo que consiste en alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$.

En otras realizaciones, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en

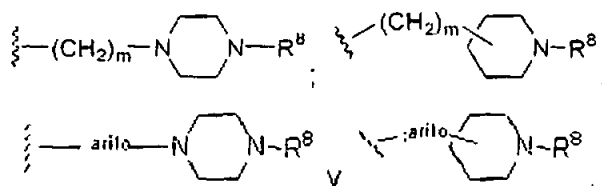




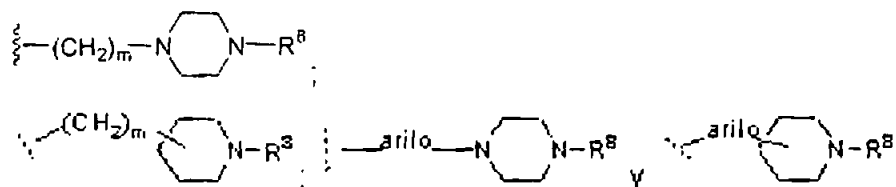
En otras realizaciones, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en



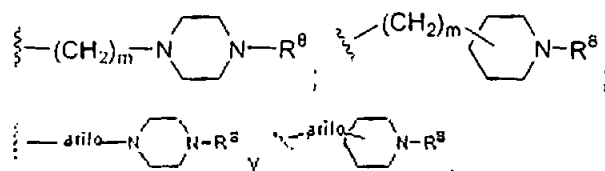
En otras realizaciones, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en CF_3 ; $-NR^5R^{6a}$; $-(CR^5R^{11})_pC(O_2)R^6$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-C(O)-N(R^5R^{10})$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; heterociclilo; heterociclilalquilo; arilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; alquilo sustituido;



En otras realizaciones, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en $-CF_3$; $-CN$; $-NR^5R^{6a}$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-C(O)-N(R^5R^{10})$; $-N(R^5)C(O)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; heterociclilo; heterociclilalquilo; arilo; arilo fusionado; heteroarilo; heteroarilo fusionado;



En otras realizaciones, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$; $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; hidroxialquilo; arilo;

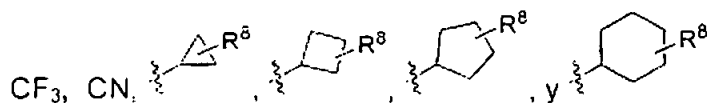


donde uno o más de los grupos arilo y/o uno o más de los grupos heteroarilo de R^4 pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^5R^6 , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, CF_3 , alquilo, arilo y OCF_3 .

En otras realizaciones, R^4 es arilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo.

En otras realizaciones, R^4 es heteroarilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo.

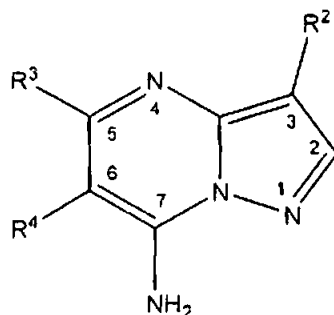
En otras realizaciones, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en



En otras realizaciones, R^4 es alquilo sustituido que está independientemente sustituido con una o más de las porciones siguientes: halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{=N-OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con

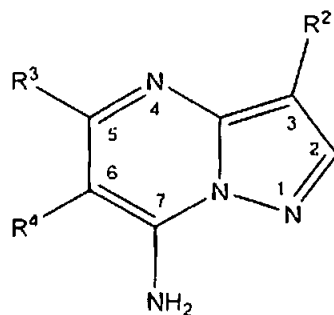
la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterocíclico sea portador de una porción $-OR^5$.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterocíclico y R^4 es heteroarilo, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterocíclico pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido previamente.

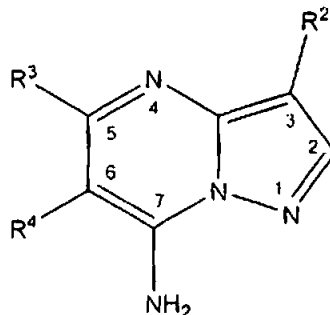
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es pirazolilo, donde cada uno de dichos pirazolilo y piperidinilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$,

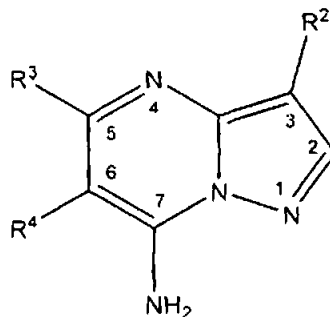
$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



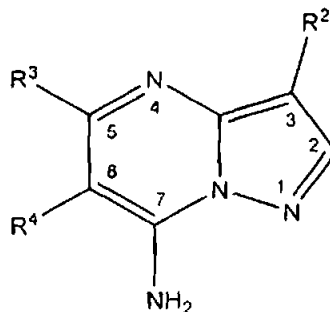
donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo, y R^4 es piridin-4-ilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo, y R^4 es tien-3-ilo.

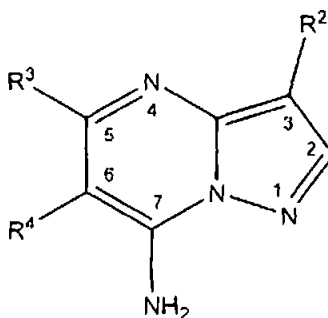
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es alquinilo, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,

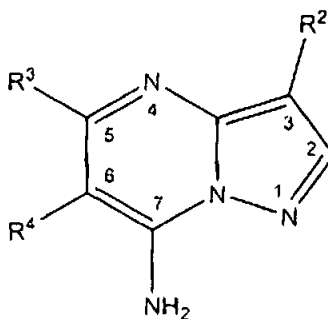
-OCF₃, -(CR¹¹R¹¹)_pOR⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁵R¹¹)_pNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -SR⁶, -S(O₂)R⁶, -C(=N-OH), -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ y -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, donde R⁵, R⁶, R¹¹, y p son tal como se han definido previamente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



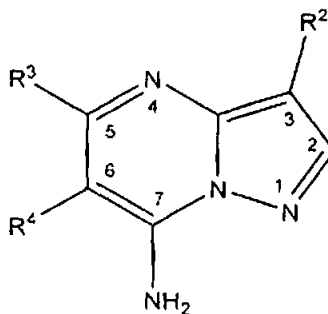
donde R² es pirazolilo, R³ es piperidinilo y R⁴ es propinilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R² es 1-metil-pirazol-4-ilo, R³ es piperidin-3-ilo y R⁴ es propinilo.

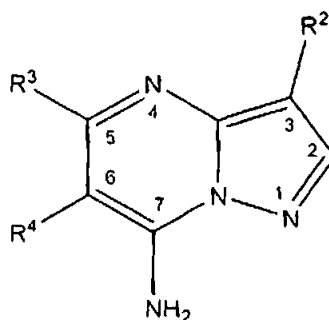
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R² es heteroarilo, R³ es heterociclilo y R⁴ es alquenilo (sustituido con alcoxi), donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está

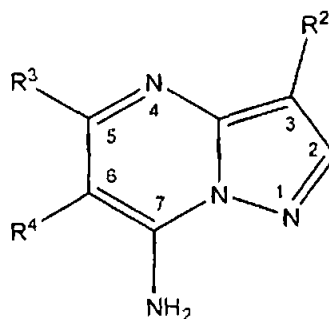
independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



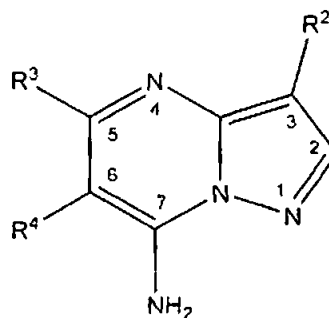
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es alquenoilo (sustituido con alcoxi).

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



en la que R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es 3-(metoxi)propilen-1-ilo.

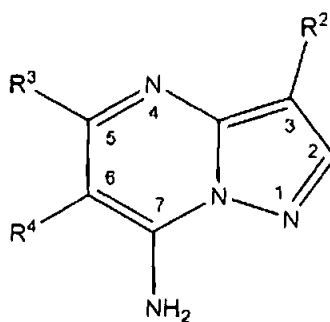
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo, y R^4 es cicloalquilo, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente

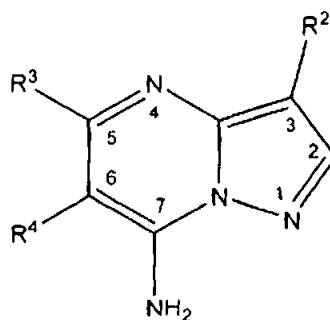
independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



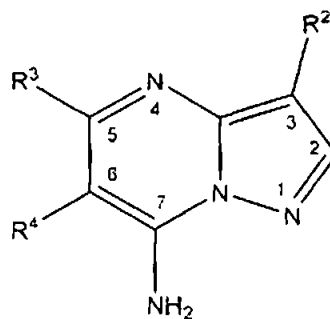
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es ciclopropilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



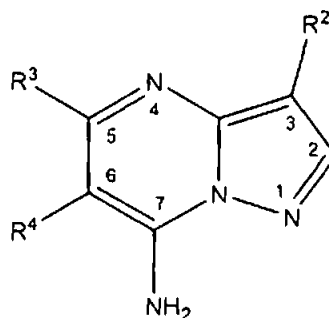
donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es ciclopropilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



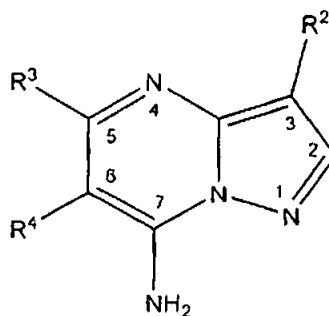
donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es ciano, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



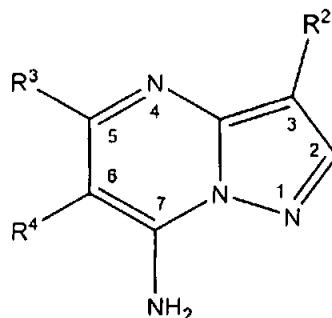
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es ciano.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



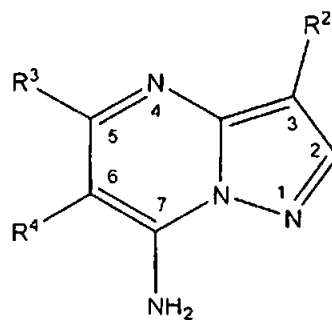
en la que R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es ciano.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



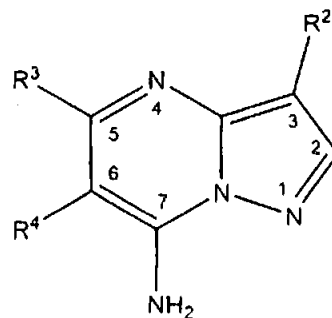
donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es hidroxialquilo, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



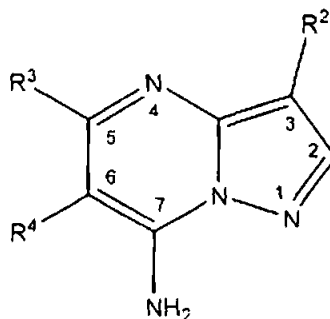
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es 1-hidroxietilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



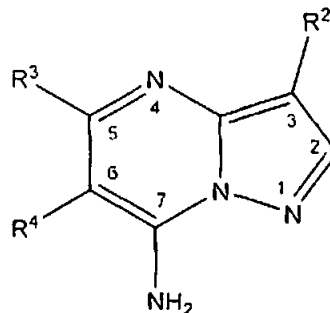
donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es 1-hidroxietilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



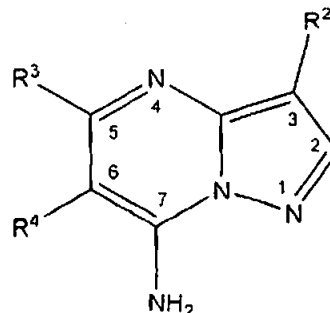
donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es $-C(O)R^6$, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



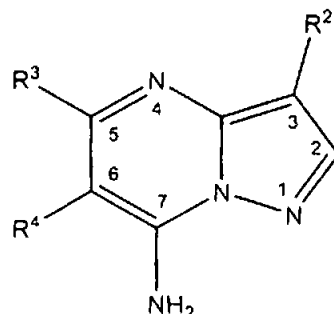
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es metilcarbonilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



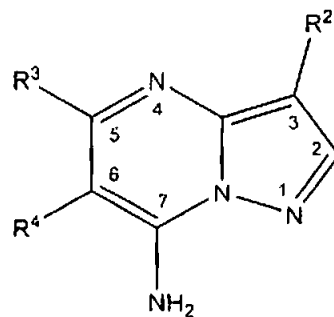
donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es metilcarbonilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



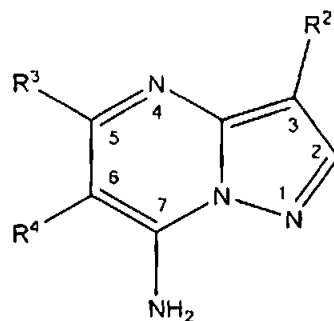
donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es arilo, donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



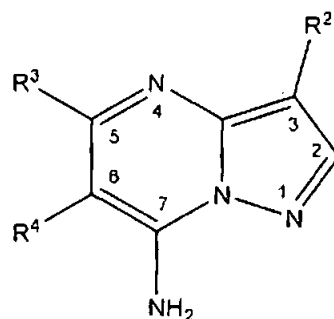
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es fenilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



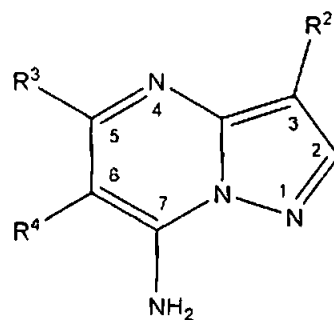
donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es fenilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



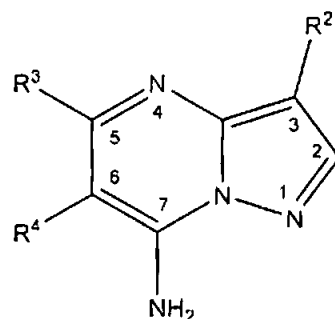
donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es heteroarilo, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



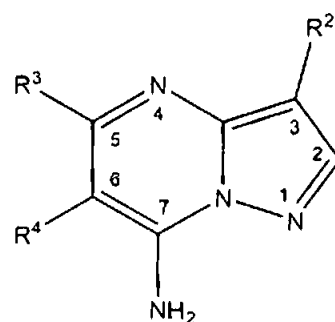
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es furanilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



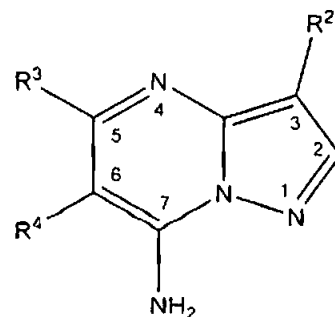
donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es furan-3-ilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



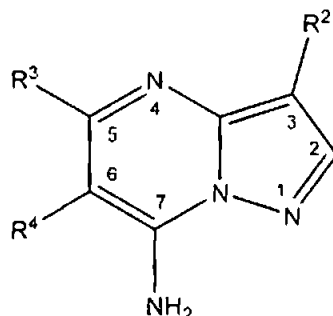
donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es heteroarilo, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



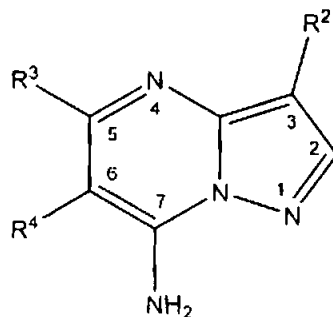
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es piridilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



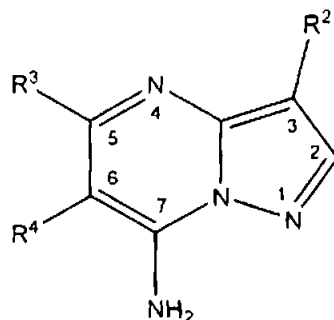
donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es pirid-3-ilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



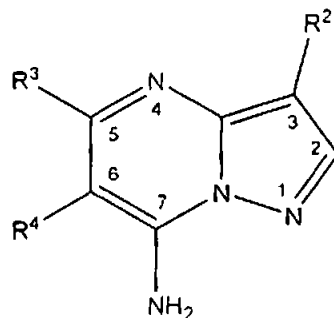
donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es alquenilo, donde cada uno de dichos alquenilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



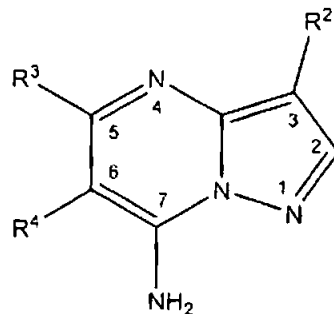
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es alquenilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



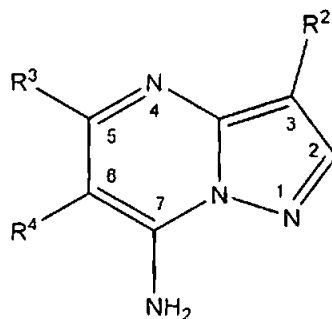
donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es $-C(=CH_2)-CH_3$.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



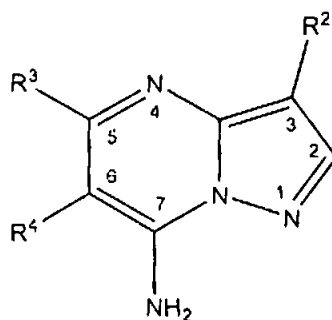
donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es heteroarilo, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-C(=N-OH)$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



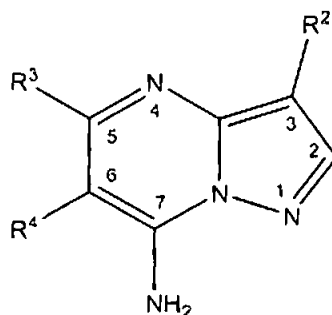
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es pirazolilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es 1-hidroxietil-pirazol-4-ilo.

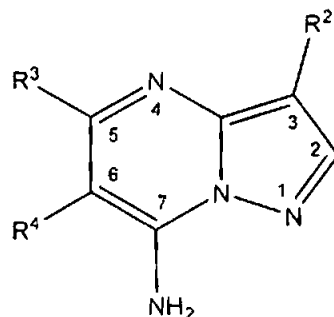
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es heteroarilo, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$,

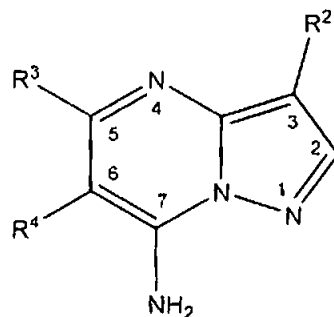
$-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



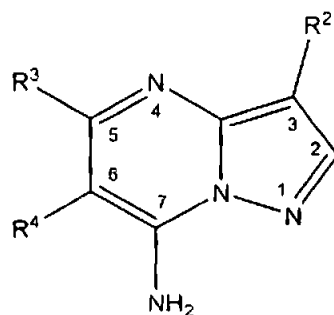
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es tienilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es tien-2-ilo.

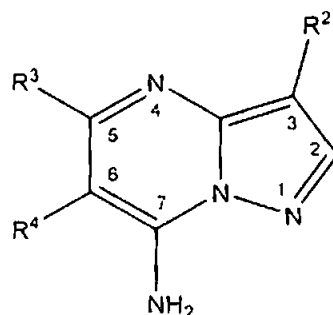
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es alquilo, donde cada uno de dichos alquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$,

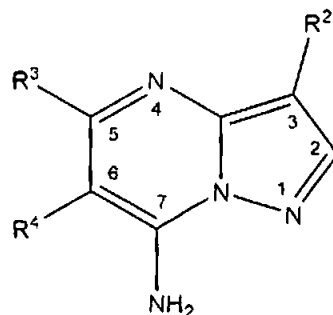
$-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



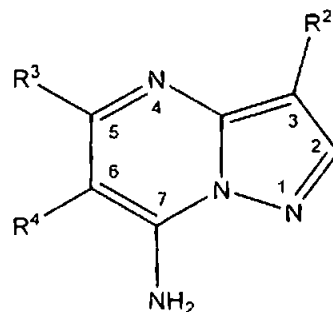
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es etilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es etilo.

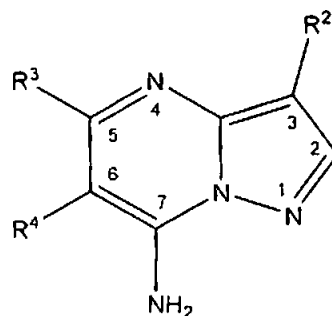
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es una oxima, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,

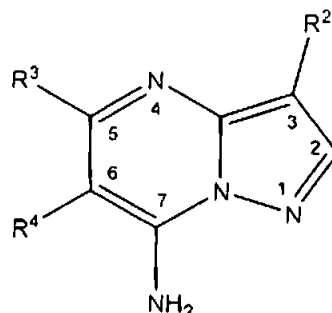
-OCF₃, -(CR¹¹R¹¹)_pOR⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁵R¹¹)_pNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁹R⁶, -SR⁶, -S(O₂)R⁶, -C(=N-OH), -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ y -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, donde R⁵, R⁶, R¹¹, y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



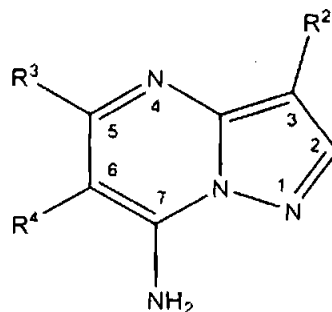
donde R² es pirazolilo, R³ es piperidinilo y R⁴ es una oxima.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R² es 1-metil-pirazol-4-ilo, R³ es piperidin-3-ilo y R⁴ es -C(=N-OH)-CH₃.

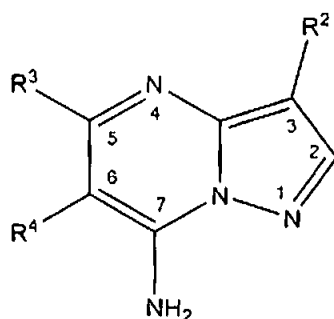
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R² es heteroarilo, R³ es heterociclilo y R⁴ es una cetona, donde cada uno de dichos heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del

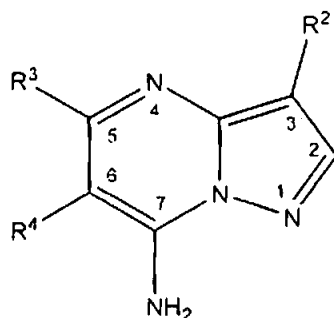
grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



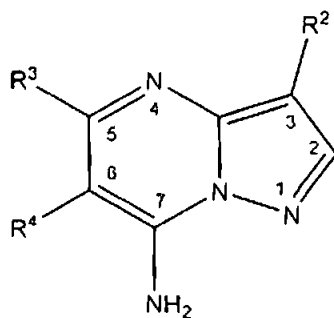
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es una cetona.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

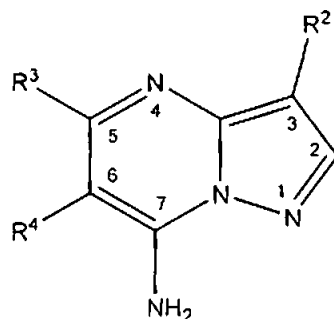
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es heteroarilo, R^3 es heterociclilo y R^4 es una cetona, donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que

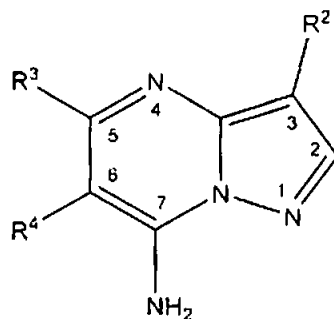
porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



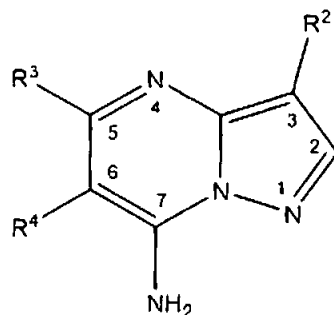
donde R^2 es bromo, R^3 es alquilo y R^4 es una amida.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es bromo, R^3 es metilo y R^4 es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$.

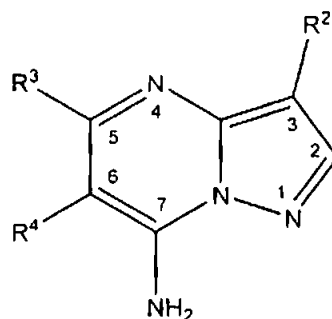
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es halo, R^3 es alquilo y R^4 es una amida, donde dicho alquilo puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una o más

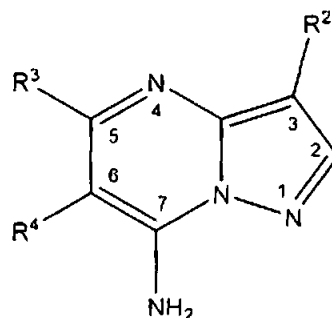
pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



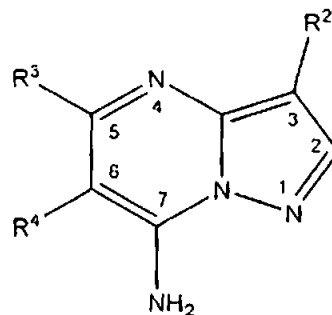
donde R^2 es pirazolilo, R^3 es piperidinilo y R^4 es una cetona.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es 1-metil-pirazol-4-ilo, R^3 es piperidin-3-ilo y R^4 es bencilcarbonilo.

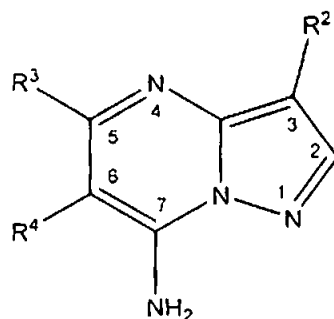
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es halo, R^3 es alquilo y R^4 es una amida, donde dicho alquilo puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una o más

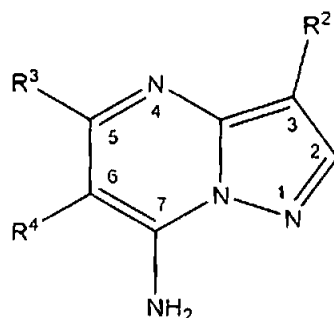
porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



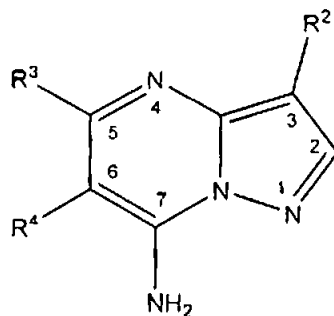
donde R^2 es bromo, R^3 es alquilo y R^4 es una amida.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es bromo, R^3 es metilo y R^4 es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_3$.

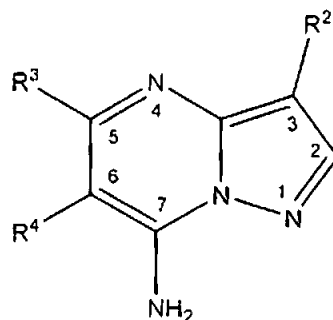
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es halo, R^3 es alquilo y R^4 es un hidroxilalquilo, donde dicho alquilo puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una

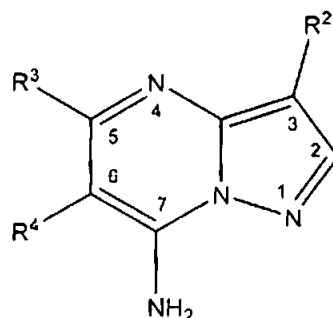
o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



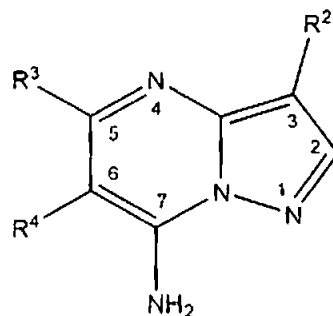
donde R^2 es bromo, R^3 es alquilo y R^4 es un hidroxialquilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es bromo, R^3 es metilo y R^4 es 2-hidroxietilo.

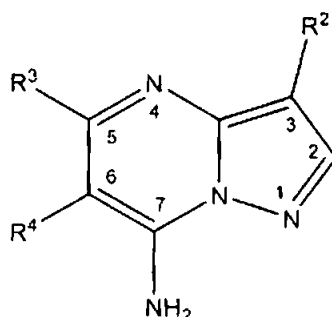
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es halo, R^3 es alquilo y R^4 es una amida, donde dicho alquilo puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una o más

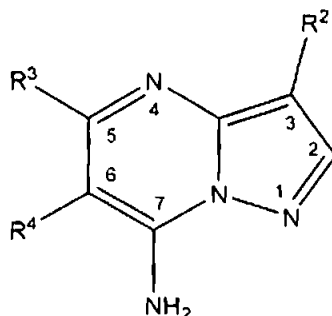
porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{=N-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



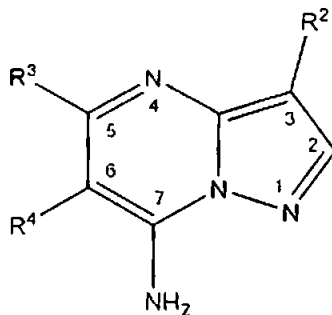
donde R^2 es bromo, R^3 es alquilo y R^4 es una amida.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es bromo, R^3 es metilo y R^4 es $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-NHCH}_3$.

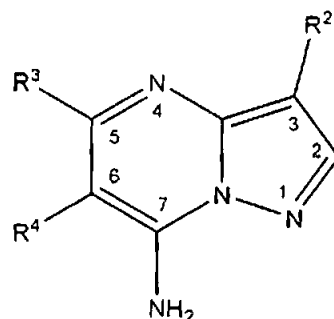
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es halo, R^3 es heterociclilo y R^4 es arilo, donde cada uno de dichos arilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente

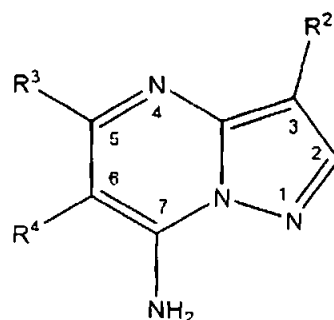
sustituídos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{=N-OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



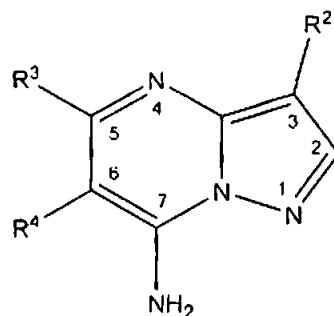
donde R^2 es bromo, R^3 es pirrolidinilo y R^4 es un arilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es bromo, R^3 es 3-amino-pirrolidin-1-ilo y R^4 es fenilo.

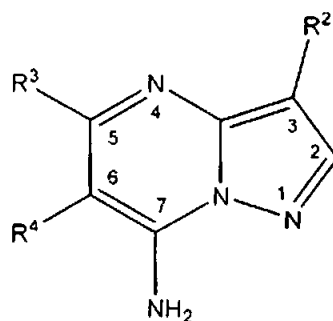
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es halo, R^3 es heterociclilo y R^4 es alquilo, donde cada uno de dichos alquilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente

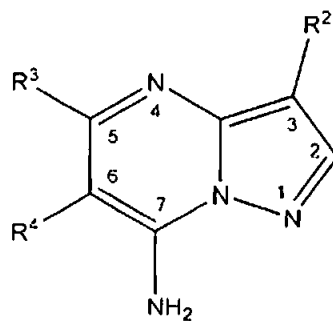
independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



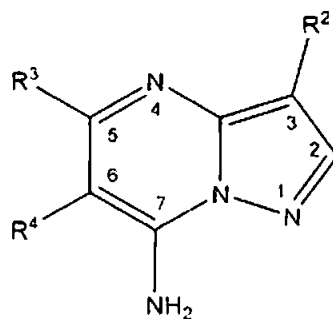
donde R^2 es bromo, R^3 es pirrolidinilo y R^4 es un alquilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



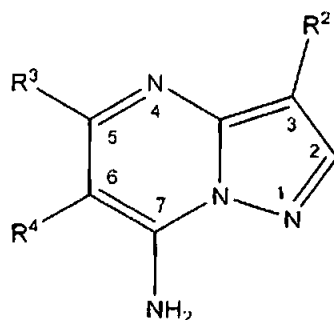
donde R^2 es bromo, R^3 es 3-amino-pirrolidin-1-ilo y R^4 es etilo.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



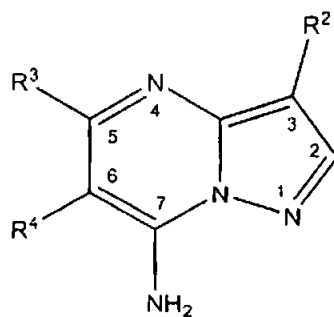
donde R^2 es halo, R^3 es heterociclilo y R^4 es alquilo, donde cada uno de dichos alquilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, donde R^5 , R^6 , R^{11} , y p son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



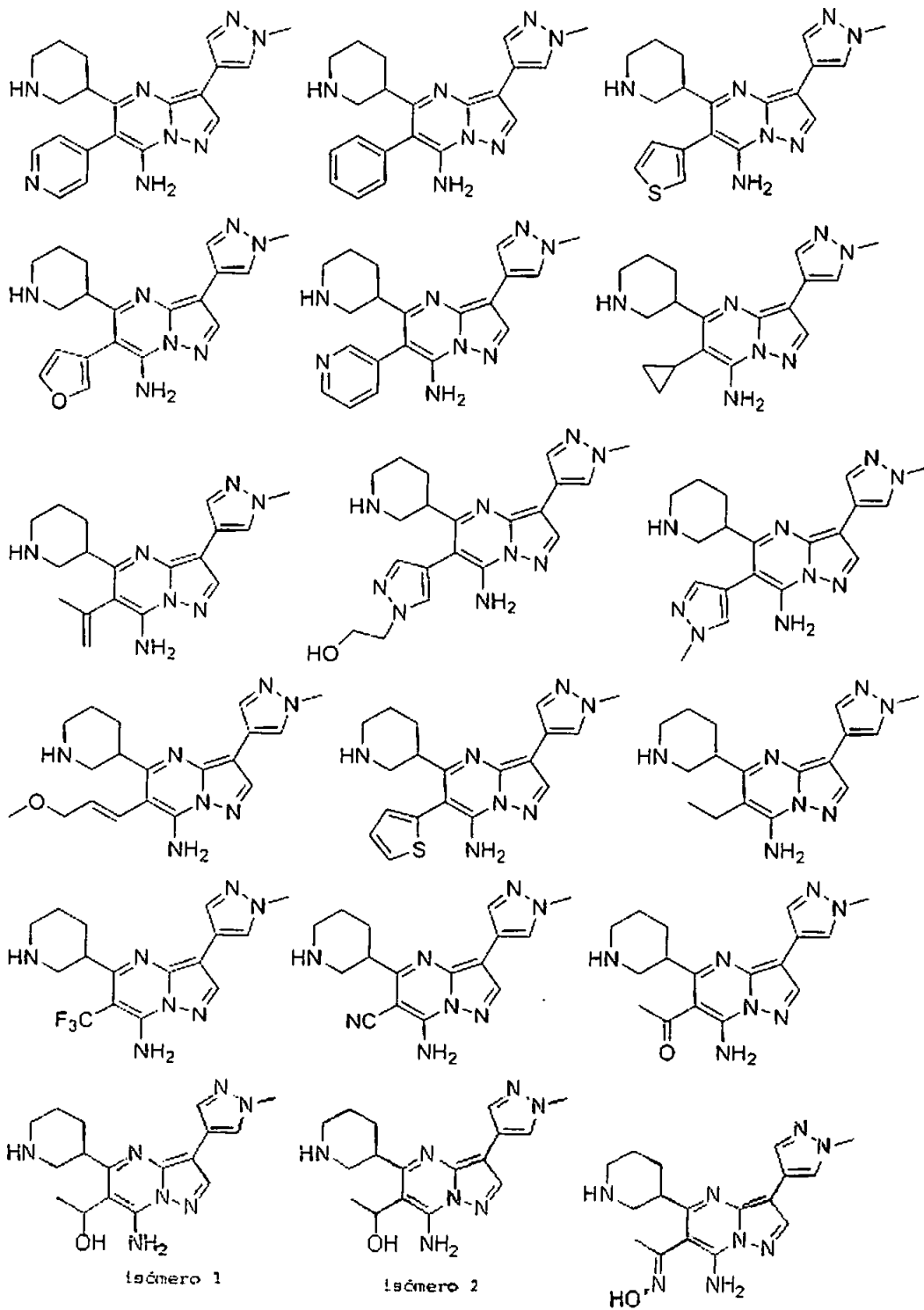
donde R^2 es bromo, R^3 es pirrolidinilo y R^4 es un alquilo.

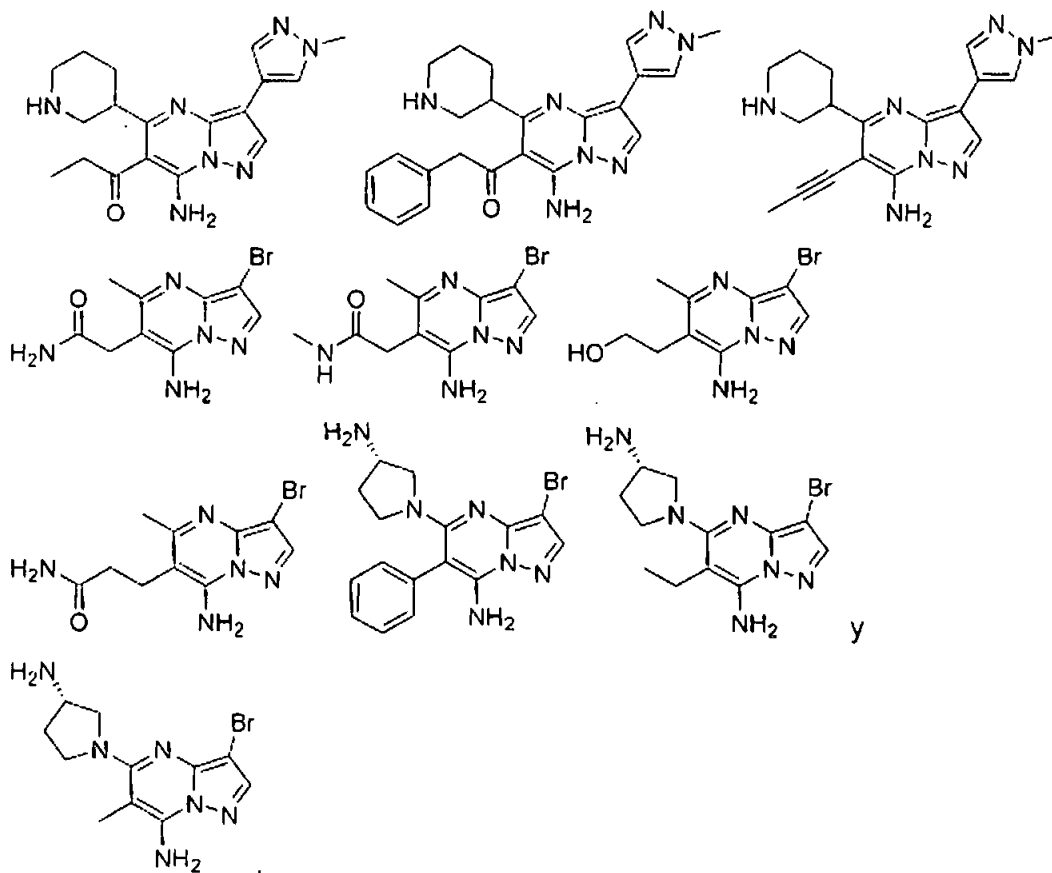
En otra realización, esta invención provee un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es bromo, R^3 es 3-amino-pirrolidin-1-ilo y R^4 es metilo.

Ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmula (I) incluyen:





o una sal, solvato, éster o profármaco de éstos farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usaron anteriormente, y a través de toda esta descripción, los términos siguientes, a menos que se indique lo contrario, se interpretarán con el significado siguiente:

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" se refiere a seres humanos y a otros animales mamíferos.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser de cadena recta o ramificada y que comprende aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un

grupo que tiene aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser recta o ramificada. "Alquilo" puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo) , -NH(cicloalquilo) , -N(alquilo)_2 , carboxi, oxima (por ejemplo, =N-OH), y -C(O)O-alquilo . Ejemplos no limitativos de grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un enlace doble de carbono a carbono y que puede ser recta o ramificada y que comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser recta o ramificada. "Alquenilo" puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo) . Ejemplos no limitativos de grupos alquenilo apropiados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquilenilo" significa un grupo difuncional obtenido por remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un grupo alquilo que es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitativos de alquilenilo incluyen metileno, etileno y propileno.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un enlace triple de carbono a carbono y que puede ser de cadena recta o ramificada y que comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen

aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están adheridos a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena la cual puede ser recta o ramificada. Ejemplos no limitativos de grupos alquinilo apropiados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. "Alquinilo" puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

"Arilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y que son tal como se definen aquí. Ejemplos no limitativos de grupos arilo apropiados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático no cíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 5 hasta aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, en los cuales uno o más de los átomos del anillo consiste en un elemento distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y que son tal como se definen aquí. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heteroarilo, significa que está presente como átomo del anillo por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Ejemplos no limitativos de heteroarilos apropiados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo,

piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" se refiere también a porciones heteroarilo parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo y similares.

"Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo- en el cual el arilo y el alquilo son tal como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilometilo. El enlace con la porción principal es a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-arilo- en el cual el alquilo y el arilo son tal como se han descrito previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitativo de un grupo alquilarilo apropiado es tolilo. El enlace con la porción principal es a través del arilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo no aromático mono- o multicíclico que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se han definido anteriormente. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa una porción cicloalquilo tal como la definida anteriormente ligada a través de una porción alquilo (definida anteriormente) a un

núcleo principal. Ejemplos no limitativos de cicloalquilalquilos apropiados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo y similares.

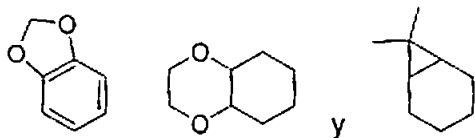
"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene por lo menos un enlace doble de carbono a carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se han definido anteriormente. Ejemplos no limitativos de cicloalquenilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo, y similares. Un ejemplo no limitativo de un cicloalquenilo multicíclico apropiado es norbornilenilo.

"Cicloalquenilalquilo" significa una porción cicloalquenilo tal como la definida anteriormente ligada a través de una porción alquilo (definida anteriormente) a un núcleo principal. Ejemplos no limitativos de cicloalquenilalquilos apropiados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

"Sustituyente de sistema de anillo" significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático el cual reemplaza, por ejemplo, un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes del sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, oxima (por ejemplo, $-C(=N-OH)$), ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{alquilo})$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-\text{alquilo}-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, donde Y_1 y Y_2

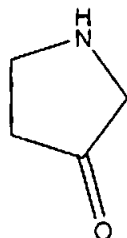
pueden ser iguales o diferentes y están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, y aralquilo. "Sustituyentes del sistema de anillo" puede significar también una porción única la cual reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillo. Ejemplos de dicha porción son metilen dioxi, etilendioxo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ y similares que forman porciones tales como, por ejemplo:



"Heteroarilalquilo" significa una porción heteroarilo tal como la definida anteriormente ligada a través de una porción alquilo (definida anteriormente) a un núcleo principal. Ejemplos no limitativos de heteroarilos apropiados incluyen 2-piridinilmetilo, quinolinilmetilo y similares.

"Heterociclilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático saturado que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillo consiste en un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Los heterociclilos preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. Cualquier $-\text{NH}$ en un anillo heterociclilo puede existir en forma protegida tal como, por ejemplo, como un grupo $-\text{N}(\text{Boc})$, $-\text{N}(\text{CBz})$, $-\text{N}(\text{Tos})$ y similares; dichas protecciones se consideran también parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se han definido aquí. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitativos de anillos heterociclilo monocíclicos apropiados incluyen

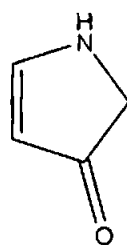
piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona, y similares. "Heterociclilo" puede significar también una porción única (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema de anillo. Un ejemplo de dicha porción es pirrolidona:



"Heterociclilalquilo" significa una porción heterociclilo tal como la definida anteriormente que está ligada a una porción alquilo (definida anteriormente) a un núcleo principal. Ejemplos no limitativos de heterociclilalquilos apropiados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

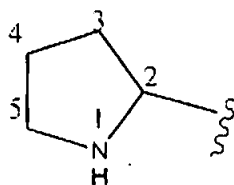
"Heterociclenilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el sistema de anillo consiste en un elemento distinto de carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene por lo menos un enlace doble de carbono a carbono o un enlace doble de carbono a nitrógeno. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema. Los anillos heterociclenilo contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclenilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillo, donde "sustituyente del sistema de anillo" es tal como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitativos de grupos heterociclenilo apropiados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-

tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, dihidrofuranilo, fluordihidrofuranilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, y similares. "Heterociclenilo" puede significar también una porción única (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbón en un sistema de anillo. Un ejemplo de dicha porción es pirrolidinona:



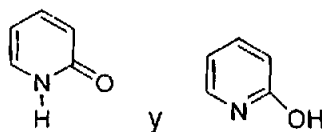
"Heterociclenilalquilo" significa una porción heterociclenilo tal como la definida anteriormente ligada a través de una porción alquilo (definida anteriormente) a un núcleo principal.

Cabe observar que en los sistemas de anillo de esta invención que contienen un heteroátomo, no hay ningún grupo hidroxilo sobre los átomos de carbono adyacente a N, O o S, así como tampoco hay ningún grupo N o S sobre el carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados 2 y 5.

Cabe observar también que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, las porciones:



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

"Alquinilalquilo" significa un grupo alquinil-alquilo- en el cual el alquinito y el alquilo son tal como se han descrito previamente. Los alquinilalquilos preferidos

contienen un grupo alquililo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con la porción principal es a través del alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquililalquilo apropiados incluyen propargilmetilo.

"Heteroarylalquilo" significa un grupo heteroaryl-alquilo- en el cual el heteroaryl y el alquilo son tal como se han descrito previamente. Los heteroarylalquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen piridilmetilo, y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con la porción principal es a través del alquilo.

"Hidroxilalquilo" significa un grupo HO-alquilo- en el cual alquilo es tal como se ha definido previamente. Los hidroxilalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos hidroxilalquilo apropiados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

"Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquilo-C(O)- o cicloalquilo-C(O)-, donde los varios grupos son tal como se han descrito previamente. El enlace con la porción principal es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

"Aroilo" significa un grupo aril-C(O)- en el cual el grupo arilo es tal como se ha descrito previamente. El enlace con la porción principal es a través del carbonilo. Ejemplos no limitativos de grupos apropiados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.

"Alcoxi" significa un grupo alquilo-O- en el cual el grupo alquilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con la porción principal es a través del oxígeno del éter.

"Ariloxi" significa un grupo arilo-O- en el cual el grupo arilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos ariloxi apropiados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con la porción principal es a través del oxígeno del éter.

"Aralquiloxi" significa un grupo aralquil-O- en el cual el grupo aralquilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos aralquiloxi

apropiados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenmetoxi. El enlace con la porción principal es a través del oxígeno del éter.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alquiltio apropiados incluyen metiltio y etiltio. El enlace con la porción principal es a través del azufre.

"Arltio" significa un grupo aril-S- en el cual el grupo arilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos arltio apropiados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con la porción principal es a través del azufre.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el cual el grupo aralquilo es tal como se ha descrito previamente. Un ejemplo no limitativo de un grupo aralquiltio apropiado es benciltio. El enlace con la porción principal es a través del azufre.

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO- . Ejemplos no limitativos de grupos alcoxycarbonilo apropiados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace con la porción principal es a través del carbonilo.

"Arlloxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)- . Ejemplos no limitativos de grupos arilloxycarbonilo apropiados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace con la porción principal es a través del carbonilo.

"Aralcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)- . Un ejemplo no limitativo de un grupo aralcoxycarbonilo apropiado es benciloxycarbonilo. El enlace con la porción principal es a través del carbonilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo $\text{alquil-S(O}_2\text{)-}$. Los grupos preferidos son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con la porción principal es a través del sulfonilo.

"Arlsulfonilo" significa un grupo $\text{aril-S(O}_2\text{)-}$. El enlace con la porción principal es a través del sulfonilo.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que la sustitución provea como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son únicamente permisibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Mediante "compuesto estable" o "estructura estable" se indica un

compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir a la aislación con un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y que puede ser formulado en un agente terapéutico eficaz.

El término "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos radicales o porciones especificadas.

El término "purificado, "en forma purificada " o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haber sido aislado a partir de un proceso de síntesis o una fuente natural o combinación de ambos. Por lo tanto, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haber sido obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos aquí o que son bien conocidos por los expertos en la materia con una pureza suficiente que pueda ser caracterizable mediante técnicas analíticas convencionales como las que se describen aquí o que son bien conocidas por los expertos en la materia.

Cabe observar que cualquier carbono así como también cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas que se dan aquí se considera que tiene la cantidad de átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", significa que el grupo está en una forma modificada para evitar cualquier reacción secundaria indeseable en el sitio protegido cuando el compuesto es sometido a una reacción. Los grupos protectores apropiados serán reconocidos por los expertos en la materia así como también por las referencias en los libros de texto convencionales tales como por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Cuando ocurre cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R^2 , etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición cada vez que ocurre es independiente de su definición cada vez que vuelve a ocurrir.

Tal como se usa aquí, el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así

como también cualquier producto que es el resultado directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

También se contemplan aquí los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. Una discusión de los profármacos se provee en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 del A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo un precursor de un fármaco) que es transformado *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir mediante varios mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos) tales como por ejemplo a través de la hidrólisis en la sangre. Una discusión del uso de los profármacos ha sido provista por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como por ejemplo, alquilo(C_1-C_8), alcanoiloximetilo(C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2)alquilo(C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo(C_1-C_2), N,N-dialquilcarbamoil(C_1-C_2)alquil(C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinialquilo(C_2-C_3), y similares.

De manera similar, si un compuesto de Fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como por ejemplo alcanoiloximetilo(C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi(C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C₁-C₆))etilo, alcóxicarboniloximetilo(C₁-C₆), N-(alcóxicarbonilaminometilo(C₁-C₆)), succinoilo, alcanóilo(C₁-C₆), α -aminoalcanilo(C₁-C₄), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo está independientemente seleccionado de los L-amino ácidos presentes de la naturaleza P(O)(OH)₂, -P(O)(O(alquiloC₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato), y similares.

Si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un grupo funcional amina, puede formarse un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amino con un grupo tal como por ejemplo R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, donde R y R' son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo natural —C(OH)C(O)OY¹ donde Y¹ es H, alquilo(C₁-C₆) o bencilo, —C(OY²)Y³ donde Y² es alquilo (C₁-C₄) e Y³ es alquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₄) o mono-N— o di-N,N-alquilaminoalquilo(C₁-C₆), —C(Y⁴)Y⁵ donde Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N— o di-N,N-alquilamino(C₁-C₆) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas como así también solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se considera que la invención abarca tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes. Esta asociación física involucra varios grados de unión iónica y covalente, que incluyen la unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislación, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solvente en el retículo cristalino del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en fase de solución como los aislables. Ejemplos no

limitativos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato en el cual la molécula solvente es H₂O.

Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente a un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Es así que por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos de fluconazol antifungicida en acetato de etilo así como también en agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares han sido descriptos por E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un procedimiento típico no limitativo involucra disolver el compuesto de la invención en las cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas de ambos) a una temperatura superior a la temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que luego son aislados por métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como espectroscopia de I. R, muestran la presencia del solvente (o agua) en los cristales, como un solvato (o hidrato).

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de compuesto o composición de la presente invención que es eficaz para inhibir las enfermedades citadas anteriormente y por lo tanto para producir el efecto terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado.

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que están también dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula I tal como se indica aquí incluye referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sales" tal como se emplea aquí, denota las formas ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/o orgánicos así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene tanto una porción básica tal como pero sin limitarlo a piridina o imidazol, cuanto una porción ácida, tal como, pero sin limitarlo a ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sales" que se usan aquí. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) aunque son también útiles otras sales. Las sales de los compuestos de Fórmula I

pueden formarse, por ejemplo, por reacción de un compuesto de Fórmula I con una cantidad de un ácido o base, tal como una cantidad equivalente en un medio tal como aquel en el cual precipita la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen los acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, iodhidratos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos tiocianatos, toluensulfonatos (conocidos también como tosilatos) y similares. Adicionalmente, los ácidos que se consideran generalmente apropiados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos han sido discutidas por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio de la red). Estas descripciones se incorporan aquí como referencia.

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio, y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como dicitclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluro de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros e yoduros de metilo, etilo, y butilo), y sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y ioduros de decilo, laurilo, y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas dichas sales ácidas y sales básicas son sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas

se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los grupos siguientes: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los cuales la porción no carbonilo de la porción de ácido carboxílico de la agrupación éster está seleccionada entre alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo, acetilo n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, halógeno, alquilo_{C₁₋₄}, o alcoxi_{C₁₋₄} o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo); (3) ésteres de amino ácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden estar adicionalmente esterificados por ejemplo con alcohol C₁₋₂₀ o con un derivado reactivo de este, o con un 2,3-diacilo(C₆₋₂₄) glicerol.

Los compuestos de Fórmula I, y las sales, solvatos, ésteres y profármacos de estos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o iminoéter). Todas dichas formas tautoméricas están contempladas aquí como parte de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto, existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se considera que todas las formas estereoisoméricas de los Compuestos de Fórmula I, así como también las mezclas de dichos compuestos incluyendo las mezclas racémicas forman parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, ambas formas, la forma cis y trans así como también las mezclas están abarcadas dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisico-químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia tales como por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse

convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), por separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrolización) de los diastereómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Asimismo, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (es decir, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante el uso de una columna HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas diferentes, y todas dichas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. Asimismo, por ejemplo, todas las formas ceto-enólicas y de imina-enamina de los compuestos están incluidos en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como también las sales, solvatos y ésteres de los profármacos) tales como aquellos que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en varios sustituyentes incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, están contemplados dentro del alcance de esta invención, debido a que son isómeros posicionales (tales como por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un anillo fusionado o de enlace doble, ambas formas, la cis- y trans-, así como también mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la invención. Asimismo, por ejemplo, todas las formas ceto-enólicas y de imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados por ejemplo en forma de racematos o con todos los otros o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R tal como se define por las Recomendaciones de IUPAC 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pueden aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y

profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

La presente invención abarca también los compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención que son idénticos a los que se indican aquí excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se encuentra usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

Algunos compuestos rotulados isotópicamente de la Fórmula (I) (por ejemplo, los rotulados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos en compuestos y/o distribución de tejido en sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (por ejemplo, ^2H) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una estabilidad metabólica superior (por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o reducción de los requisitos de dosificación) y por lo tanto pueden ser preferibles en algunas circunstancias. Los compuestos de Fórmula (I) isotópicamente rotulados pueden prepararse en general siguiendo procedimientos análogos a los que se describen en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se dan a continuación, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente rotulado por un reactivo no-isotópicamente rotulado.

Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula I, y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de Fórmula I, se consideran incluidos en la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de Fórmula I pueden ser inhibidores, reguladores o moduladores de protein quinasas. Ejemplos no limitativos de protein quinasas que pueden ser inhibidas, reguladas o moduladas

incluyen quinasas que dependen de ciclinas (CDKs), tales como, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK7, CDK8, protein quinasa activado por mitógeno (MAPK/ERK), glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3beta), Pim-1 quinasas, Chk quinasas, tales como Chk1 y Chk2, tirosin quinasas, tales como la subfamilia HER (incluyendo, por ejemplo, EGFR (HER1), HER2, HER3 y HER4), la subfamilia insulina (que incluye, por ejemplo, INS-R, IGF-IR, IR, y IR-R), la subfamilia PDGF (que incluye, por ejemplo, los receptores PDGF-alfa y beta, CSFIR, c-kit y FLK-II), la familia FLK (que incluye, por ejemplo, el receptor del dominio de inserto de quinasa (KDR), quinasa-1 hepática fetal (FLK-1), quinasa-4 hepática fetal (FLK-4) y la tirosin quinasa de tipo fms- (flt-1)), proteínas tirosin quinasas no receptoras, por ejemplo LCK, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK, las tirosin quinasas receptoras del factor de crecimiento tales como VEGF-R2, FGF-R, TEK, Akt quinasas y similares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser inhibidores de protein quinasas tales como, por ejemplo, los inhibidores de las quinasas checkpoint tales como Chk1, Chk2 y similares. Los compuestos preferidos pueden exhibir valores de CI_{50} de menos de aproximadamente $5\mu\text{m}$, preferiblemente aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente $1,0\mu\text{m}$, y más preferiblemente aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente $0,1\mu\text{m}$. Los métodos de ensayo se describen en los Ejemplos que se indican a continuación.

Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles en la terapia de enfermedades proliferativas tales como cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, desórdenes neurológicos/neurodegenerativos, artritis, inflamación, anti-proliferativos (por ejemplo, retinopatía ocular), neuronal, alopecia y enfermedad cardiovascular. Muchas de estas enfermedades y desórdenes se enumeran en la Patente Norteamericana 6.413.974 citada anteriormente, que se incorpora aquí como referencia.

Más específicamente, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, que incluyen (pero no están limitados a) los siguientes: carcinoma, incluyendo el de vesícula, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma pulmonar de células no-pequeñas, carcinoma de cabeza y cuello, de esófago, de

vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello uterino, de tiroides, de próstata, y de piel incluyendo carcinoma de células escamosas;

tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma de manto celular, mieloma, y linfoma de Burkett;

tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;

tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y

otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de la tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido a la función principal de las CDKs en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrán actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad caracterizado por una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis poliposis familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad de inflamación intestinal, rechazo a los trasplantes, shock endotóxico, e infecciones fúngicas.

Los compuestos de fórmula I pueden ser también útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tal como se sugirió en el reciente descubrimiento de que las CDK5 está involucrada en la fosforilación de la proteína tau (*J. Biochem*, (1995) 117, 741-749).

Los compuestos de fórmula I pueden inducir o inhibir apoptosis. La respuesta apoptótica es aberrante en una variedad de enfermedades humanas.

Los compuestos de fórmula I, como moduladores de apoptosis, serán útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo pero sin limitarlo a aquellos tipos mencionados anteriormente), infecciones virales (incluyendo pero sin limitarlo a herpesvirus, enfermedad eruptiva de tipo vírico, virus de Epstein- Barr, virus de Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados con HIV, enfermedades autoinmunitarias (que incluyen pero que no están limitadas a lupus sistémico, eritematoso, glomerulonefritis intermediada por autoinmunidad, artritis reumatoidea, psoriasis, enfermedad de inflamación intestinal, y diabetes mielititis autoinmunitaria), desórdenes neurodegenerativos (que incluyen pero que no están limitados a la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración del cerebelo), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesiones isquémicas asociadas con infarto de miocardio, apoplejía y lesiones por reperfusión, arritmias, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas (que incluyen pero que no están limitadas a anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (que incluyen pero que no están limitadas a osteoporosis y artritis) rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor causado por cáncer.

Los compuestos de fórmula I, como inhibidores de las CDKs, pueden modular el nivel de la síntesis de ARN y ADN celular. Estos agentes serán por lo tanto útiles en el tratamiento de infecciones virales (incluyendo pero sin limitarlo a HIV, virus de papiloma humano, herpesvirus, enfermedades eruptivas de tipo vírico, virus Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

Los compuestos de fórmula I pueden ser también útiles en la quimioprevención de cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de un cáncer invasivo ya sea mediante bloqueo del evento mutagénico iniciador o mediante bloqueo del progreso de las células pre-malignas que han sufrido ya una agresión o inhibición del relapso del tumor.

Los compuestos de fórmula I pueden ser también útiles para inhibir la angiogénesis tumoral y la metástasis.

Los compuestos de fórmula I pueden actuar también como inhibidores de otras proteínas quinasas, por ejemplo, la protein quinasa C, her2, raf 1, MEK1, MAP quinasa, receptor EGF, receptor PDGF, receptor IGF, PI3 quinasa, wee1 quinasa, Src, Abl y por lo tanto pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas quinasas.

Otro aspecto de esta invención es un método para el tratamiento de un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad o trastorno asociado con la CDKs mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, al mamífero.

Una dosis preferida es de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de Fórmula I. Una dosis especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Los compuestos de esta invención pueden ser también útiles en combinación (administrados conjuntamente o consecutivamente) con uno o más de los tratamientos anti-cáncer tales como terapia de radiación, y/o uno o más agentes anti-cáncer diferentes del compuesto de Fórmula I. Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la misma unidad de dosificación que el agente anti-cáncer o en unidades de dosificación separadas.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar una o más enfermedades asociadas con quinasa dependiente de ciclina, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable; y una cantidad de por lo menos un segundo compuesto, donde el segundo compuesto es un agente anti-cáncer diferente del compuesto de la reivindicación 1, donde las cantidades del primer compuesto y del segundo compuesto dan como resultado un efecto terapéutico.

Ejemplos no limitativos de agentes anti-cáncer apropiados incluyen agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tales como por ejemplo, pero sin limitarlo a, agentes interactivos de ADN, (tales como cisplatina o doxorubicina)); taxanos (por ejemplo, taxotero, taxol); inhibidores de topoisomerasa II (tales como etoposida); inhibidores de topoisomerasa I (tales como irinotecan (o CPT-11), camptostar, o topotecan); agentes interactuantes con tubulina (tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas); agentes hormonales (tales como tamoxifeno); inhibidores de timidilato sintasa (tales como 5-fluoruracilo); anti-metabolitos (tales como metotrexato); agentes alquilantes (tales como temozolomida (TEMODARTM de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), ciclofosfamida); inhibidores de la proteína transferasa Farnesilo (tales como, SARASARTM(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidincarboxamida, o SCH 66336 de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), tipifarnib (Zarnestra[®] o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778,123 (un inhibidor de la proteína transferasa farnesilo de Merck & Company, Whitehouse Station, New Jersey), BMS 214662 (un inhibidor de la proteína transferasa farnesilo de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey); inhibidor de la transducción de señales (tales como, Iressa (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, England), Tarceva (inhibidores de la quinasa EGFR), anticuerpos para EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVECTM (inhibidor de quinasa C-abl de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey); interferones tales como, por ejemplo, intron (de Schering-Plough Corporation), Peg-Intron (de Schering-Plough Corporation); combinaciones de terapia hormonal; combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, citoxan, Clofarabine (Clolar[®] de Genzyme Oncology, Cambridge, Massachusetts), cladribina (Leustat[®] de Janssen-Cilag Ltd.), afidicolon, rituxan (de Genentech/Biogen Idec), sunitinib (Sutent[®] de Pfizer), dasatinib (o BMS-354825 de Bristol-Myers Squibb), tezacitabina (de Aventis Pharma), Sml1, fludarabina (de Trigan Oncology Associates), pentostatina (de BC Cancer Agency), triapina (de Vion Pharmaceuticals), didox (de Bioseeker Group), trimidox (de ALS Therapy Development Foundation), amidox, 3-AP (3-

aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona), MDL-101,731 ((E)-2'-deoxy-2'-(fluormetilen)citidina) y gemcitabina.

Otros agentes anti-cáncer (conocidos también como anti-neoplásicos) incluyen pero no están limitados a Uracil mostaza, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucilo, Pipobromano, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfano, Carmustina, Lomustina, Streptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatina, leucovorina, oxaliplatina (ELOXATIN™ de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, Francia), Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Teniposida 17 α -Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronacetata, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbena, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, Herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Profimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225 y Campath.

Si se formulan en forma de una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención con un rango de dosificación tal como el que se describe aquí y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su rango de dosificación. Por ejemplo, se ha hallado que el inhibidor de CDC2 olomucina actúa sinérgicamente con agentes citotóxicos conocidos en la inducción de la apoptosis (*J. Cell Sci.*, (1995) 108, 2897. Los compuestos de fórmula I pueden administrarse también en forma consecutiva con agentes anti-cáncer o citotóxicos conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación. La invención no está limitada a la secuencia de administración; los compuestos de fórmula I pueden administrarse antes o después de la

administración del agente anti-cáncer o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica del inhibidor quinasa que depende de ciclina, flavopiridol es afectado por la secuencia de administración con agentes anti-cáncer. *Cancer Research*, (1997) 57, 3375. Dichas técnicas están dentro de la experiencia de los expertos en la materia así como también de los médicos de cabecera.

Por consiguiente, en un aspecto, esta invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o profármaco de éstos, farmacéuticamente aceptable, y una cantidad de uno o más tratamientos anti-cáncer y agente anti-cáncer enumerados anteriormente donde las cantidades de los compuestos/tratamientos dan como resultado un efecto terapéutico deseado.

Un método para inhibir una o más quinasas Checkpoint en un paciente que lo necesita, comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento, o enlentecimiento del progreso de una enfermedad asociada con una o más quinasas Checkpoint en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto más de la presente invención es un método de tratamiento de una o más enfermedades asociadas con la quinasa Checkpoint, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad de por lo menos un segundo compuesto, donde el segundo compuesto es un agente anti-cáncer, donde las cantidades del primer compuesto y del segundo compuesto dan como resultado un efecto terapéutico.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento, o enlentecimiento del progreso de una enfermedad asociada con una o más quinasas Checkpoint en un paciente que lo necesita, que comprende administrar

una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende en combinación por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable y por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

En los métodos precedentes, la quinasa checkpoint que debe ser inhibida, puede ser Chk1 y/o Chk2.

Otro aspecto de la presente invención es un método para inhibir una o más tirosin quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto más de la presente invención es un método para el tratamiento o enlentecimiento del progreso de una enfermedad asociada con una o más tirosin quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento de una o más enfermedades asociadas con tirosin quinasa, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable; y una cantidad de por lo menos un segundo compuesto, donde el segundo compuesto es un agente anti-cáncer, donde las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto dan como resultado un efecto terapéutico.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento o enlentecimiento del progreso de una enfermedad asociada con una o más tirosin quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende en combinación por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable y por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

En los métodos anteriores, la tirosin quinasa puede ser VEGFR (VEGF-R2), EGFR, HER2, SRC, JAK y/o TEK.

Otro aspecto de la presente invención es un método para inhibir una o más quinasas Pim-1 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto más de la presente invención es un método para el tratamiento o enlentecimiento del progreso de una enfermedad asociada con una o más quinasas Pim-1 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento de una o más enfermedades asociadas con quinasas Pim-1, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable; y una cantidad de por lo menos un segundo compuesto, donde el segundo compuesto es un agente anti-cáncer, donde las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto dan como resultado un efecto terapéutico.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento o enlentecimiento del progreso de una enfermedad asociada con una o más quinasas Pim-1 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende en combinación por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable y por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante una variedad de ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados que se describen aquí en lo que sigue se

llevaron a cabo con compuestos de acuerdo con la invención y sus sales, solvatos, ésteres o profármacos.

Esta invención está también dirigida a las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en esta invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar constituidos por desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos apropiados son conocidos en la materia, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, polvos, sellos, y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas apropiadas para administración oral. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de manufactura para varias composiciones pueden hallarse en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición a edulcorantes y opacantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Asimismo se incluyen las preparaciones de forma sólida que podrán ser convertidas poco tiempo antes de su uso a preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden liberarse también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio que son convencionales en la técnica para este propósito.

Los compuestos de esta invención pueden ser liberados también por vía subcutánea.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral o intravenosa.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias del tamaño apropiado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o puede ajustarse a desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 50 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad del trastorno a ser tratado. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia en la materia. Por razones de conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día de acuerdo a lo que se requiera.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables estará regulada de acuerdo con la opinión del médico clínico considerando factores tales como la edad, el estado y el peso del paciente así como también la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación diaria típico recomendado para administración oral puede estar en un rango de desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Otro aspecto de esta invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto más de esta invención es un kit que comprende una cantidad de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de por lo menos un agente para terapia anti-cáncer y/o un agente anti-cáncer tal como los enumerados anteriormente, donde las cantidades de dos o más ingredientes dan como resultado un efecto terapéutico deseado.

La invención que se describe aquí se ejemplifica mediante las preparaciones y ejemplos siguientes los cuales no deben considerarse limitativos del alcance de la descripción. Las vías de mecanismos alternativos y las estructuras análogas resultarán aparentes para los expertos en la materia.

Cuando se presentan datos de RMN, los espectros ^1H se obtuvieron con Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) o XL-400 (400 MHz) y se informan como ppm campo abajo desde Me_4Si con el número de protones, las multiplicidades, y las constantes de acoplamiento en Hertz indicados entre paréntesis. Cuando se dan los datos de LC/EM, los análisis se llevan a cabo usando un espectrómetro de masa Applied Biosystems API-100 y una columna Shimadzu SCL-10A LC: Altech platino C18, 3 micrones, 33mm x 7mm ID; gradiente de fluidez: 0 min – 10% CH_3CN , 5 min – 95% de CH_3CN , 7 min – 95% de CH_3CN , 7,5 min – 10% CH_3CN , 9 min – stop. Se proveen el tiempo de retención y el ión principal observado.

Se hará referencia a los solventes y reactivos siguientes mediante sus abreviaturas entre paréntesis:

Cromatografía de capa delgada: TLC

diclorometano: CH_2Cl_2

acetato de etilo: AcOEt o EtOAc

metanol: MeOH

trifluoroacetato: TFA

triethylamina: Et_3N o TEA

butoxicarbonilo: n-Boc o Boc

espectroscopia de resonancia magnética nuclear: RMN

espectrometría de masa por cromatografía líquida: LCMS

espectrometría de masa de alta resolución: HRMS

mililitros: mL

milimoles: mmol

microlitros: μ l

gramos: g

miligramos: mg

temperatura ambiente o rt (ambiente): aproximadamente 25°C.

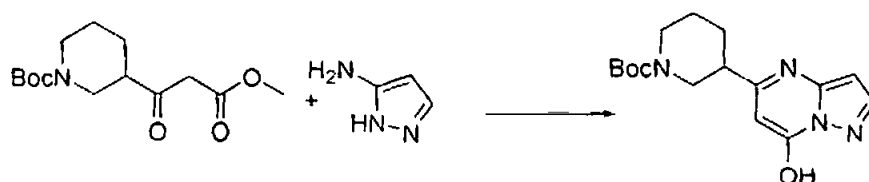
dimetoxietano: DME

EJEMPLO PREPARATIVO 1



Se agregó lentamente SOCl_2 (18,5 mL) bajo N_2 a una mezcla agitada del ácido (50,0 g, 218 mmoles) y piridina (44,0 mL) en CH_2Cl_2 anhidro (300 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 20 minutos, y luego se agregaron ácido de Meldrum (35,0 g, 243 mmoles) y DMAP (66,6 g, 546 mmoles) y la mezcla se agitó bajo N_2 durante 1 hora. Luego se agregó Et_2O (2 L), la mezcla se lavó con HCl 1M (3x500 mL), salmuera (500 mL), y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (580 mL), y la mezcla se refluxó durante 4 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo un aceite de color amarillo pálido (26,5 g, 43 %).

EJEMPLO PREPARATIVO 2

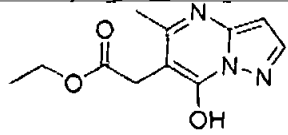
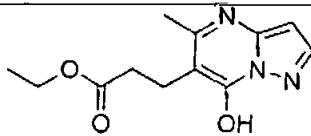


Una mezcla del beta-cetoéster del Ejemplo Preparativo 1 (20,0 g, 70,1 mmoles) y 3-aminopirazol (5,40 g, 65,0 mmoles) en tolueno anhidro (60 mL) se agitó y se reflujo bajo N₂ durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (15,0 g, 73 %). LC-EM: 319 [M+H].

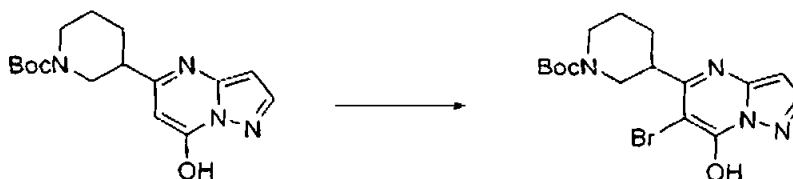
EJEMPLO PREPARATIVO 3-4

Esencialmente mediante el mismo procedimiento que se indicó en el Ejemplo Preparativo 2, combinando 3-aminopirazol con los beta-cetoésteres correspondientes, se prepararon los compuestos que se dan en la Columna 1 de la Tabla 1.

Tabla 1

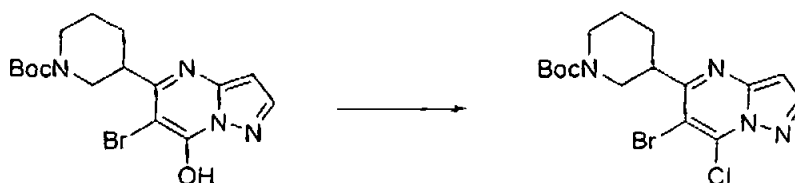
Ej.	Columna 1	Datos
3		LCMS: MH ⁺ =236
4		

EJEMPLO PREPARATIVO 5



Se agregó una solución de Br₂ (1,06 g, 6,67 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) bajo N₂ a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 2 (2,12 g, 6,67 mmoles) en t-BuNH₂ (20 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas, los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido ligeramente gris (1,98 g, 75 %). LC-EM: 399 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 6



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 5 (1,40 g, 3,53 mmoles), N,N-dimetilanilina (853 mg, 7,06 mmoles), y POCl₃ (6 mL) se agitó a 50°C durante 3 días. Se evaporó el exceso de POCl₃ y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 20:1 de CH₂Cl₂/EtOAc como eluyente. Se obtuvo una espuma sólida incolora (830 mg, 57 %). LC-EM: 417 [M+H].

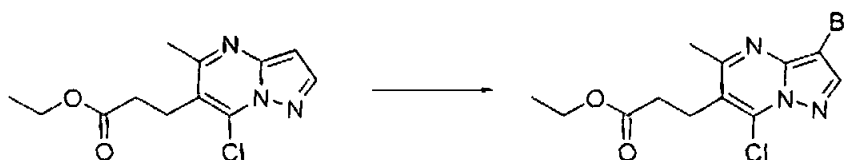
EJEMPLO PREPARATIVO 7-8

Esencialmente mediante el mismo procedimiento que se indica en el Ejemplo Preparativo 6, se prepararon los compuestos que se dan en la Columna 1 de la Tabla 2.

Tabla 2

Ej.	Columna 1	Datos
7		LCMS: MH ⁺ =254
8		

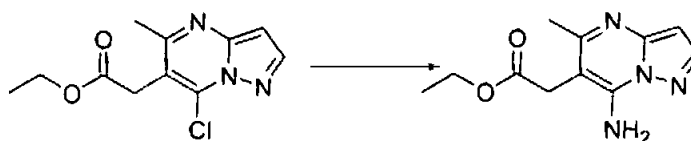
EJEMPLO PREPARATIVO 9



Una solución de NBS (2,66 g, 14,9 mmoles) en CH₃CN anhidro (20 mL) se agregó bajo N₂ a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 8 (4,00 g, 14,9 mmoles) en CH₃CN anhidro (60 mL). La mezcla se agitó durante 18

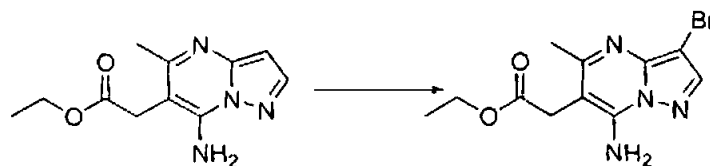
horas, los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 30:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo una espuma sólida de color amarillo pálido (4,90 g, 94 %). LC-EM: 348 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 10



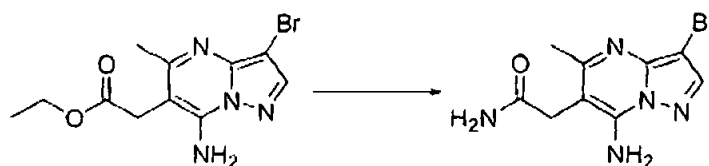
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 7 (1,00 g, 3,95 mmoles), NH_3 2,0 M en 2-propanol (20,0 mL), y NH_4OH acuoso concentrado (5,0 mL) se agitaron en un recipiente bajo presión, cerrado, a 90°C durante 20 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 7:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N NH}_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (225 mg, 28 %). LC-EM: 235 [M+H]. P.f. = $181-182^\circ\text{C}$.

EJEMPLO PREPARATIVO 11



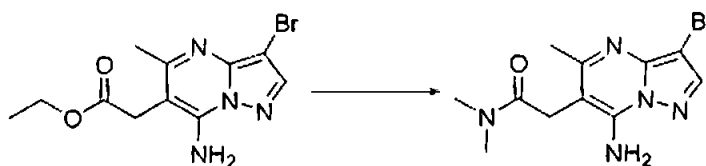
Una solución de NBS (356 mg, 2,00 mmoles) en CH_3CN anhidro (20 mL) se agregó bajo N_2 a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 10 (468 mg, 2,00 mmoles) en CH_3CN anhidro (10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla se agitó durante 4 horas, los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 2:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (530 mg, 85 %). LC-EM: 313 [M]. P.f. = $150-152^\circ\text{C}$.

EJEMPLO PREPARATIVO 12



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 11 (100 mg, 0,32 mmol), 2,0 M NH_3 en 2-propanol (2,0 mL), y NH_4OH acuoso concentrado (0,5 mL) se agitó en un recipiente de presión cerrado a 80°C durante 24 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (13 mg, 14%). LC-EM: 284 $[\text{M}^+]$. P.f. = $209-211^\circ\text{C}$.

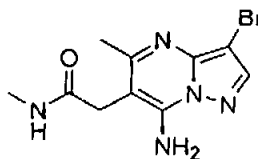
EJEMPLO PREPARATIVO 13



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 11 (100 mg, 0,32 mmol) y 2,0 M Me_2NH en THF (5,0 mL) se agitó en un recipiente de presión cerrada 60°C durante 72 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (5 mg, 5 %). LC-EM: 313 $[\text{M}+\text{H}]$. P.f. = $215-217^\circ\text{C}$.

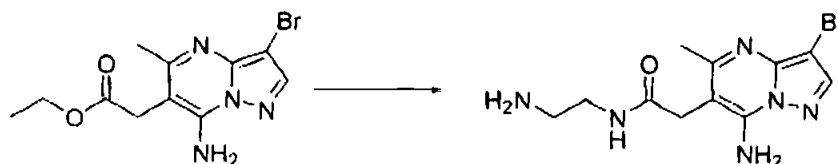
EJEMPLO PREPARATIVO 14

Esencialmente con el mismo procedimiento que se indica en el Ejemplo Preparativo 13, usando solamente solución de MeNH_2 en THF, se preparó el compuesto que se da a continuación.



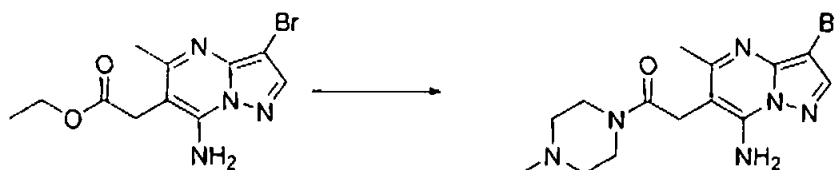
Sólido blanco. LC-EM: 298 $[\text{M}^+]$. P.f. = $222-224^\circ\text{C}$.

EJEMPLO PREPARATIVO 15



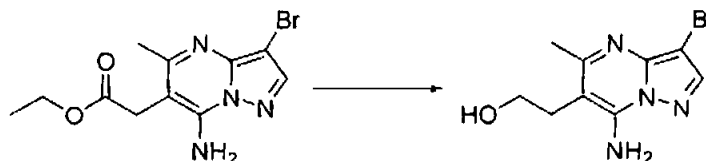
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 11 (200 mg, 0,64 mmol) y etilendiamina (0,10 mL) en dioxano (2,0 mL) se agitó bajo N_2 a $90^\circ C$ durante 24 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice 4:1 de $CH_2Cl_2/7N\ NH_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (101 mg, 48%). LC-EM: 329 [M+2H]. P.f. = $215-217^\circ C$.

EJEMPLO PREPARATIVO 16



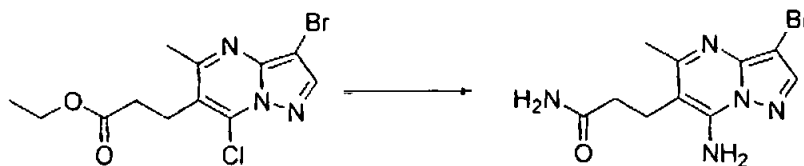
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 11 (200 mg, 0,64 mmol) y 1-metilpiperazina (0,40 mL) se agitó bajo N_2 a $100^\circ C$ durante 72 horas. El exceso de 1-metilpiperazina se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 20:1 de $CH_2Cl_2/7N\ NH_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (155 mg, 66%). LC-EM: 367 [M+]. P.f. = $122-125^\circ C$.

EJEMPLO PREPARATIVO 17



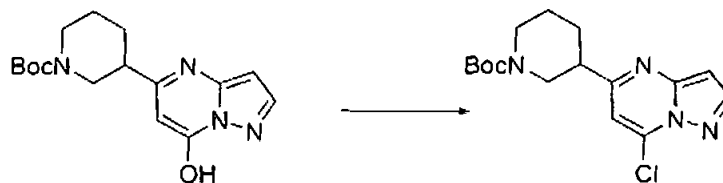
Se agregó 1,0 M $LiAlH_4$ en THF (0,22 mL) a $0^\circ C$ a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 11 (150 mg, 0,48 mmol) en THF (8,0 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a $0^\circ C$, luego se agregó más $LiAlH_4$ 1,0 M en THF (0,80 mL). La mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 20 minutos, luego se apagó con MeOH (4 mL). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 20:1 de $CH_2Cl_2/MeOH$ como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (59 mg, 45%). LC-EM: 271 [M+]. P.f. = $234-236^\circ C$.

EJEMPLO PREPARATIVO 18



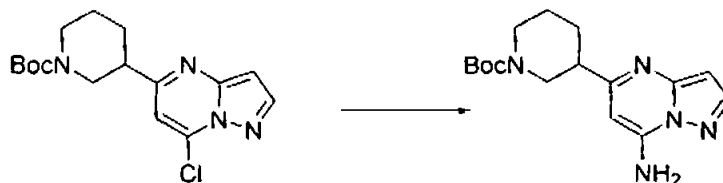
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 9 (500 mg, 1,45 mmoles), 2,0 M NH_3 en 2-propanol (10,0 mL), y NH_4OH acuoso concentrado (2,5 mL) se agitó en un recipiente de presión cerrado a 70°C durante 24 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 8:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (151 mg, 35 %). LC-EM: 299 $[\text{M}+\text{H}]$. P.f. = $211\text{-}213^\circ\text{C}$.

EJEMPLO PREPARATIVO 19



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 2 (12,50 g, 39,3 mmoles), *N,N*-dimetilanimilina (15,5 mL), y POCl_3 (125 mL) se agitó a 25°C durante 4 días. Se evaporó el exceso de POCl_3 y el residuo se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado (600 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x200 mL), los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 8:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo una cera de color amarillo pálido (9,41 g, 71 %). LC-EM: 337 $[\text{M}^+]$.

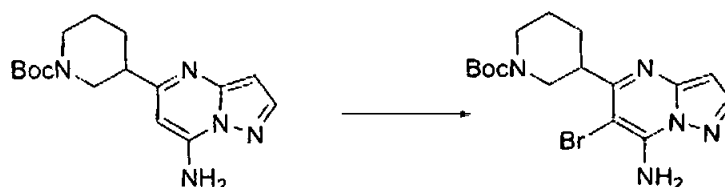
EJEMPLO PREPARATIVO 20



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 19 (8,00 g, 23,8 mmoles), NH_3 2,0 M en 2-propanol (50 mL), y NH_4OH acuoso concentrado (5 mL)

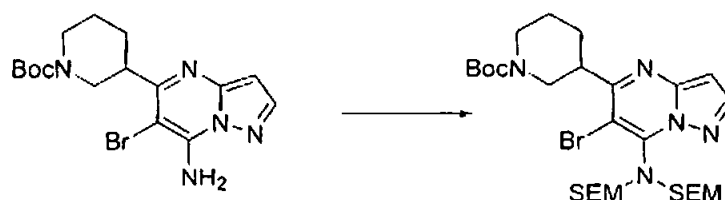
se agitó en un recipiente de presión cerrado a 70°C durante 28 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (7,40 g, 98 %). LC-EM: 318 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 21



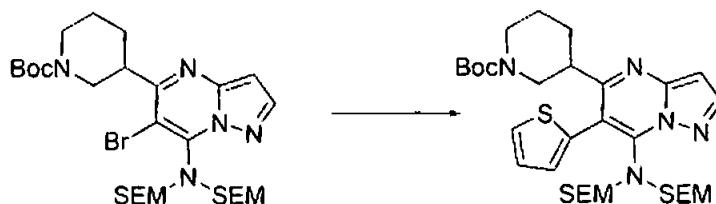
Una solución de Br_2 (15,2 g, 95,2 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (100 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de la amina del Ejemplo Preparativo 20 (30,2 g, 95,2 mmoles) en ter-BuNH_2 (300 mL) y CH_2Cl_2 (100 mL). La mezcla se agitó durante 25°C durante 20 horas, los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 40:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (29,8 g, 79 %). LC-EM: 396 [M+].

EJEMPLO PREPARATIVO 22



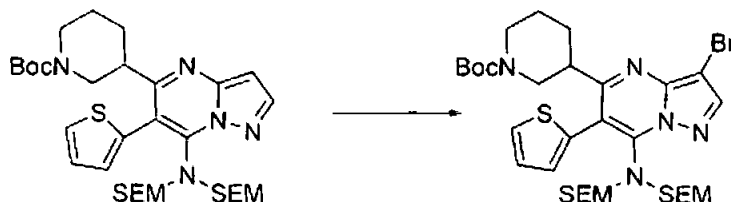
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 21 (2,50 g, 6,31 mmoles), SEMCl (3,69 g, 22,1 mmoles), y diisopropiletilamina (5,70 g, 44,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (20 mL) se agitó y reflujo bajo N_2 durante 6 horas. Luego la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada NaHCO_3 (250 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 80:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo (1,60 g, 39 %).

EJEMPLO PREPARATIVO 23



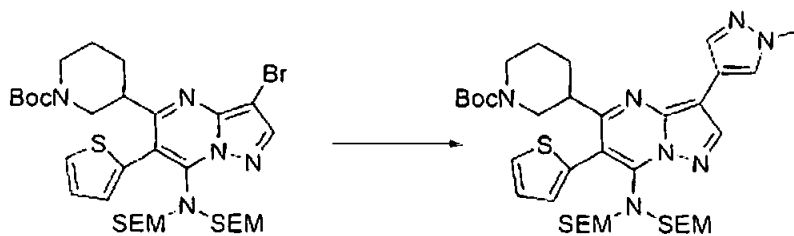
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 22 (200 mg, 0,31 mmol), ácido 2-tienilborónico (59 mg, 0,46 mmol), $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (35 mg, 0,03 mmol), y Na_2CO_3 (99 mg, 0,93 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 mL) y H_2O (0,6 mL) se agitó y reflujo bajo N_2 durante 72 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10:1 de hexano/ EtOAc como eluyente. Se obtuvo una cera ligeramente amarilla (54 mg, 27%).

EJEMPLO PREPARATIVO 24



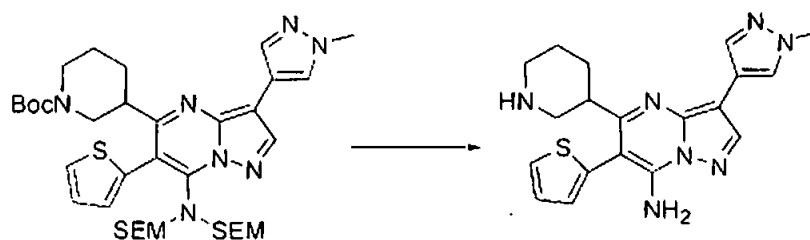
Una solución de NBS (13 mg, 0,075 mmol) en CH_3CN anhidro (1 mL) se agregó bajo N_2 a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 23 (53 mg, 0,080 mmol) en CH_3CN anhidro (1 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10:1 de hexano/ EtOAc como eluyente. Se obtuvo una cera ligeramente amarilla (36 mg, 66%).

EJEMPLO PREPARATIVO 25



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 24 (35 mg, 0,048 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (15 mg, 0,071 mmol), $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (6 mg, 0,005 mmol) y Na_2CO_3 (20 mg, 0,071 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,5 mL) y H_2O (0,3 mL) se agitó y reflujo bajo N_2 durante 20 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 2:1 de hexano/ EtOAc como eluyente. Se obtuvo una cera amarilla (10 mg, 29%).

EJEMPLO PREPARATIVO 26

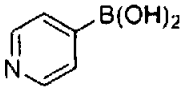
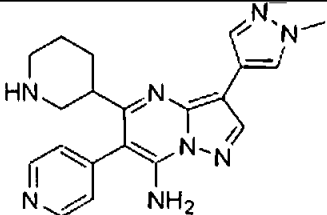
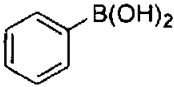
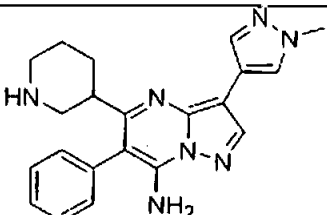
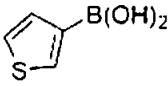
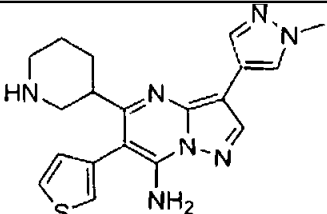
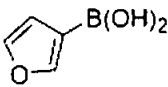
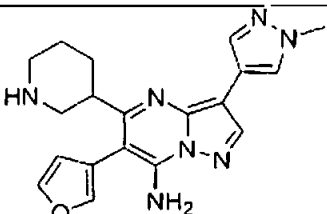
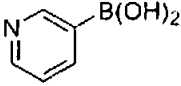
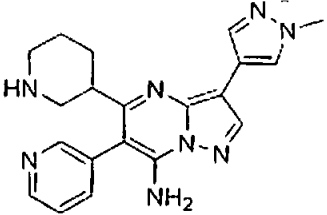


Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 25 (10 mg) y HCl acuoso 3N (0,5 mL) en EtOH (0,5 mL) se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Los solventes se evaporaron. Se agregaron Na_2CO_3 (100 mg) y una mezcla de 6:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0,5 mL) al residuo y la mezcla se agitó bajo N_2 durante 15 minutos. Luego se cargó sobre una columna y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N NH}_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (4 mg, 80%). LC-EM: 380 $[\text{M}+\text{H}]$. P.f. = $241\text{-}243^\circ\text{C}$.

EJEMPLOS PREPARATIVOS 27-36

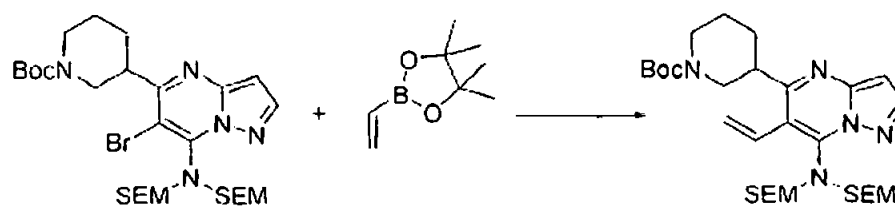
Siguiendo esencialmente la misma secuencia de procedimientos que se indican en los Ejemplos Preparativos 23-26, usando únicamente diferentes reactivos de boro que se dan en la Columna 1 para los acoplamiento Suzuki con el intermediario del Ejemplo Preparativo 22, se obtuvieron los compuestos de la Columna 2 de la Tabla 3.

Tabla 3

Ej.	Columna 1	Columna 2	Datos
27			LCMS: MH ⁺ = 375 P.f. > 250°C
28			LCMS: MH ⁺ = 374 P.f. = 229- 232°C
29			LCMS: MH ⁺ = 380 P.f. = 250- 253°C
30			LCMS: MH ⁺ = 364 P.f. = 290- 294°C
31			LCMS: MH ⁺ = 375

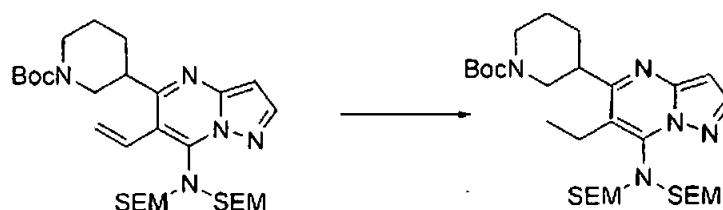
32			LCMS: MH ⁺ = 338 P.f. = 183-186°C
33			LCMS: MH ⁺ = 338 P.f. = 227-230°C
34			LCMS: MH ⁺ = 408 P.f. = 219-222°C
35			LCMS: MH ⁺ = 378 P.f. = 272-275°C
36			LCMS: MH ⁺ = 368

EJEMPLO PREPARATIVO 37



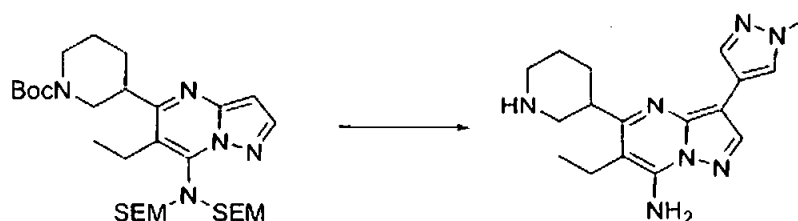
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 22 (400 mg, 0,62 mmol), boronato de vinilo (143 mg, 0,93 mmol), $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (68 mg, 0,06 mmol) y Na_2CO_3 (262 mg, 2,48 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (6 mL) y H_2O (1,2 mL) se agitó y reflujo bajo N_2 durante 48 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 6:1 de hexano/ EtOAc como eluyente. Se obtuvo una cera ligeramente amarilla (312 mg, 85%).

EJEMPLO PREPARATIVO 38



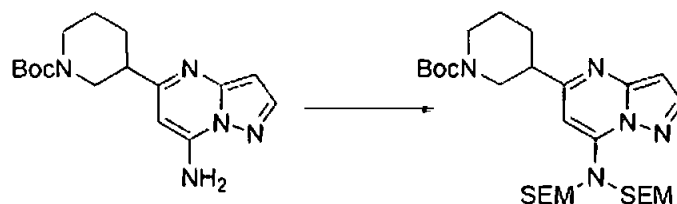
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 37 (150 mg) y 10% Pd/C (70 mg) en EtOAc (5 mL) se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 72 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 5:1 de hexano/ EtOAc como eluyente. Se obtuvo una cera ligeramente amarilla (118 mg, 79%).

EJEMPLO PREPARATIVO 39



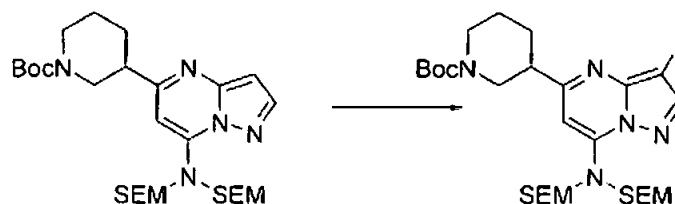
Esencialmente mediante la misma secuencia de los procedimientos que se indican en los Ejemplos Preparativos 24-26 a partir del compuesto del Ejemplo Preparativo 38, se preparó el compuesto del título. LC-EM: 326 $[\text{M}+\text{H}]$. P.f. = 76-78°C.

EJEMPLO PREPARATIVO 40



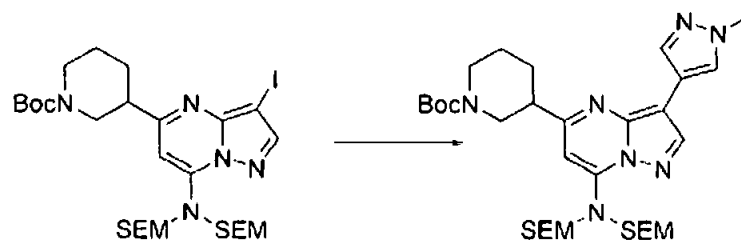
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 20 (2,00 g, 6,30 mmoles), SEMCl (3,69 g, 22,10 mmoles) y diisopropiletilamina (5,70 g, 44,20 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (20 mL) se agitó y reflujo bajo N_2 durante 2 horas. Luego la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 15:1 de CH_2Cl_2 /EtOAc como eluyente. Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo (2,76 g, 76%).

EJEMPLO PREPARATIVO 41



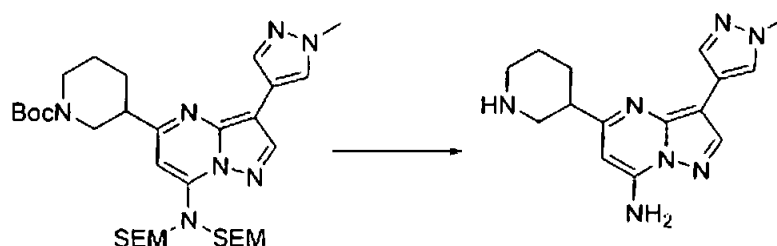
Se agregó una solución de N-iodosuccinimida (0,90 g, 4,00 mmoles) en CH_3CN anhidro (10 mL) bajo N_2 a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 40 (2,50 g, 4,33 mmoles) en CH_3CN anhidro (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 40:1 de CH_2Cl_2 /EtOAc como eluyente. Se obtuvo una cera ligeramente amarilla (2,57 g, 92%).

EJEMPLO PREPARATIVO 42



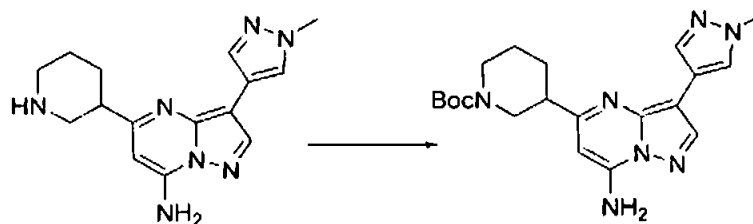
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 41 (1,50 g, 2,13 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,89 g, 4,26 mmoles), $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (171 mg, 0,21 mmol) y K_3PO_4 (1,81 g, 8,52 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y H_2O (6 mL) se agitó y reflujo bajo N_2 durante 3 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo una cera amarilla (1,13 g, 81%).

EJEMPLO PREPARATIVO 43



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 42 (1,00 g) y HCl acuoso 3N (20 mL) en EtOH (20 mL) se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Los solventes se evaporaron, se agregaron al residuo Na_2CO_3 (2,0 g) y una mezcla de 6:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20 mL) y la mezcla se agitó bajo N_2 durante 15 minutos. Luego se cargó sobre una columna y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 6:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N NH}_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (405 mg, 90%). LC-EM: 298 $[\text{M}+\text{H}]$.

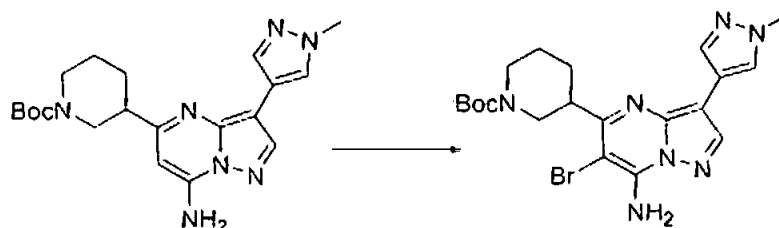
EJEMPLO PREPARATIVO 44



Se agregó Boc_2O (441 mg, 2,02 mmoles) a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 43 (500 mg, 1,68 mmoles) y trietilamina (2,0 mL) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas, luego se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (60 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Los solventes se

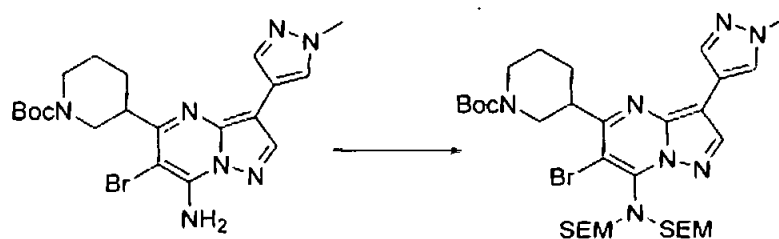
evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 20:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (670 mg, 100%). LC-EM: 398 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 45



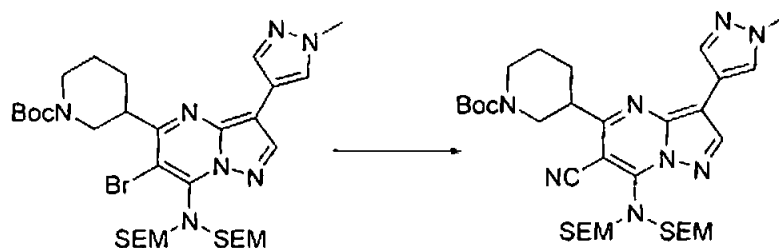
Una solución de Br_2 (191 mg, 1,19 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (4 mL) se agregó por goteo a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 44 (500 mg, 1,26 mmoles) en ter-BuNH_2 (10 mL) y CH_2Cl_2 (5 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 20 horas, los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (415 mg, 73%). LC-EM: 476 [M+].

EJEMPLO PREPARATIVO 46



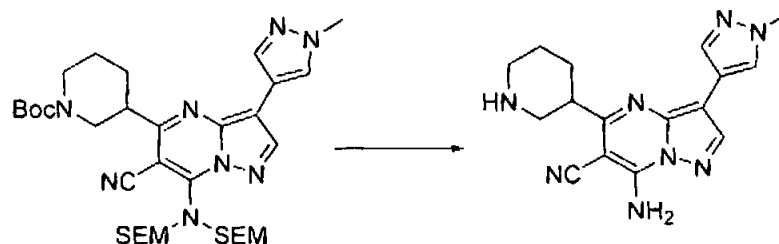
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 45 (410 mg, 0,86 mmol), SEMCI (503 mg, 3,01 mmoles) y diisopropiletilamina (777 mg, 6,02 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (4 mL) se agitó y refluxo bajo N_2 durante 20 horas. La mezcla se vertió luego en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (60 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 7:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo una cera ligeramente amarilla (214 mg, 34%).

EJEMPLO PREPARATIVO 47



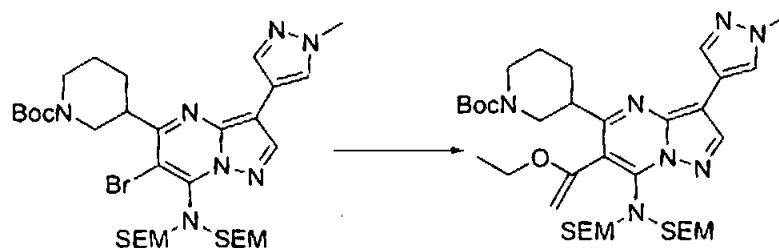
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 46 (100 mg, 0,14 mmol), cianuro de tributilestaño (63 mg, 0,20 mmol) y $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (16 mg, 0,014 mmol) en dioxano anhidro (2 mL) se agitó a 100°C bajo N_2 durante 20 horas. Luego se agregó a la mezcla bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (40 mg, 0,078 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C bajo N_2 durante 24 horas adicionales. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 6:1 de hexano/EtOAc como eluyente. Se obtuvo una cera ligeramente amarilla (48 mg, 51%). LC-EM: 683 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 48



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 47 (48 mg) y HCl acuoso 3N (1,0 mL) en EtOH (1,0 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. Los solventes se evaporaron, se agregaron al residuo Na_2CO_3 (200 mg) y una mezcla de 6:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1,0 mL) y la mezcla se agitó bajo N_2 durante 15 minutos. Luego se cargó sobre una columna y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 8:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N NH}_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (13 mg, 57%). LC-EM: 323 [M+H]. P.f. = 101-105°C.

EJEMPLO PREPARATIVO 49



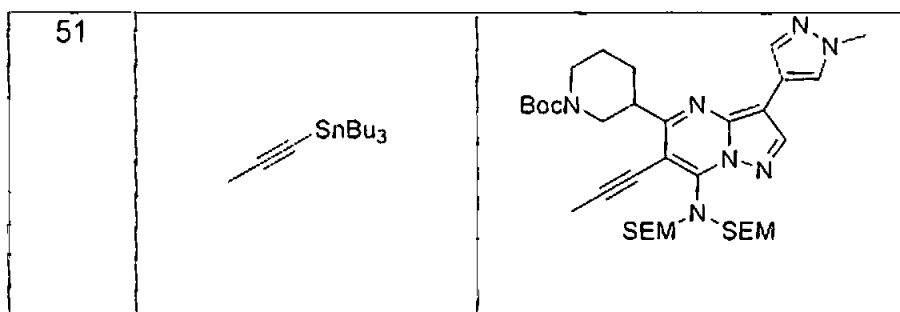
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 46 (400 mg, 0,54 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (294 mg, 0,81 mmol) y $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (62 mg, 0,054 mmol) en dioxano anhidro (8 mL) se agitó a 100°C bajo N_2 durante 72 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 6:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ como eluyente. Se obtuvo una cera ligeramente amarilla (326 mg, 83%).

EJEMPLOS PREPARATIVOS 50-51

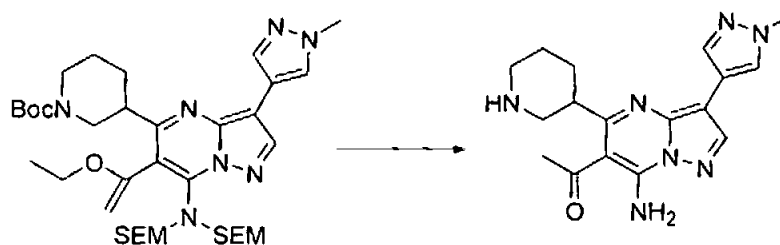
Esencialmente mediante los mismos procedimientos que se indican en el Ejemplo Preparativo 49, usando solamente diferentes reactivos de estaño que se dan en la Columna 1 para los acoplamientos Stille con el intermediario del Ejemplo Preparativo 46, se prepararon los compuestos que se dan en la Columna 2 de la Tabla 4.

Tabla 4

Ej.	Columna 1	Columna 2
50		

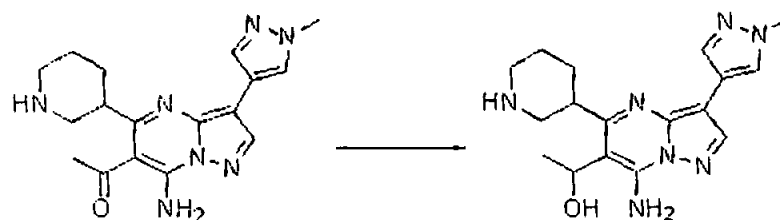


EJEMPLO PREPARATIVO 52



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 49 (320 mg) y HCl acuoso 3N (3 mL) en EtOH (3 mL) se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Los solventes se evaporaron, se agregaron al residuo NaHCO₃ (2,0 g) y una mezcla de 6:1 de CH₂Cl₂/MeOH (7 mL) y la mezcla se agitó bajo N₂ durante 15 minutos. Luego se cargó en una columna y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 12:1 de CH₂Cl₂/7N NH₃ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (120 mg, 81%). LC-EM: 340 [M+H]. P.f. = 93-97°C.

EJEMPLO PREPARATIVO 53a (isómero 1) y 53b (isómero 2)

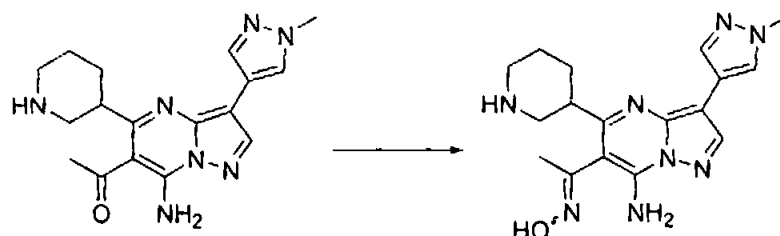


Compuesto 53 (isómero 53a e isómero 53b)

Se agregaron NaBH₄ (16 mg, 0,44 mmol) a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 52 (30 mg, 0,088 mmol) en MeOH anhidro (3 mL). La mezcla se agitó bajo N₂ durante 60 minutos, luego el solvente se evaporó

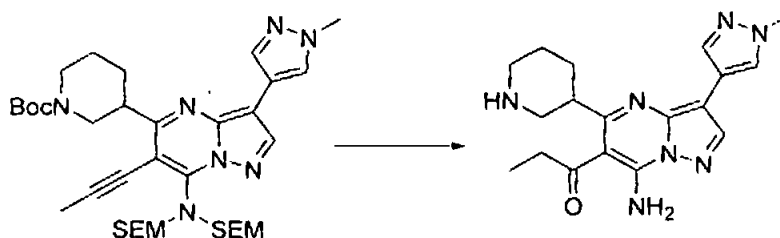
y el residuo se purificó por cromatografía de TLC preparativa sobre gel de sílice con 5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N NH}_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvieron dos isómeros. El isómero 1 (menos polar): sólido blanco (5 mg); P.f. = 130-133°C; LC-EM: 342 [M+H]. Isómero 2 (más polar): sólido blanco (6 mg); P.f. = 199-202°C; LC-EM: 342 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 54



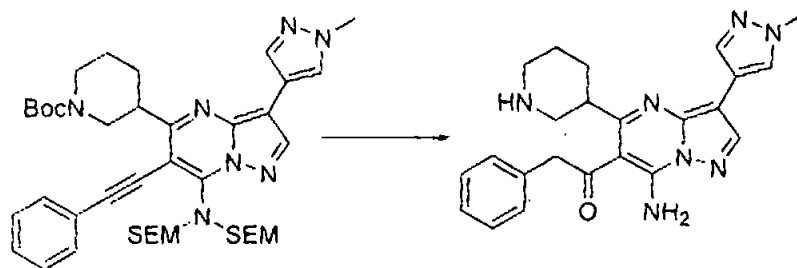
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 52 (40 mg, 0,12 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,20 mL) en 1,2-dicloroetano (1 mL) y MeOH (1 mL) se agitó en un frasco cerrado a 25°C durante 20 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de TLC preparativa sobre gel de sílice con 5:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N NH}_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido ligeramente amarillo (10 mg, 24%). LC-EM: 355 [M+H]. P.f. = 228-230°C.

EJEMPLO PREPARATIVO 55



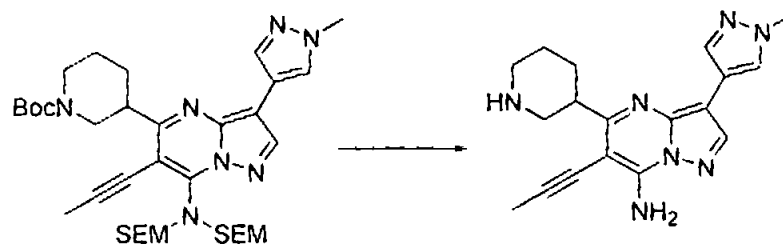
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 51 (55 mg) y HCl acuoso 3N (2,8 mL) en EtOH (2,8 mL) se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Los solventes se evaporaron, se agregaron al residuo Na_2CO_3 (0,3 g) y una mezcla de 6:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4 mL) y la mezcla se agitó bajo N_2 durante 15 minutos. Luego se cargó sobre una placa de TLC preparativa y se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice con 10:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\text{N NH}_3$ en MeOH como eluyente. Se obtuvo una cera amarilla (12 mg, 48%). LC-EM: 354 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 56



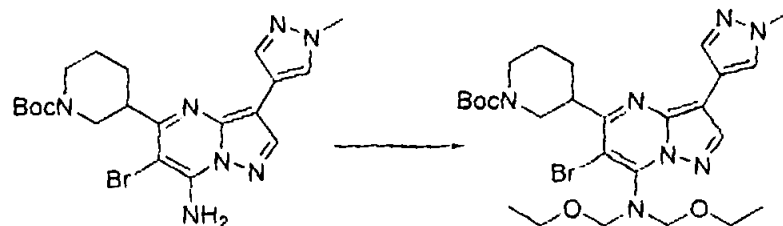
El compuesto se preparó esencialmente mediante el mismo procedimiento que se da en el Ejemplo Preparativo 55, a partir del producto del Ejemplo Preparativo 50. Cera amarilla. LC-EM: 416 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 57



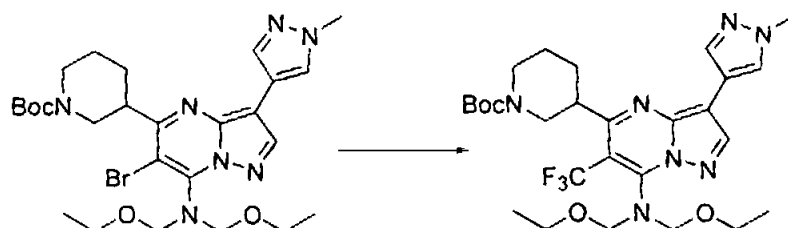
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 51 (64 mg) en TFA (0,5 mL) y H₂O (0,5 mL) se agitó a 25°C durante 1 hora. Se agregó tolueno (5 mL) a la mezcla y los solventes se evaporaron. Se agregaron al residuo NaHCO₃ (0,3 g) y una mezcla de 6:1 de CH₂Cl₂/MeOH (4 mL) y la mezcla se agitó bajo N₂ durante 15 minutos. Luego se cargó sobre una placa de TLC preparativa y se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice con 10:1 de CH₂Cl₂/7N NH₃ en MeOH como eluyente. Se obtuvo un semisólido blanco (13 mg, 42%). LC-EM: 336 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 58



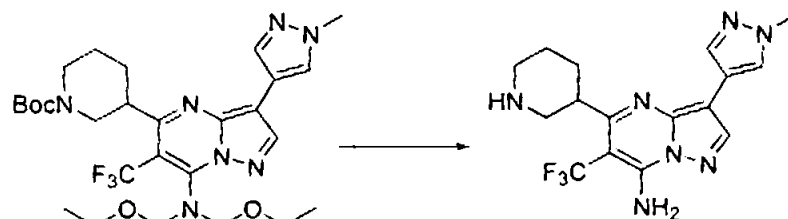
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 45 (1,0 eq.), éter clorometil etílico (4,0 eq.) y diisopropiletilamina (8,0 eq.) en 1,2-dicloroetano seco se agitó y reflujo bajo N_2 durante 20 horas. Luego la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 7:1 de $CH_2Cl_2/EtOAc$ como eluyente.

EJEMPLO PREPARATIVO 59



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 58 (1,0 eq.), CF_3SiEt_3 (3,6 eq.), KF (3,6 eq.) y CuI (4,5 eq.) en DMF se agitó en un recipiente cerrado bajo presión a $80^\circ C$ durante 3 d. Se agregó CH_2Cl_2 , la mezcla se filtró a través de Celite, el solvente se evaporó y el residuo se cromatografió para proporcionar el producto.

EJEMPLO PREPARATIVO 60



Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 59 y HCl acuoso 3N y $EtOH$ se agitó a $60^\circ C$ durante 1,5 horas. Los solventes se evaporaron, se agregaron al residuo $NaHCO_3$ y una mezcla de 6:1 de $CH_2Cl_2/MeOH$ y la mezcla se agitó bajo N_2 durante 15 minutos. Luego se cargó sobre una placa de TLC preparativa y se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice con 10:1 de $CH_2Cl_2/7N NH_3$ en $MeOH$ como eluyente.

EJEMPLO PREPARATIVO 61



Se calentó malonato de dietil fenilo (2,0 g, 8,5 mmoles), 3-aminopirazol (0,7g, 1,0 eq.) y tri-*N*-butil amina (2,2 mL, 1,1 eq.) a 180°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó una suspensión en EtOAc durante la noche. La mezcla se filtró y se secó al vacío para proporcionar un sólido blanco (2,98 g). Este sólido se disolvió en POCl₃ (20 mL) y se agregó dimetil anilina (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo (400 g). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (5 x 150 mL) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía evaporativa usando un EtOAc al 8% en una solución de hexanos como eluyente para proporcionar un sólido de color tostado (0,35 g, 16% de rendimiento).

EJEMPLOS PREPARATIVOS 62-63

Siguiendo el procedimiento que se indica en el Ejemplo Preparativo 1, pero utilizando los malonatos de dietilo sustituidos comercialmente obtenibles (tal como se indicó) en la Tabla 4.1 con 3-aminopirazol, se prepararon los aductos pirazolo[1,5-*a*]pirimidina sustituidos (Productos).

Tabla 4.1

Ej. Prep.	malonato	Producto	Rendimiento (%)
62			11
63			26

EJEMPLO PREPARATIVO 64

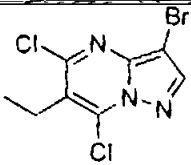
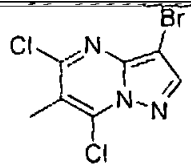


A una solución de un aducto 5,7-dicloro (0,35 g, 1,33 mmoles) del Ejemplo Preparativo 61 en CH_3CN a 0°C se le agregó NBS (0,26 g, 1,46 mmoles) en una sola porción. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se dividió entre Et_2O (7 mL) y H_2O (2 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó consecutivamente con H_2O (1 x 2 mL) y salmuera (2 x 2 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido blancuzco (0,42 g, 90% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LC-EM $[\text{M}+\text{H}] = 344,0$; pureza 95%.

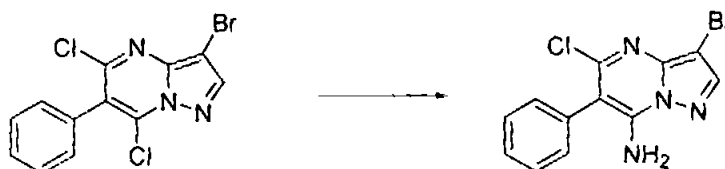
EJEMPLOS PREPARATIVOS 65-66

Siguiendo el procedimiento que se indica en el Ejemplo Preparativo 64 pero utilizando los aductos 5,7-dicloro (tal como se indicó) de la Tabla 4.1, se prepararon los aductos pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos (Productos).

Tabla 4.2

Ej. Prep.	Ejemplo Preparativo del aducto 5,7-dicloro	Producto	1. Rendimiento (%) 2. LC-EM
65	62		1. 96 2. 296,0
66	63		1. 95 2. 294,1

EJEMPLO PREPARATIVO 67

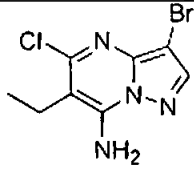
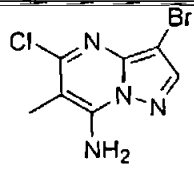


A un tubo de presión cargado con un aducto 5,7-dicloro (0,40 g, 1,16 mmoles) del Ejemplo Preparativo 64 y una barra agitadora se agregó NH₃ 2M en IPA (5 mL) y NH₄OH concentrado (2 mL). El tubo se selló y calentó a 80°C. La mezcla se agitó durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (placas de 6 x 1000 μ M) usando una mezcla de 30:1 de CH₂Cl₂/MeOH (7M NH₃) como eluyente para proporcionar (0,15 g, rendimiento 41%) en forma de un sólido blanco. P.f. > 210°C. LC-EM: 325,1 [M+H].

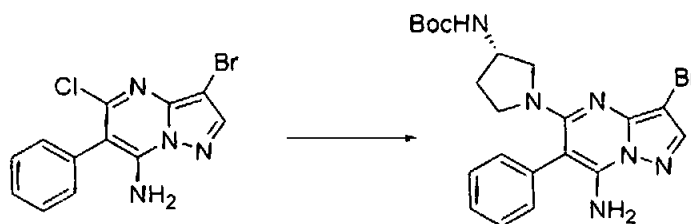
EJEMPLOS 68-69

Siguiendo el procedimiento que se indica en el Ejemplo 67 pero utilizando los aductos 5,7-dicloro (tal como se indicó) en la Tabla 4.2, se prepararon los aductos pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos (Productos) en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3

Ej.	Ejemplo Preparativo del aducto 5,7-dicloro	Producto	1. Rendimiento (%) 2. LC-EM 3. p.f. (°C)
68	65		1. 52 2. 277,0 3. 135-138
69	66		1. 42 2. 263,1 3. 178-182

EJEMPLO PREPARATIVO 70



A una mezcla de un aducto 7-amino (0,10 g, 0,31 mmol) del Ejemplo 67 en NMP (1,5 mL) a temperatura ambiente se agregó NaHCO_3 (78 mg, 0,93 mmol) seguido de (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina (86 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agregó a un condensador de reflujo y se calentó a 140°C. Luego la mezcla se agitó durante 14 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (placas de 6 x 1000 μM) usando una mezcla de 35:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente para proporcionar (68 mg, rendimiento 46%) en forma de un sólido de color amarillo/castaño. LC-EM $[\text{M}+\text{H}] = 475,1$; pureza 92%.

EJEMPLOS PREPARATIVOS 71-72

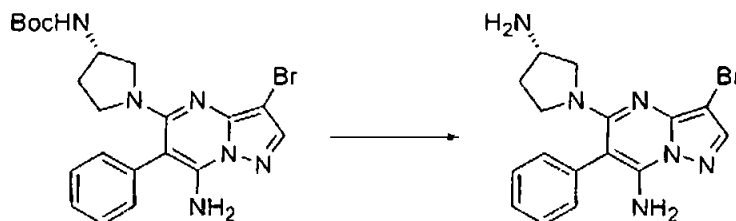
Siguiendo el procedimiento que se indica en el Ejemplo Preparativo 70 pero utilizando los aductos 5,7-dicloro (tal como se indicó) de la Tabla 4.3, se

prepararon los aductos pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos (Productos) en la Tabla 4.4.

Tabla 4.4

Ej. Prep.	Ejemplo del aducto 7-amino	Producto	1. Rendimiento (%) 2. LC-EM
71	68		1. 76 2. 427,1
72	69		1. 47 2. 413,1

EJEMPLO 73

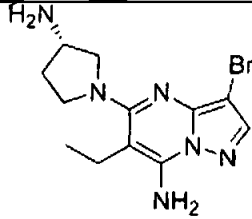
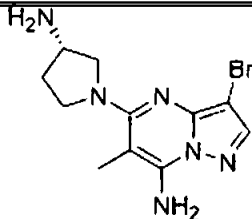


A una mezcla del aducto 7-amino (68 mg, 0,14 mmol) del Ejemplo Preparativo 70 en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C se agregó TFA (0,5 mL) por goteo. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se dividió entre EtOAc (5 mL) y Na_2CO_3 acuoso saturado (2 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 3 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (placas de 4 x 1000 μM) usando una mezcla de 15:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (7M NH_3) como eluyente para proporcionar (40 mg, rendimiento 46%) en forma de un sólido de color castaño claro. P.f. $167\text{-}170^\circ\text{C}$; LC-EM: 375 [M+H].

EJEMPLOS 74-75

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 73 pero utilizando los aductos Boc (tal como se indicó) de la Tabla 4.4, se prepararon los aductos pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos (Productos) en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5

Ej.	Ej. de aducto Boc	Producto	1. Rendimiento (%) 2. LC-EM 3. P.f. (°C)
74	71		1. 68 2. 325,2 3. 135-138
75	72		1. 80 2. 313,2 3. 143-144

ENSAYOS:**Ensayo CHK1 SPA**

Se desarrolló un ensayo in vitro que utiliza His-CHK1 recombinante expresado en el sistema de expresión de báculo virus como una fuente de enzimas y un péptido biotinilado basado en CDC25C como sustrato (biotina-RSGLYRSPSPMPENLNRPR).

Materiales y Reactivos:

1) CDC25C Ser 216 C-term sustrato peptídico biotinilado (25 mg), almacenado a -20°C, Custom Synthesis by Research Genetics: biotina-RSGLYRSPSPMPENLNRPR 2595.4 MW

- 2) His-CHK1 In House lote P976, 235 ug/mL, almacenado a -80°C.
- 3) D-PBS (sin CaCl y MgCl): GIBCo, Cat.# 14190-144
- 4) Gránulos de SPA: Amersham, Cat.# SPQ0032: 500 mg/frasco
Agregar 10 mls de D-PBS a 500 mg de gránulos de SPA para preparar una concentración de trabajo de 50 mg/ml. Almacenada a 4°C. Se usa en el término de 2 semanas después de la hidratación.
- 5) Microplaca blanca de 96 receptáculos con filtro GF/B adherido: Packard, Cat.# 6005177
- 6) Película adhesiva de 96 receptáculos sello superior A: Perkin Elmer, Cat.# 6005185
- 7) Placa de poliestireno blanca sin adhesión, de 96 receptáculos: Corning, Cat. # 6005177
- 8) MgCl₂: Sigma, Cat.# M-8266
- 9) DTT: Promega, Cat.# V3155
- 10) ATP, almacenado a 4°C: Sigma, Cat.# A-5394
- 11) $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP, 1000-3000 Ci/mMol: Amersham, Cat.# AH9968
- 12) NaCl: Fisher Scientific, Cat.# BP358-212
- 13) H₃PO₄ 85% Fisher, Cat.#A242-500
- 14) Tris-HCL pH 8,0: Bio-Whittaker, Cat. # 16-015V
- 15) Staurosporine, 100 ug: CALBioCHEM, Cat. # 569397
- 16) Agua de Calidad para Cultivos de Células, 500 mL: HyClone, Cat.# SH30529,02

Mezclas de Reacción:

- 1) Buffer de quinasa: 50 mM Tris pH 8,0; 10 mM MgCl₂; 1 mM DTT
- 2) His-CHK1, In House Lote P976, MW ~30KDa, almacenada a -80°C.
Se requieren 6 nM para proporcionar controles positivos de ~5,000 CPM.
Para 1 placa (100 rxn): diluir 8 uL de 235 ug/mL (7,83 uM) stock en 2 mL de Buffer de quinasa. Esto hace una mezcla de 31 nM. Agregar 20 uL/receptáculo. Esto hace una concentración de reacción final de 6 nM.
- 3) CDC25C Péptido biotinilado.

Diluir CDC25C hasta 1 mg/mL (385 μ M) stock y almacenada a -20°C . Para 1 placa (100 rxn): diluir 10 μ L de 1 mg/mL de péptido de stock en 2 ml de Buffer de quinasa. Esto provee una mezcla de 1,925 μ M. Agregar 20 μ L/rxn. Esto constituye una concentración de reacción final de 385 nM.

4) Mezcla de ATP.

Para 1 placa (100 rxn): diluir 10 μ L de 1 mM de ATP (frío) stock y 2 μ L de P33-ATP fresco (20 uCi) en 5 ml de Buffer de quinasa. Esto provee 2 μ M de una solución de ATP (fría); agregar 50 μ L/receptáculo para iniciar la reacción. El volumen final es de 100 μ L/rxn de modo que las concentraciones de reacción final serán de 1 μ M de ATP (frío) y 0,2 uCi/rxn.

5) Solución de Stop:

Para 1 placa agregar: A 10 mL de Wash Buffer 2 (2M NaCl 1% H_3PO_4) : 1 mL de suspensión de gránulos de SPA (50 mg); Agregar 100 μ L/receptáculo

6) Wash buffer 1: 2 M NaCl

7) Wash buffer 2: 2 M NaCl, 1% H_3PO_4

Procedimiento de Ensayo:

Componente del Ensayo	Concentración Final	Volumen
CHK1	6nM	20 μ L/rxn
Compuesto (10% DMSO)	--	10 μ L/rxn
CDC25C	0,385 μ M	20 μ L/rxn
$\gamma^{33}\text{P}$ -ATP ATP frío	0,2 μ Ci/rxn 1 μ M	50 μ L/rxn
Solución Stop Gránulos de SPA	0,5 mg/rxn	100 μ L/rxn*
		200 μ L/rxn**

* Volumen de reacción total para el ensayo. **Volumen de reacción final al terminar la reacción (después de la adición de la solución de stop).

- 1) Diluir los compuestos hasta las concentraciones deseadas en agua/10% de DMSO - esto proporcionará una concentración final de DMSO de 1% en el rxn. Introducir 10 μ L/rxn en los recipientes apropiados. Agregar 10 μ L de DMSO al 10% a (CHK1+CDC25C+ATP) positivo y (CHK1+ATP solamente) negativo a los receptáculos de control.
- 2) Descongelar la enzima en hielo - diluir la enzima hasta una concentración apropiada en buffer de quinasa (ver Mezclas de Reacción) e introducir 20 μ L en cada receptáculo.
- 3) Descongelar el sustrato biotinilado en hielo y diluirlo en buffer de quinasa (ver Mezclas de Reacción). Agregar 20 μ L/receptáculo excepto a los receptáculos de control negativo. En vez de esto, agregar 20 μ L de Buffer de quinasa a estos receptáculos.
- 4) Diluir ATP (frío) y P33-ATP en buffer de quinasa (ver Mezclas de Reacción). Agregar 50 μ L/receptáculo para iniciar la reacción.
- 5) Dejar proseguir la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente.
- 6) Detener la reacción mediante el agregado de 100 μ L de la solución de gránulos de SPA /solución stop (ver Mezclas de Reacción) y dejar bajo incubación durante 15 minutos antes de cosechar.
- 7) Colocar una placa de filtro Packard GF/B en blanco dentro del dispositivo de filtro (cosechadora de placa Packard) y aspirar 200 mL de agua a través de este para humectar el sistema.
- 8) Sacar el blanco y ponerlo en la placa de filtro Packard GF/B.
- 9) Aspirar la reacción a través de la placa de filtro.
- 10) Lavado: 200 ml en cada lavado; 1X con 2M NaCl; 1X con 2M NaCl/1% H₃PO₄
- 11) Dejar secar la placa de filtro 15 minutos.
- 12) Colocar un adhesivo TopSeal-A en la parte superior de la placa de filtro.
- 13) Ensayar la placa de filtro en Top Count

Programación: Modo de Datos: CPM

Radio núclido: Manual SPA:P33

Centelleo: Liq/plast

Rango de Energía: Bajo

DETERMINACIONES DE LA CI_{50} : Se graficaron las curvas de respuesta a la dosis a partir de los datos de inhibición generados, cada uno por duplicado, a partir de 8 diluciones seriadas de compuestos inhibidores. La concentración de compuesto se graficó contra el porcentaje de la actividad de quinasa, se calculó por CPM de las muestras tratadas dividido por CPM de muestras no tratadas. Para generar los valores de CI_{50} , las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron a una curva sigmoideal convencional, y los valores de CI_{50} fueron derivados por análisis de regresión no lineal.

ENSAYO CDK2:

CONSTRUCCIONES DE BACULOVIRUS: Las ciclinas A y E se clonaron en pFASTBAC (Invitrogen) mediante PCR, con adición de una secuencia GluTAG (EYMPME) en el extremo amino-terminal para permitir la purificación sobre columnas de afinidad anti-GluTAG. Las proteínas expresadas fueron de un tamaño de aproximadamente 46kDa (ciclina E) y 50kDa (ciclina A). La CDK2 fue también clonada en pFASTBAC por PCR, con adición de un marbete de epitopo de hemaglutinina en el extremo carboxi-terminal (YDVPDYAS). La proteína expresada fue de un tamaño de aproximadamente 34kDa.

PRODUCCIÓN DE ENZIMAS: Báculoovirus recombinantes que expresan la ciclinas A, E y CDK2 fueron infectadas en células SF9 a una multiplicidad de infección (MOI) de 5, durante 48 horas. Las células fueron cosechadas por centrifugación a 1000 RPM durante 10 minutos. Se combinaron gránulos que contenían ciclina (E o A) con gránulos de células que contenían CDK2 y se lisaron en hielo durante 30 minutos en cinco veces el volumen granular de buffer de lisis que contenía 50mM de Tris a pH 8,0, 0,5% de NP40, 1mM de DTT e inhibidores de proteasa/fosfatasa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Las mezclas se agitaron durante 30-60 minutos para promover la formación de complejo de ciclina-CDK2. Los lisados mezclados fueron luego centrifugados a 15000 RPM durante 10 minutos y se retuvo el sobrenadante. Luego se usaron 5 ml de los gránulos anti-GluTAG (para un litro de células SF9) para capturar los

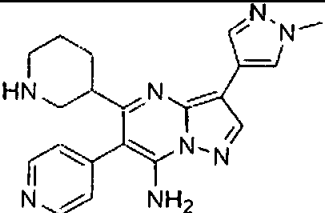
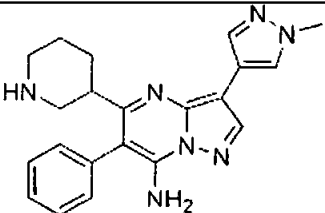
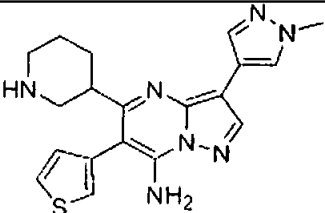
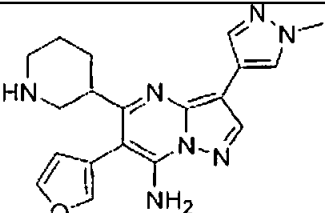
complejos de ciclina-CDK2. Los gránulos unidos se lavaron tres veces en buffer de lisis. Las proteínas fueron eluidas competitivamente con buffer de lisis que contenía 100-200ug/mL del péptido GluTAG. El eluato fue dializado durante la noche en 2 litros de buffer de quinasa que contenía 50mM de Tris a pH 8,0, 1mM de DTT, 10mM de MgCl₂, 100uM de ortovanadato de sodio y 20% de glicerol. La enzima se almacenó en alícuotas a -70°C.

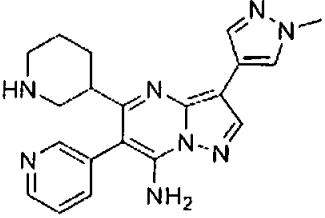
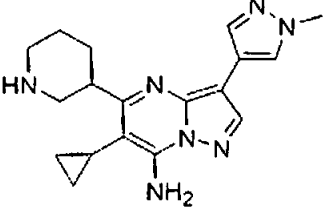
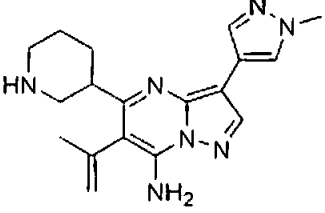
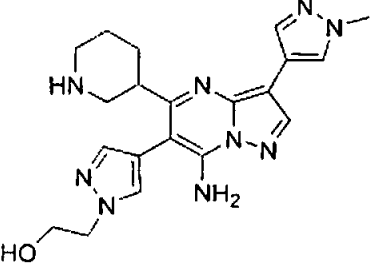
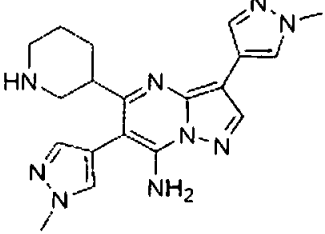
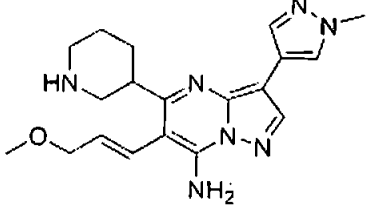
ENSAYO DE QUINASA IN VITRO: Se llevaron a cabo ensayos de quinasa CDK2 (dependientes de ciclina A o de ciclina E) en placas de 96 receptáculos de baja adhesión de proteína (Corning Inc, Corning, New York). La enzima se diluyó hasta una concentración final de 50 µg/ml en buffer de quinasa que contenía 50mM de Tris a pH 8,0, 10mM de MgCl₂, 1mM de DTT y 0,1mM de ortovanadato de sodio. El sustrato usado en estas reacciones fue un péptido biotinilado derivado de Histona H1 (de Amersham, UK). El sustrato se descongeló en hielo y se diluyó a 2 µM en buffer de quinasa. Los compuestos fueron diluidos en 10% de DMSO hasta concentraciones deseables. Para cada reacción de quinasa, se mezclaron 20 µl de la solución de 50 µg/ml de enzima (1 µg de enzima) y 20 µl de la solución de sustrato 1 µM, luego se combinaron con 10 µl de compuesto diluido en cada receptáculo para ensayo. La reacción de quinasa se inició por adición de 50 µl de 4 µM de ATP y 1 µCi de 33P-ATP (de Amersham, UK). La reacción se dejó se dejó transcurrir durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante agregado de 200 µl de buffer de stop que contenía 0,1% de Triton X-100, 1mM de ATP, 5mM de EDTA y 5 mg/ml de gránulos de SPA recubiertos con estreptavidina (de Amersham, UK) durante 15 minutos. Los gránulos de SPA fueron luego capturados en una placa de filtro GF/B de 96 receptáculos (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) usando una cosechadora universal Filtermate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences:). Se eliminaron las señales no específicas mediante lavado del granulado dos veces con NaCl 2M y luego dos veces con NaCl 2 M con 1% de ácido fosfórico. Luego se midió la señal reactiva usando un contador por centelleo líquido de 96 receptáculos TopCount (de Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

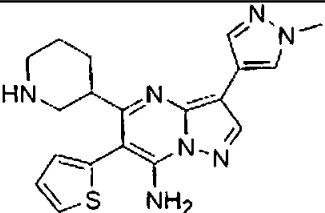
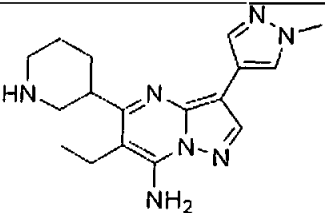
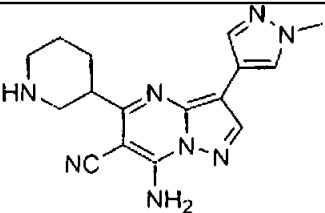
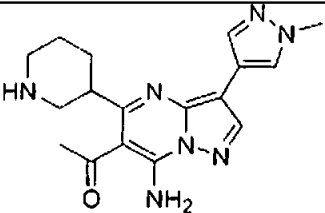
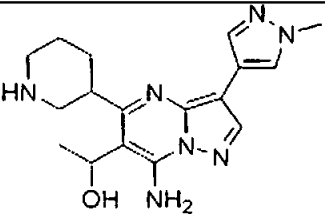
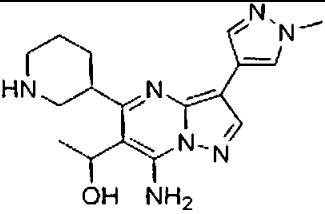
DETERMINACIÓN DE LA CI_{50} : Se graficaron curvas de respuesta a la dosis a partir de los datos de inhibición generados, cada una por duplicado, a partir de diluciones seriadas de 8 puntos de compuestos inhibidores. La concentración de compuesto fue graficada contra el porcentaje de actividad de quinasa, calculada por el CPM de las muestras tratadas dividido por el CPM de las muestras no tratadas. Para generar los valores de CI_{50} , las curvas de respuesta a la dosis fueron luego ajustadas a una curva sigmoideal convencional y los valores de la CI_{50} fueron derivados por análisis de regresión no lineal.

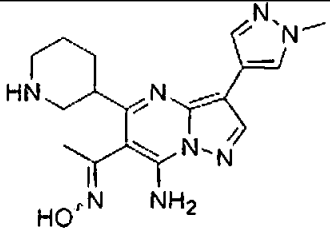
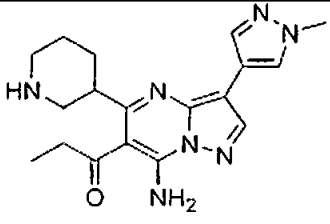
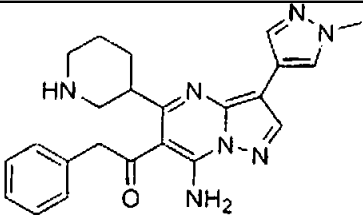
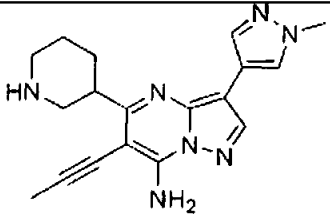
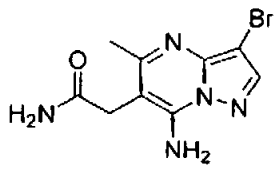
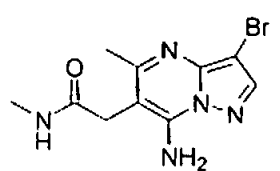
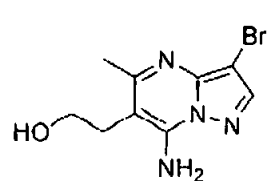
Los valores de la CI_{50} de CHK1 y CDK2/ciclina de algunos compuestos ilustrativos no limitativos de la invención se muestran en la Tabla 6.

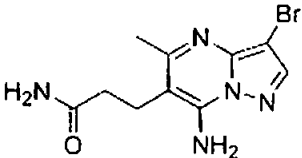
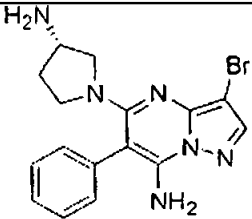
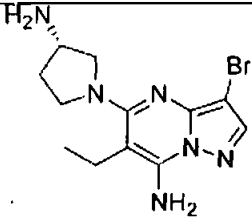
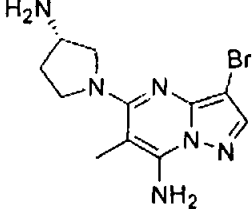
Tabla 6

<u>Columna 1</u>	CHK1 CI_{50} [nM]	CDK2/ciclina A CI_{50} [nM]
	229	11300
	563	8330
	160	2150
	340	2310

	507	1480
	17	167
	67	201
	114	11700
	102	224000
	52	2180

	86	989
	31	334
	102	1720
	8	33
 isómero 1	148	
 isómero 2	18	

	59	
	12	38
	47	103
	44	1289
	4754	1186
	> 50000	41345
	29077	69

	> 50000	882
	22628	
	845	852
	1582	754

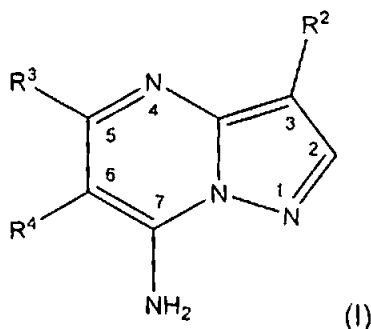
Tal como se demostró anteriormente mediante los valores de ensayo, los compuestos de la Tabla 6 de la presente invención exhiben buenas propiedades inhibitorias de Chk1.

Aunque la presente invención ha sido descrita conjuntamente con las realizaciones específicas que se indican anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de éstas resultarán aparentes para los expertos en la materia. Todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones entran dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

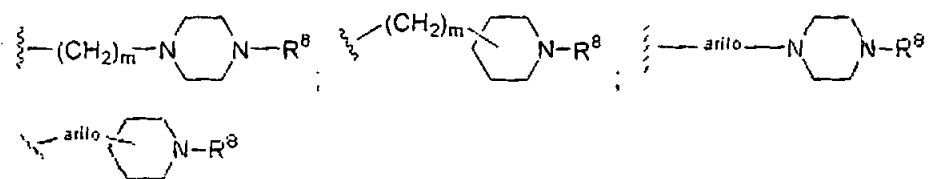
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y de derecho exclusivo:

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I), donde:

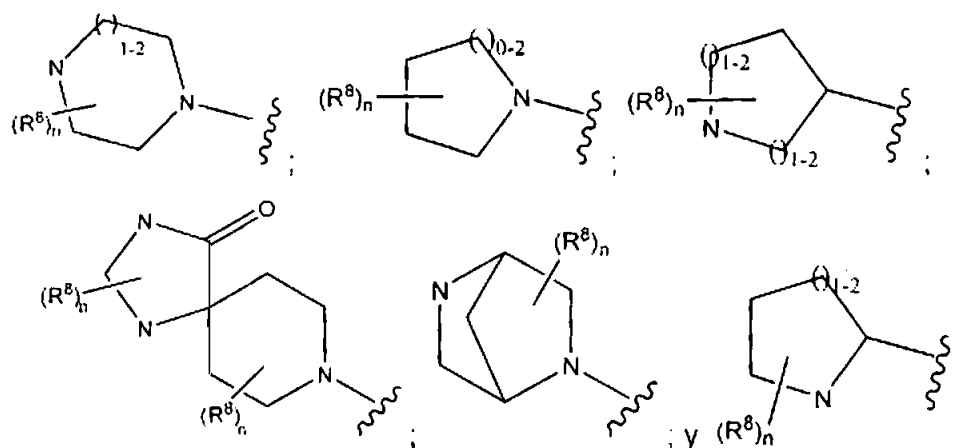
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halo; $-CF_3$; $-CN$; $-SR^6$; $-NO_2$; $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)R^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; halo; haloalquilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; heteroarilalquilo; alquinilalquilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo; heteroarilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo;



donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, y alquinilalquilo y las porciones heterocíclicas que se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^2 , pueden estar no sustituidas u opcionalmente independientemente sustituidas con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$,

$-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-C(=N-OH)$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $N(R^5)C(O)NR^5R^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo, sea portador de una porción $-OR^5$;

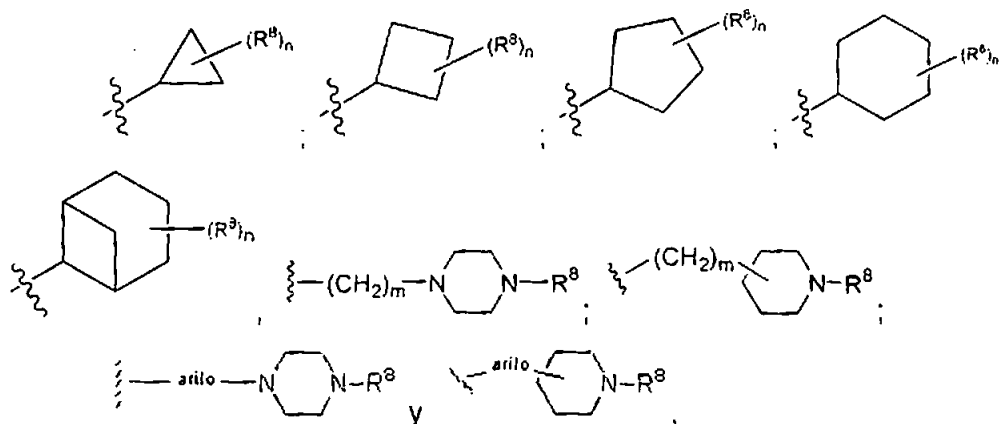
R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H; $-NR^5R^{6a}$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; CF_3 ; $-C(O)N(R^5R^6)$; alquilo; alquenilo; alquínilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;



donde cada una de los alquilo; alquínilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 pueden estar no sustituidas u opcionalmente independientemente sustituidas con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(=N-OH)$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo es portador de una porción de $-OR^5$;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en $-CF_3$; $-CN$; $-NR^5R^{6a}$; $-(CR^5R^{11})_pC(O_2)R^6$; $-(CR^5R^{11})_pC(O)NR^5R^{10}$; $-C(O)-N(R^5R^{10})$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-C(O)R^6$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)R^7$;

$-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; alquenilo; alquenilo (sustituido con alcoxi); hidroxialquilo; alquinilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; arilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo; heteroarilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; alquilo sustituido; cicloalquilo;



donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo; heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilo fusionado, heteroarilo y heteroarilo fusionado de R^4 pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)(=N-OR^5)$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo es portador de una porción $-OR^5$, y donde el grupo alquilo sustituido de R^4 está independientemente sustituido con una o más de las porciones anteriores;

R^5 es H, alquilo, arilo o cicloalquilo;

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que

pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{-R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

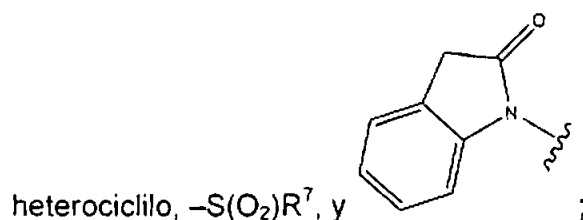
R^{6a} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{-R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^{6b} está seleccionado del grupo que consiste en alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p\text{-R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N-OH})$, y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^7 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquenilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, y heterociclilo, donde cada uno de los alquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, arilo, arilalquenilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, y heterociclilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en

halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^8 está seleccionado del grupo que consiste en R^6 , $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^5$,



R^9 está seleccionado del grupo que consiste en halo, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; y

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^{11})_p-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{11}$;

u opcionalmente (i) R^5 y R^{10} en la porción $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, o (ii) R^5 y R^6 en la porción $-\text{NR}^5\text{R}^6$, pueden estar unidos conjuntamente para formar una porción cicloalquilo o heterociclilo, donde cada una de las porciones cicloalquilo o heterociclilo están no sustituidas o están opcionalmente independientemente sustituidas con uno o más grupos R^9 ;

R^{11} es H, halo o alquilo;

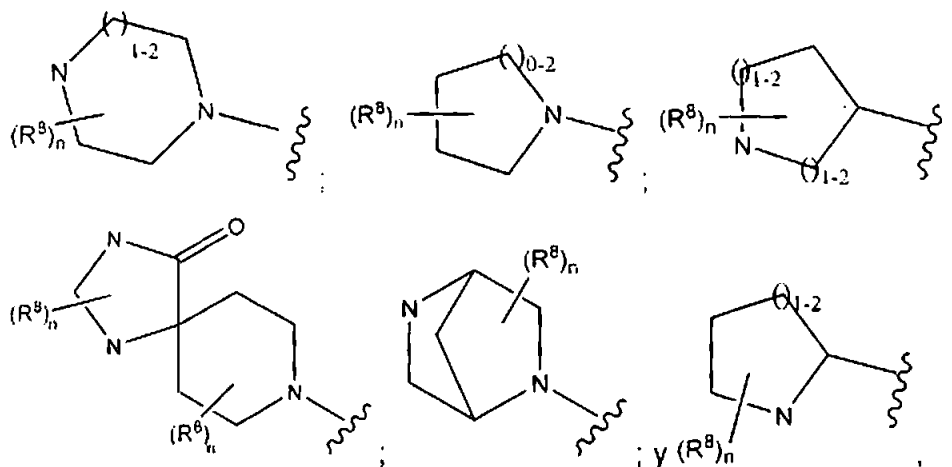
m es 0 a 4;

n es 1 a 4; y

p es 1 a 4;

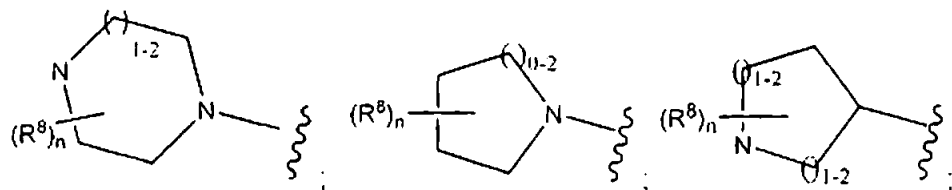
con las condiciones de que

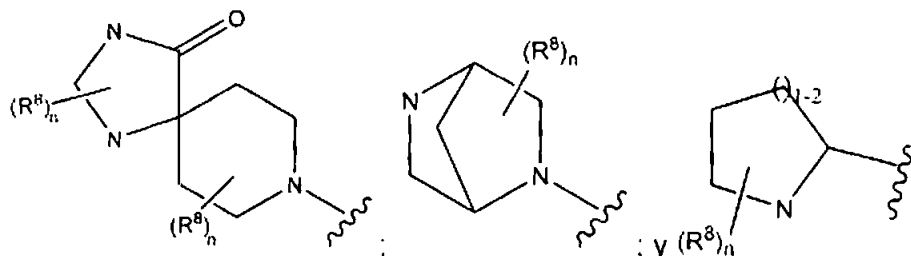
(1) cuando R^2 es alquilo, carboxilo, fenilo o cicloalquilo, entonces R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-NR^5R^{6a}$; $-C(O)N(R^5R^6)$; alquinilo, arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;



donde cada una de los alquinilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , está no sustituido o independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en $-CN$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$;

(2) cuando R^2 es halo, entonces R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-C(O)N(R^5R^6)$; cicloalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo;

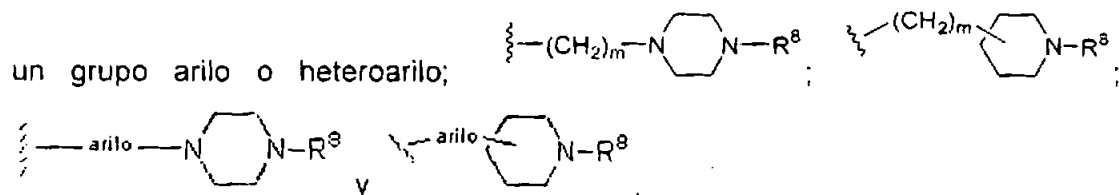




donde cada uno de cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$; y

(3) cuando R^2 es NH_2 , R^3 no es metilo.

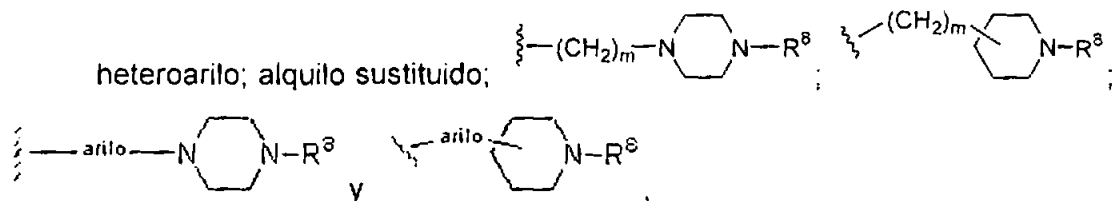
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alquilo; alquenilo; alquinilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; halo; haloalquilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; heteroarilalquilo; alquinilalquilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo; heteroarilo fusionado con



donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, y alquinilalquilo de R^2 puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo,

cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alquenilo; alquinilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; halo; haloalquilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; heteroarilalquilo; alquinilalquilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo; heteroarilo fusionado con un grupo arilo o

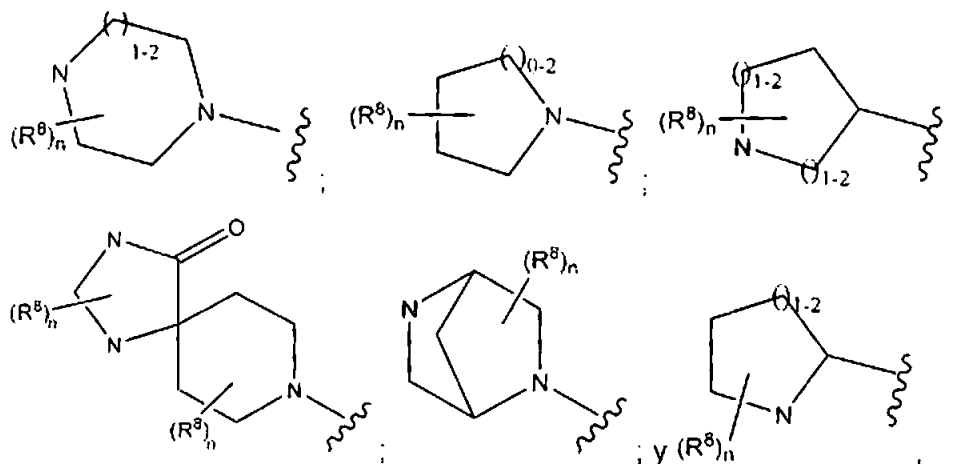


donde cada uno de los grupos alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, y alquinilalquilo de R^2 puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$ y que el alquilo sustituido esté independientemente sustituido con una o más de las porciones anteriores.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en halo; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; arilalquinilo; heteroarilo; donde cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquinilo, y

heteroarilo de R^2 puede estar no sustituido u opcionalmente independientemente sustituido con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo sea portador de una porción $-\text{OR}^5$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual cuando R^2 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, indanilo, 1,2-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1,2-benzopiranilo o tetralinilo, entonces R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$ con la condición de que R^5 y R^{6a} no sean alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo sustituido;



donde cada uno de arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilo sustituido y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , CN , $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$,

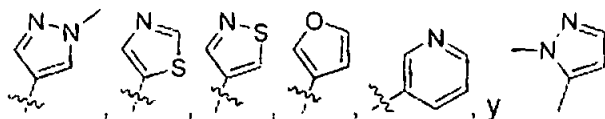
$-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo es portador de una porción $-\text{OR}^5$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es arilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo.

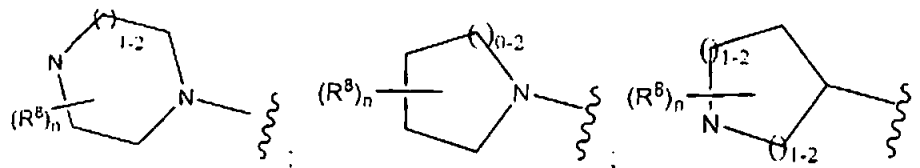
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es heteroarilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo.

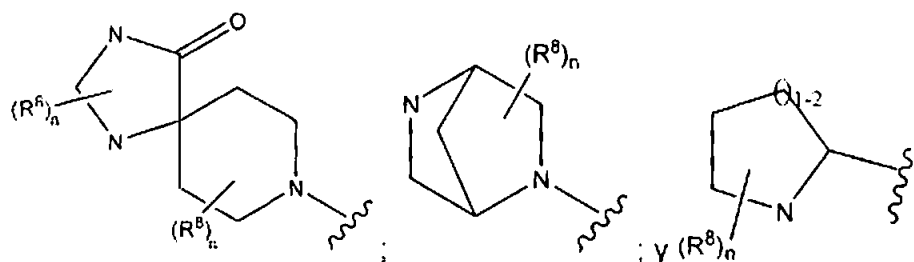
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 está seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en



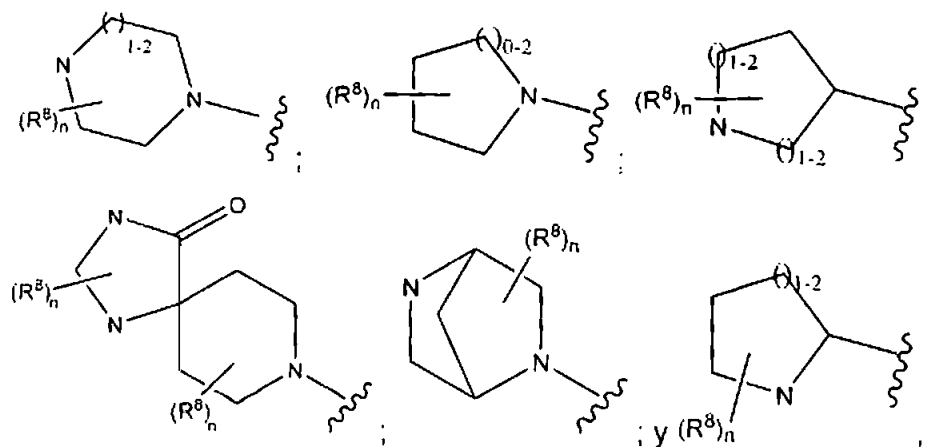
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^3 está seleccionado del grupo que consiste en H, $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{OR}^{6b}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alquinilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;





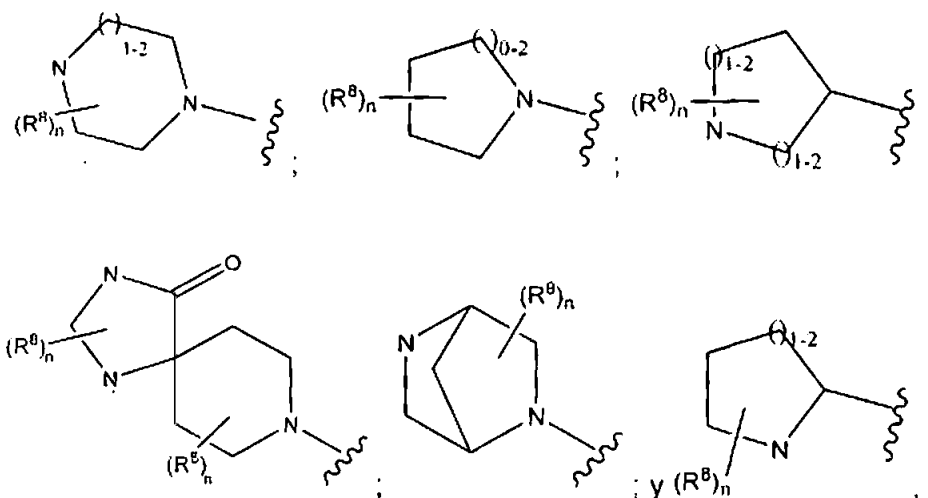
donde cada uno de alquínilo; cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo es portador de una porción $-\text{OR}^5$.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{OR}^{6b}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alquínilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo sustituido;



donde cada uno de alquínilo; cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo es portador de una porción $-\text{OR}^5$, y donde el alquilo sustituido está sustituido con una o más de las porciones anteriores.

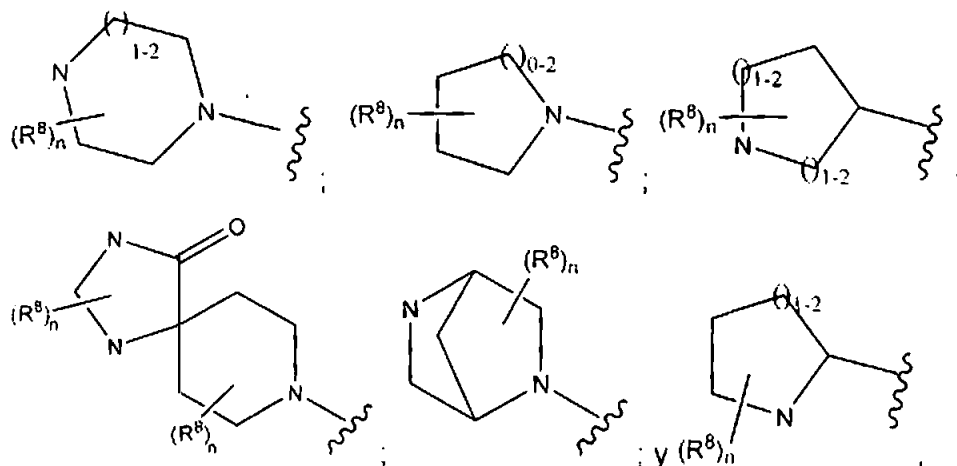
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$; $-\text{OR}^{6b}$; $-\text{SR}^6$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;



donde cada uno de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 pueden estar no sustituidos u opcionalmente independientemente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente

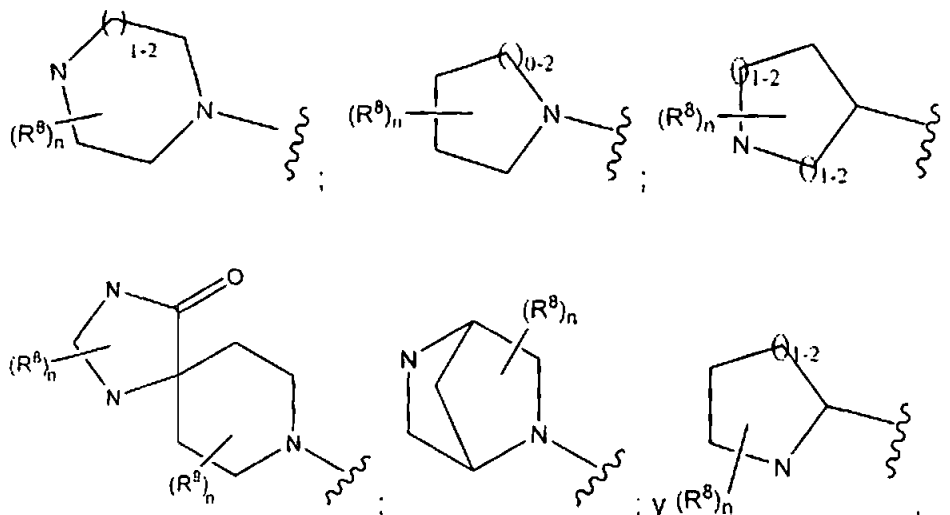
seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclilo es portador de una porción $-\text{OR}^5$.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$; alquilo; alquinilo; cicloalquilo; arilo; arilalquilo; heterociclilo; heterociclilalquilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo sustituido;



donde cada uno de cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilo sustituido y las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , está independientemente sustituido con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^5\text{R}^{11})_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ y $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$.

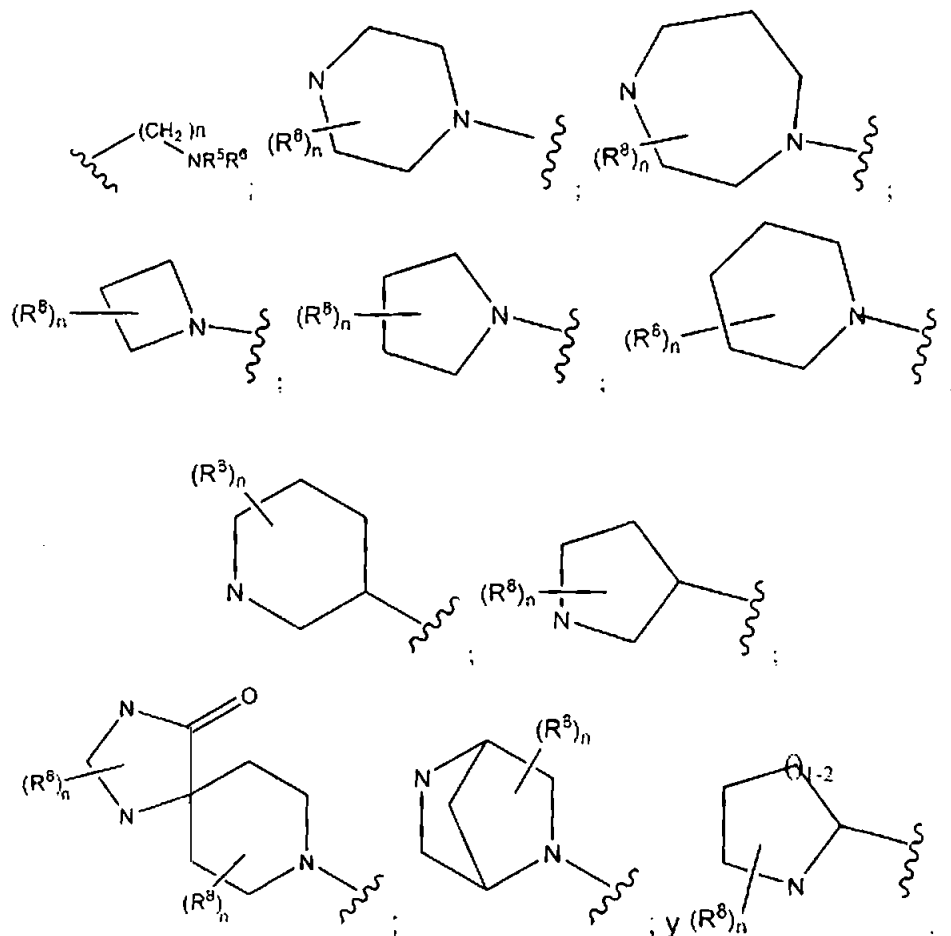
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{NR}^5\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$;



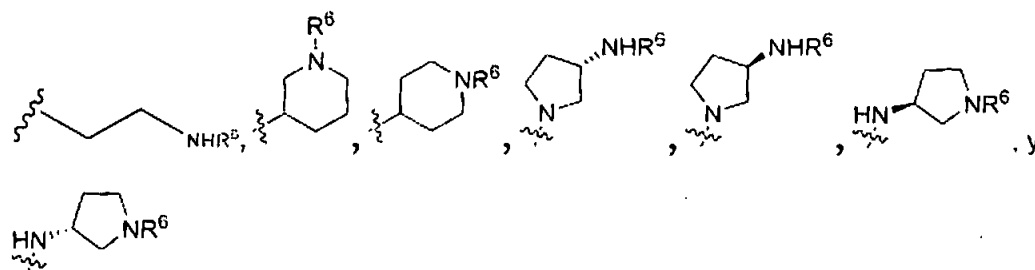
donde cada una de las porciones heterocíclicas cuyas estructuras se muestran inmediatamente en lo que antecede para R^3 , puede estar no sustituida u opcionalmente independientemente sustituida con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , CN , $-OCF_3$, $-(CR^{11}R^{11})_pOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^5R^{11})_pNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo heterocíclico sea portador de una porción $-OR^5$.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 es $-NR^5R^{6a}$, con la condición de que R^5 es arilo y R^{6a} esté seleccionado del grupo que consiste en alqueno, arilo, arilalquilo, arilalqueno, heterocíclico, heterocíclicolalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocíclico, heterocíclicolalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocíclicolalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-C(R^5R^{11})_pR^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^5R^{11})_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^3 está seleccionado del grupo que consiste en

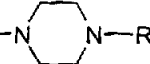


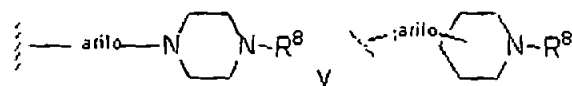
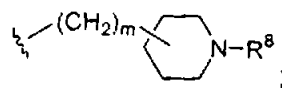
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^3 está seleccionado del grupo que consiste en



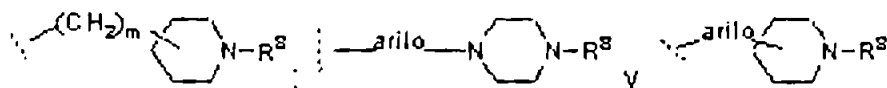
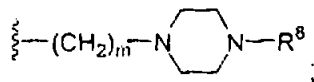
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^4 está seleccionado del grupo que consiste en $-CF_3$; $-CN$; $-NR^5 R^{10a}$; $-(CR^5 R^{11})_p C(O_2)R^6$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-S(O_2)R^7$; $-C(O)-N(R^5 R^{10})$; $-S(O_2)NR^5 R^{10}$; $-C(O)-N(R^5 R^{10})$; -

$N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; heterociclilo; heterociclilalquilo; arilo; arilo fusionado con un grupo arilo o heteroarilo; heteroarilo fusionado con un

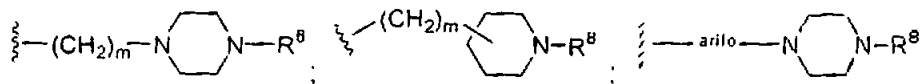
grupo arilo o heteroarilo; alquilo sustituido; $\xi-(CH_2)_m-N$  $-R^8$;



19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^4 está seleccionado del grupo que consiste en $-CF_3$; $-NR^5R^{6a}$; $-OR^{6b}$; $-SR^6$; $-S(O_2)R^7$; $-S(O_2)NR^5R^{10}$; $-N(R^5)S(O_2)R^7$; $-N(R^5)C(O)R^7$; $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$; heterociclilo; heterociclilalquilo; arilo; arilo fusionado; heteroarilo; heteroarilo fusionado;



20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^4 está seleccionado del grupo que consiste en $-(CR^5R^{11})_pC(O_2)R^6$; $-(CR^5R^{11})_pC(O)NR^5R^{10}$; hidroxialquilo; $-C(O)-N(R^5R^{10})$; arilo;



y

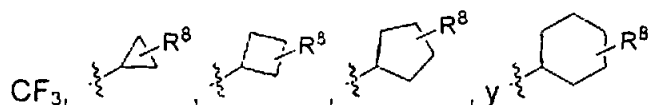


donde uno o más de los arilos y/o uno o más de los grupos heteroarilo de R^4 pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos con una o más porciones que pueden ser iguales o diferentes, donde cada porción está independientemente seleccionada del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, NR^5R^6 , $-C(O)NR^5R^6$, CF_3 , alquilo, arilo y OCF_3 .

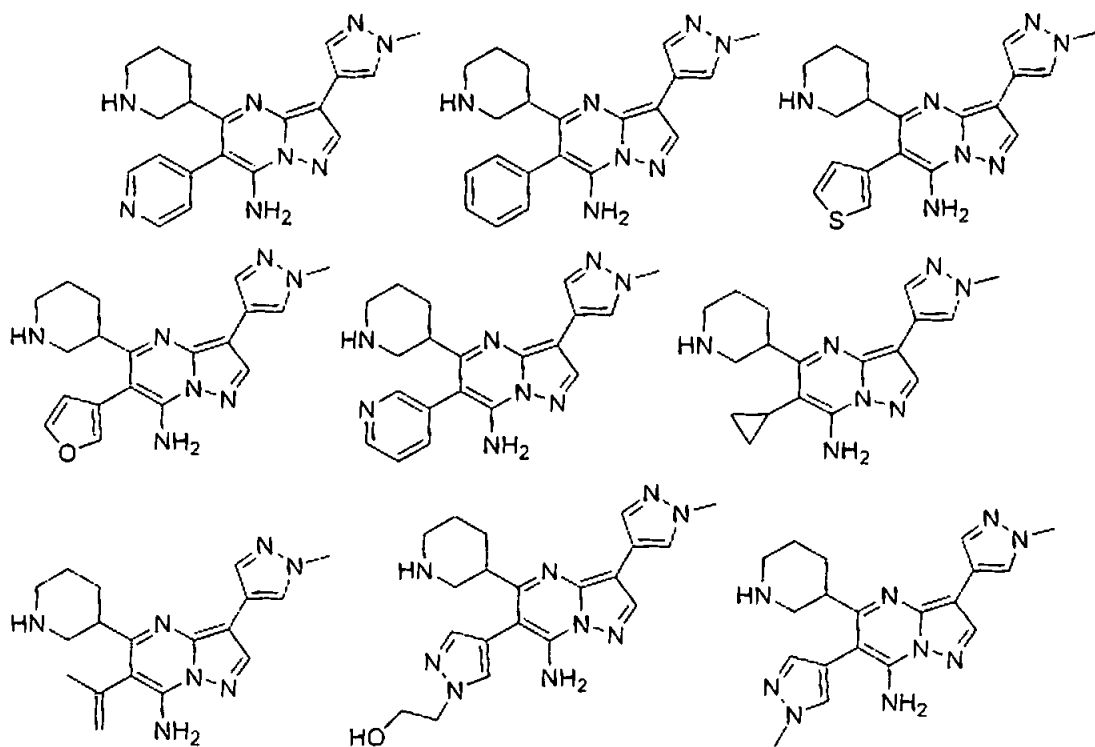
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^4 es arilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo.

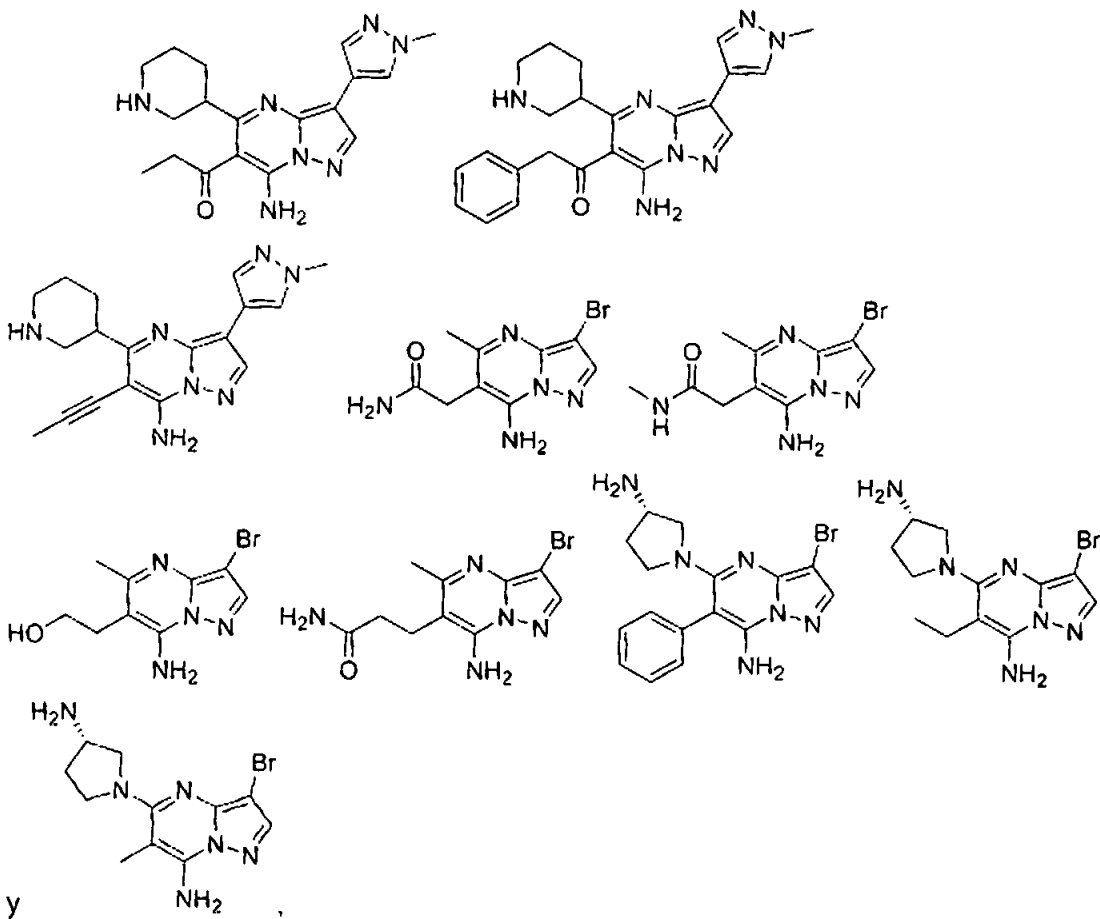
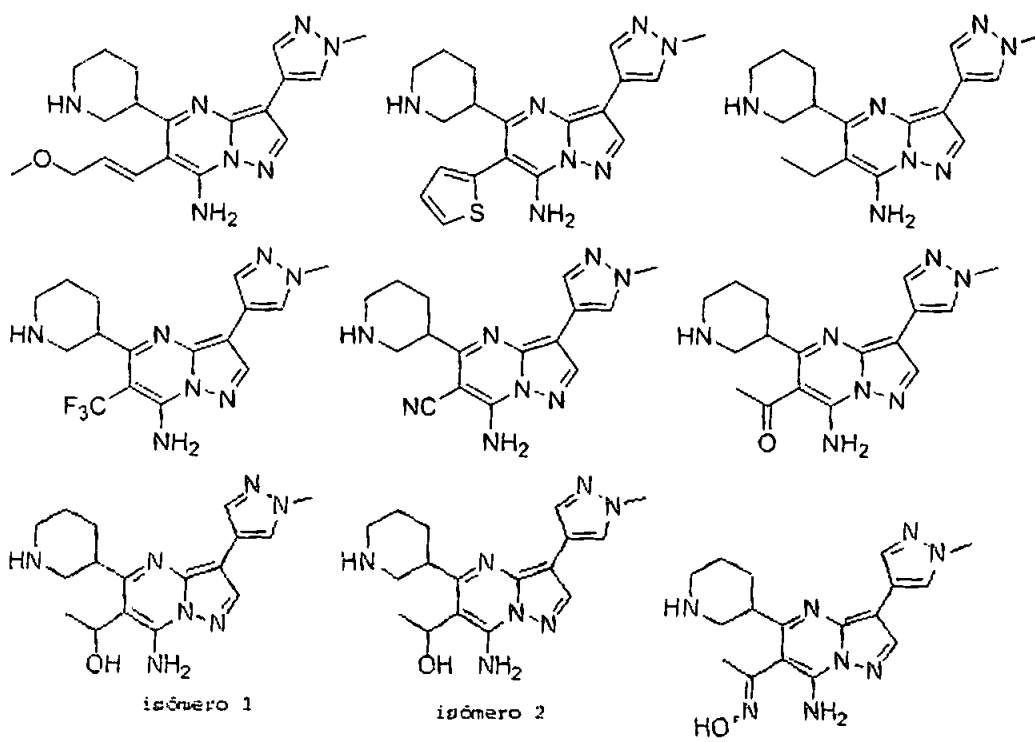
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^4 es heteroarilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^4 está seleccionado del grupo que consiste en



24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:





o una sal, solvato, éster o profármaco de éstos, farmacéuticamente aceptables.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptables en forma purificada.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptables en forma aislada.

27. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable, en combinación con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende además uno o más agentes anti-cáncer diferentes del compuesto de la reivindicación 1.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, donde el uno o más agentes anti-cáncer están seleccionados del grupo que consiste en un agente citostático, cisplatina, doxorrubicina, taxotero, taxol, etoposida, CPT-11, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluoruracilo, metotrexato, 5FU, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxan, gemcitabina, Uracilo mostaza, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucilo, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilenetiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Streptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Teniposida 17 α -Ethinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina,

Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, CPT-11, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, Herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Profimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campat, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, y MDL-101,731.

30. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto, para la manufactura de un medicamento para inhibir una o más quinasas dependientes de ciclina.

31. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediante la inhibición de una quinasa que depende de ciclina.

32. El uso de una combinación de (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal solvato éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto, y (ii) un agente anti-cáncer diferente del compuesto de la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento para tratar una o más enfermedades mediante la inhibición de una quinasa que depende de ciclina.

33. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30, 31 o 32, donde la quinasa que depende de ciclina es CDK1.

34. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30, 31 o 32, donde la quinasa que depende de ciclina es CDK2.

35. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 o 32, donde la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en:

cáncer de vesícula, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cabeza y cuello, esófago, de vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel que incluye carcinoma de células escamosas;

leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma de manto celular, mieloma y linfoma de Burkett;

leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

fibrosarcoma, rabdomiosarcoma;

astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;

melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

36. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30, 31 o 32, que comprende además terapia de radiación.

37. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, donde el agente anti-cáncer está seleccionado del grupo que consiste en un agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotero, taxol, etoposida, CPT-11, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluoruracilo, metotrexato, 5FU, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxan, gemcitabina, Uracil mostaza, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucilo, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietileno fosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Streptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN™, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Teniposida 17 α -Ethinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianisena, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, CPT-11, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina,

Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, Herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Profimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campat, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, y MDL-101,731.

38. El uso de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para inhibir una o más de las quinasas Checkpoint en un paciente.

39. El uso de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, o enlentecimiento del progreso de una enfermedad, mediante la inhibición de una quinasa Checkpoint en un paciente.

40. El uso de una combinación de (i) de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptables y (ii) un agente anti-cáncer, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediante la inhibición de una quinasa Checkpoint.

41. El uso de la reivindicación 40, donde el agente anti-cáncer está seleccionado del grupo que consiste en un agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotero, taxol, etoposida, CPT-11, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluoruracilo, metotrexato, 5FU, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxan, gemcitabina, Uracilo mostaza, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucilo, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Streptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN™, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina,

Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Teniposida 17 α -Ethinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, CPT-11, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafino, Hexametilmelamina, Avastina, Herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Profimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campat, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacicabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, y MDL-101,731.

42. El uso de una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable, y (ii) un portador farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o enlentecimiento del progreso de una enfermedad mediante la inhibición de una quinasa Checkpoint en un paciente.

43. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38, 39, 40 o 42, donde la quinasa Checkpoint es Chk1.

44. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38, 39, 40 o 42, donde la quinasa Checkpoint es Chk2.

45. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para inhibir una o más tirosin quinasas en un paciente.

46. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o enlentecimiento del progreso de una enfermedad mediante la inhibición de una tirosin quinasa en un paciente.

47. El uso de una combinación de (i) por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptables y (ii) un agente anti-cáncer para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediante la inhibición de una tirosin quinasa.

48. El uso de una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable y (ii) un portador farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o enlentecimiento del avance de una enfermedad mediante la inhibición de una tirosin quinasa en un paciente.

49. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45, 46, 47 o 48, donde la tirosin quinasa está seleccionada del grupo que consiste en VEGF-R2, EGFR, HER2, SRC, JAK y TEK.

50. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45, 46, 47 o 48, donde la tirosin quinasa es VEGF-R2.

51. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45, 46, 47 o 48, donde la tirosin quinasa es EGFR.

52. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptables para la manufactura de un medicamento para inhibir una o más quinasas Pim-1 en un paciente.

53. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o el enlentecimiento del progreso de una enfermedad mediante la inhibición de una quinasa Pim-1 en un paciente.

54. El uso de una combinación de (i) por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable y (ii) un agente anti-cáncer, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediante la inhibición de una quinasa Pim-1.

55. El uso de una composición farmacéutica que comprende (i) por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable y (ii) un portador farmacéuticamente

aceptable para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o enlentecimiento del progreso de una enfermedad mediante la inhibición de una quinasa Pim-1 en un paciente.

56. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un medicamento para tratar un cáncer.

57. El uso de la reivindicación 56, donde dicho cáncer está seleccionado del grupo que consiste en: cáncer de vesícula, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma pulmonar amicrocítico, de cabeza y cuello, de esófago, de vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel incluyendo carcinoma de células escamosas;

leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma de manto celular, mieloma y linfoma de Burkett;

leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma;

de cabeza y cuello, linfoma de manto celular, mieloma;

astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;

melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

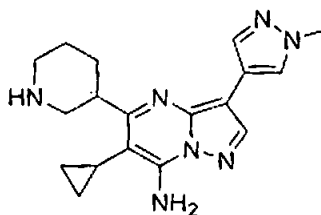
58. El uso de una combinación de (i) por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal solvato éster o profármaco de éste, farmacéuticamente aceptable y (ii) un agente anti-cáncer para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un cáncer.

59. El uso de la reivindicación 58, que comprende además el uso de terapia de radiación.

60. El uso de la reivindicación 58, donde dicho agente anti-cáncer está seleccionado del grupo que consiste en un agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotero, taxol, etoposida, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluoruracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662,

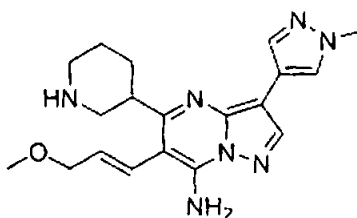
Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxan, gemcitabina, Uracilo mostaza, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucilo, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Streptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Teniposida 17 α -Ethinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbena, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, Herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Profimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campat, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacicabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, y MDL-101,731.

61. Un compuesto de la fórmula:



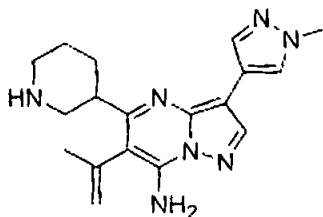
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

62. Un compuesto de la fórmula:



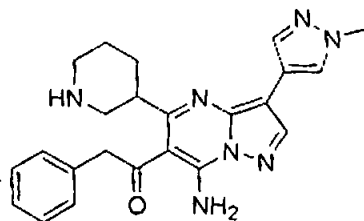
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

63. Un compuesto de la fórmula:



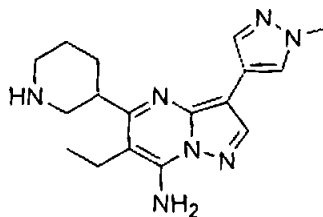
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

64. Un compuesto de la fórmula:



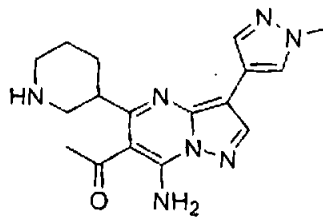
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

65. Un compuesto de la fórmula:



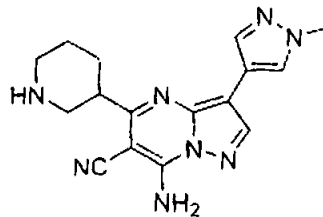
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

66. Un compuesto de la fórmula:



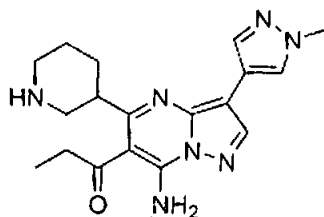
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

67. Un compuesto de la fórmula:



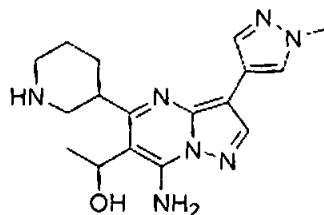
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

68. Un compuesto de la fórmula:



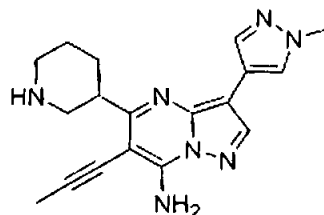
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

69. Un compuesto de la fórmula:



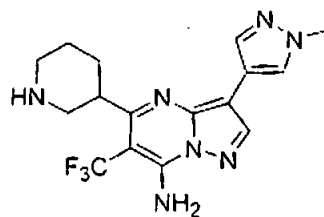
o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

70. Un compuesto de la fórmula:



o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

71. Un compuesto de la fórmula:



o una sal solvato éster o profármaco de éste farmacéuticamente aceptable.

72. Un compuesto de la reivindicación 1 en forma aislada y purificada.

p.p.de: SCHERING CORPORATION

29
962

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En sus muchas realizaciones, la presente invención provee una nueva clase de compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina amino-sustituidos como inhibidores de las proteínas y/o quinasas checkpoint, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más de dichos compuestos, métodos para la preparación de las formulaciones farmacéuticas que incluyen uno o más de dichos compuestos, y métodos de tratamiento prevención, inhibición o mejoramiento de una o más enfermedades asociadas con las proteínas o checkpoint quinasas usando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P35/00 A61P25/00 A61P19/00 A61P9/00		
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, 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 2005/070431 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BOLD GUIDO [CH]; FLOERSHE) 4 August 2005 (2005-08-04) the whole document	1-72
X	EP 1 334 973 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA [JP]) 13 August 2003 (2003-08-13) claims	1-72
X	WO 98/54093 A (MERCK & CO INC [US]; BILODEAU MARK T [US]; HUNGATE RANDALL W [US]; KEN) 3 December 1998 (1998-12-03) cited in the application claims 1,4-25	1-72
-/--		
☒ 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) *C* 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 8 January 2007		Date of mailing of the international search report 22/01/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 346-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-5016		Authorized officer Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039136

298
298

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2001; 2004, XP002413451 chemical library compounds: CAS RN 685107-97-5; 528887-79-8; 338394-46-0 abstract -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/039136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005070431 A	04-08-2005	AR 049769 A1	06-09-2006
		AU 2005205915 A1	04-08-2005
		CA 2552885 A1	04-08-2005
		EP 1708710 A1	11-10-2006
EP 1334973 A	13-08-2003	AU 1522302 A	27-05-2002
		CA 2429067 A1	23-05-2002
		CN 1474818 A	11-02-2004
		WO 0240485 A1	23-05-2002
		US 2004043998 A1	04-03-2004
WO 9854093 A	03-12-1998	AU 734009 B2	31-05-2001
		AU 7594498 A	30-12-1998
		CA 2291709 A1	03-12-1998
		EP 0984692 A1	15-03-2000
		JP 2002501532 T	15-01-2002

299
652



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT I

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente. [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [X]
- ◆ Descripción de la invención. [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes. [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

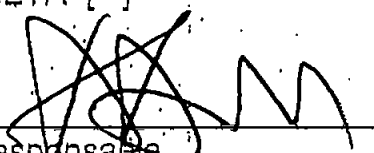
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado. []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado. []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 08-034058-00000-0000

Fecha: 2008-04-04 16:26:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y DISEÑO Ene. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 299

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@slc.gov.co

www.slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

39

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	8 34058
	Solicitud internacional	PCT/US2006/039136
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

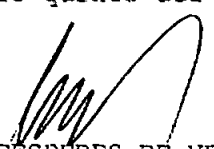
6264

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 MAYO 2008
adpall