CSA220860

Organización y Digitalización CSA Ltda

Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

08-124716

TITULO: COMPUESTOS DE PIRROLO -PIRIMIDINA Y SUS USOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG y ASTEX THERAPEUTICS LTD.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza; y 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cmbridge, CB4 OQA Gran Bretaña

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 24 Noviembre de 2008

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-124716- -00000-0000
Fecha: 2008-11-24 15:52:14 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 502

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2008/000194**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **NOVARTIS AG y ASTEX THERAPEUTICS LTD**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel y 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 OQA, GB
Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Británica
Lugar de Constitución: Suiza y Gran Bretaña
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **1)** Christopher Thomas BRAIN; **2)** Gebhard THOMA; **3)** Moo Je SUNG,
Dirección: **1)** 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 E.U.A.; **2)** Talweg 32, 79540 Lörrach Alemania; **3)** 24 Chester Road, Belmont, MA 02478 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: **1)** Británico **2)** Alemán **3)** Coreano

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/069595 Fecha Mayo 24, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/140222 Fecha Diciembre 6, 2007

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE PIRROLO-PIRIMIDINA Y SUS USOS**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/519, A61K 31/52, A61K 31/522, A61P 1/00, A61P 3/10, A61P 9/00, A61P 11/06, A61P 15/00, A61P 17/06, A61P 17/00, A61P 19/02, A61P 25/28, A61P 35/00, A61P 35/02, A61P 37/06, C07D 487/04

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 26, 2006	60/808,605

(9) **Comprobante de pago No.** 08-88,101 **Fecha** Noviembre 10 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 Exp. No. 07-026397
	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.
X	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
X	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

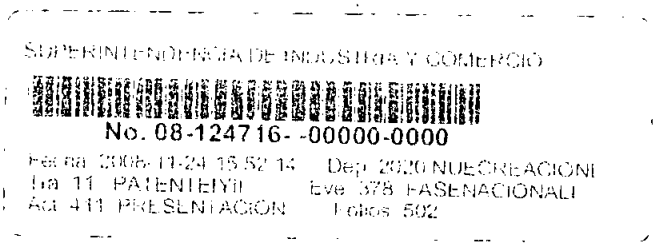
(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,101
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81247003	07/11/2008	4,926,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 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 DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Ofi
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 199

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Ofici
JORGE E. SIERRA
Licencia RT6

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Ofi
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Mel

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** 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, recourses, 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.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** 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, recursos, 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:

Arthur Canonica

Pascal Thrub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, 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 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....

Certified 31. AUG. 2005

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. .....
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY BASLE-CITY

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 December 2007 (06.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/140222 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/519 (2006.01)	*A61P 17/06* (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)	*A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)	*A61P 19/02* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	*A61P 25/28* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 35/02* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	*A61P 37/06* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)	*C07D 487/04* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/069595

(22) International Filing Date: 24 May 2007 (24.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/808,605 26 May 2006 (26.05.2006) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). **ASTEX THERAPEUTICS LTD** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 OQA (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BRAIN, Christopher Thomas** [GB/US]; Novartis Institues for BioMedical Research Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **THOMA, Gebhard** [DE/DE]; Talweg 32, 79540 Lörrach (DE). **SUNG, Moo Je** [KR/US]; 24 Chester Road, Belmont, MA 02478 (US).

(74) Agent: **MCNALLY, Lydia T.**; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SL, 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, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(88) Date of publication of the international search report:
7 August 2008

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR USES

(57) Abstract: The present application describes organic compounds that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of diseases, particularly pyrrolopyrimidine compounds and derivatives are described which inhibit protein kinases. The organic compounds are useful in treating proliferative disease.

WO 2007/140222 A3

PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR USES

Background

The search for new therapeutic agents has been greatly aided in recent years by a better understanding of the structure of enzymes and other biomolecules associated with diseases. One important class of enzymes that has been the subject of extensive study is protein kinases.

Protein kinases constitute a large family of structurally related enzymes that are responsible for the control of a variety of signal transduction processes within the cell. (Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Protein kinases are thought to have evolved from a common ancestral gene due to the conservation of their structure and catalytic function. Almost all kinases contain a similar 250-300 amino acid catalytic domain. The kinases may be categorized into families by the substrates they phosphorylate (*e.g.*, protein-tyrosine, protein-serine/threonine, lipids, *etc.*). Sequence motifs have been identified that generally correspond to each of these kinase families (See, for example, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

In general, protein kinases mediate intracellular signaling by affecting a phosphoryl transfer from a nucleoside triphosphate to a protein acceptor that is involved in a signaling pathway. These phosphorylation events act as molecular on/off switches that can modulate or regulate the target protein biological function. These phosphorylation events are ultimately triggered in response to a variety of extracellular and other stimuli. Examples of such stimuli include environmental and chemical stress signals (*e.g.*, osmotic shock, heat shock, ultraviolet radiation, bacterial endotoxin, and H_2O_2), cytokines (*e.g.*, interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor-α (TNF-α)), and growth factors (*e.g.*, granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF), and fibroblast growth factor (FGF)). An extracellular stimulus may affect one or more cellular responses related to cell growth, migration, differentiation, secretion of hormones, activation of transcription factors, muscle contraction, glucose metabolism, control of protein synthesis, and regulation of the cell cycle.

Many diseases are associated with abnormal cellular responses triggered by protein kinase-mediated events as described above. These diseases include, but are not limited to, autoimmune diseases, inflammatory diseases, bone diseases, metabolic diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, allergies and asthma, Alzheimer's disease, and hormone-related diseases. Accordingly, there has been a substantial

effort in medicinal chemistry to find protein kinase inhibitors that are effective as therapeutic agents.

The Janus kinases (JAK) are a family of tyrosine kinases consisting of JAK1, JAK2, JAK3 and TYK2. The JAKs play a critical role in cytokine signaling. The down-stream substrates of the JAK family of kinases include the signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins. JAK/STAT signaling has been implicated in the mediation of many abnormal immune responses such as allergies, asthma, autoimmune diseases such as transplant rejection, rheumatoid arthritis, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis as well as in solid and hematologic malignancies such as leukemias and lymphomas. The pharmaceutical intervention in the JAK/STAT pathway has been reviewed [Frank Mol. Med. 5: 432-456 (1999) & Seidel, et al, Oncogene 19: 2645-2656 (2000)].

JAK1, JAK2, and TYK2 are ubiquitously expressed, while JAK3 is predominantly expressed in hematopoietic cells. JAK3 binds exclusively to the common cytokine receptor gamma chain (γ_c) and is activated by IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, and IL-15.. The proliferation and survival of murine mast cells induced by IL-4 and IL-9 have, in fact, been shown to be dependent on JAK3- and 65_c-signaling [Suzuki et al, Blood 96: 2172-2180 (2000)].

Cross-linking of the high-affinity immunoglobulin (Ig) E receptors of sensitized mast cells leads to a release of proinflammatory mediators, including a number of vasoactive cytokines resulting in acute allergic, or immediate (type I) hypersensitivity reactions [Gordon et al, Nature 346: 274-276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328: 257-265 (1993)]. A crucial role for JAK3 in IgE receptor-mediated mast cell responses in vitro and in vivo has been established [Malaviya, et al, Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 807-813 (1999)]. In addition, the prevention of type I hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, mediated by mast cell-activation through inhibition of JAK3 has also been reported [Malaviya et al, J. Biol. Chem. 274:27028-27038 (1999)].

The JAK family of tyrosine kinases have also been shown to play a role in immunosuppression and allograft acceptance [Kirken, Transpl. Proc. 33: 3268-3270 (2001)], rheumatoid arthritis [Muller-Ladner, et al., J. Immunol. 164: 3894-3901 (2000)], Familial amyotrophic lateral sclerosis [Trieu, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 267: 22-25 (2000)], and leukemia [Sudbeck, et al., Clin. Cancer Res. 5: 1569-1582 (1999)].

Initiation, progression, and completion of the mammalian cell cycle are regulated by various cyclin-dependent kinase (CDK) complexes, which are critical for cell growth. These complexes comprise at least a catalytic (the CDK itself) and a regulatory (cyclin) subunit. Some of the more important complexes for cell cycle regulation include cyclin A (CDK1-also

known as cdc2, and CDK2), cyclin B1-B3 (CDK1) and cyclin D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), cyclin E (CDK2). Each of these complexes is involved in a particular phase of the cell cycle. Not all members of the CDK family are involved exclusively in cell cycle control, however. Thus CDKs 7, 8, and 9 are implicated in the regulation of transcription, and CDK5 plays a role in neuronal and secretory cell function.

The activity of CDKs is regulated post-translationally, by transitory associations with other proteins, and by alterations of their intracellular localization. Tumor development is closely associated with genetic alteration and deregulation of CDKs and their regulators, suggesting that inhibitors of CDKs may be useful anti-cancer therapeutics. Indeed, early results suggest that transformed and normal cells differ in their requirement for, *e.g.*, cyclin A/CDK2 and that it may be possible to develop novel antineoplastic agents devoid of the general host toxicity observed with conventional cytotoxic and cytostatic drugs. While inhibition of cell cycle-related CDKs is clearly relevant in, *e.g.*, oncology applications, this may not be the case for the inhibition of RNA polymerase-regulating CDKs. On the other hand, inhibition of CDK9/cyclin T function was recently linked to prevention of HIV replication and the discovery of new CDK biology thus continues to open up new therapeutic indications for CDK inhibitors (Sausville, E. A. Trends Molec. Med. 2002, 8, S32-S37).

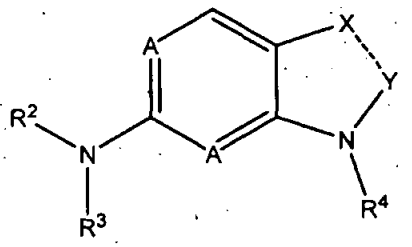
The function of CDKs is to phosphorylate and thus activate or deactivate certain proteins, including e.g. retinoblastoma proteins, lamins, histone H1, and components of the mitotic spindle. The catalytic step mediated by CDKs involves a phospho-transfer reaction from ATP to the macromolecular enzyme substrate. Several groups of compounds (reviewed in e.g. Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634) have been found to possess anti-proliferative properties by virtue of CDK-specific ATP antagonism.

Thus, there is a continued need to find new therapeutic agents to treat human diseases. Accordingly, there is a great need to develop inhibitors of protein kinases, such as Jak1, Jak2 and Jak3, as well as CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9.

Summary of the Invention

There remains a need for new treatments and therapies for protein kinase-associated disorders. There is also a need for compounds useful in the treatment or prevention or amelioration of one or more symptoms of cancer, transplant rejections, and autoimmune diseases. Furthermore, there is a need for methods for modulating the activity of protein kinases, such as Jak1, Jak2 and Jak3, as well as CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9, using the compounds provided herein. In one aspect, the invention

provides a compound of Formula I:



I.

In one aspect of the invention, the protein kinase is a protein tyrosine kinase. In one embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRafl, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFRI, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- lR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'eII t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, and Zap70. In another embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9. In yet another embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of Jak1, Jak2 and Jak3. In still another embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of Jak3 and CDK4.

In another aspect of the invention, the protein kinase is in a cell culture. In still another aspect, the protein kinase is in a mammal.

In another aspect, the invention provides a method of treating a protein kinase-associated disorder, wherein the method includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the Formula I, such that the protein kinase-associated disorder is treated. In one embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, Jak1, Jak2 and Jak3. In a particular embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of Jak3 and CDK4.

In another embodiment, the protein kinase-associated disorder is selected from the group consisting of blood vessel proliferative disorders, fibrotic disorders, mesangial cell proliferative disorders, metabolic disorders, allergies, asthma, thrombosis, nervous system diseases and cancer.

In another embodiment, the protein kinase-associated disorder is cancer. In yet another embodiment, the cancer is selected from the group consisting of breast, stomach,

ovary, colon, lung, brain, larynx, lymphatic system, genitourinary tract (including bladder and prostate), ovarian, gastric, bone, and pancreatic cancer.

In another embodiment, the protein kinase-associated disorder is selected from the group consisting of organ transplant rejection, xeno transplantation, lupus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, Type 1 diabetes and complications from diabetes, cancer, asthma, atopic dermatitis, autoimmune thyroid disorders, ulcerative colitis, Crohn's disease, Alzheimer's disease and leukemia.

In still another embodiment, the disease is selected from an immune response, an autoimmune disease, a neurodegenerative disease, or a solid or hematologic malignancy. In yet another embodiment, the disease is selected from an allergic or type I hypersensitivity reaction, asthma, graft versus host disease, rheumatoid arthritis, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, Familial amyotrophic lateral sclerosis, leukemia, or lymphoma

In another aspect, the invention provides a method of treating an autoimmune disease, wherein the treatment includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the Formula I, such that the autoimmune disease is treated. In one embodiment, the autoimmune disease is selected from the group consisting of autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neonatal thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenia purpura, autoimmunocytopenia, hemolytic anemia, antiphospholipid syndrome, dermatitis, allergic encephalomyelitis, myocarditis, relapsing polychondritis, rheumatic heart disease, glomerulonephritis, multiple sclerosis, neuritis, uveitis ophthalmia, polyendocrinopathies, purpura, Reiter's Disease, Stiff-Man Syndrome, autoimmune pulmonary inflammation, autism, Guillain-Barre Syndrome, insulin dependent diabetes mellitis, autoimmune inflammatory eye, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, systemic lupus erhythematosus, Goodpasture's syndrome, Pemphigus, Receptor autoimmunities, autoinununе hemolytic anemia, autoimmune thrombocytopenic purpura, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, polymyositis/dermatomyositis, pernicious anemia, idiopathic Addison's disease, infertility, glomerulonephritis, bullous pemphigoid, Sjogren's syndrome, diabetes millitus, adrenergic drug resistance, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, vitiligo, vasculitis, post-MI, cardiotomy syndrome, urticaria, atopic dermatitis, asthma, inflammatory myopathies, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis and T-cell mediated hypersensitivity diseases.

In another aspect, the invention provides a method of treating transplant rejection, wherein the treatment includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the Formula I such that the transplant rejection is

treated. In one embodiment, the transplant rejection is selected from the group consisting of graft versus host disease, rejection related to xeno transplantation, rejection related to organ transplant, rejection related to acute transplant, heterograft or homograft rejection and ischemic or reperfusion injury incurred during organ transplantation.

In another aspect, the invention provides a method of treating cancer, wherein the method includes administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the Formula I such that the cancer disease or disorder is treated. In one embodiment, the cancer is selected from the group consisting of bladder, head and neck, breast, stomach, ovary, colon, lung, brain, larynx, lymphatic system, genitourinary tract, gastrointestinal, ovarian, prostate, gastric, bone, small-cell lung, glioma, colorectal and pancreatic cancer.

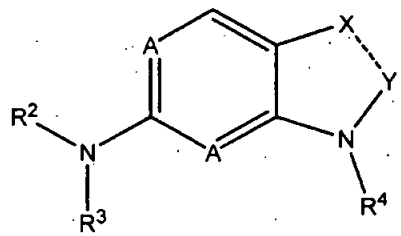
In another aspect of the invention, the Formula I or salt thereof is administered, simultaneously or sequentially, with an antiinflammatory, antiproliferative, chemotherapeutic agent, immunosuppressant, anti-cancer, cytotoxic agent or kinase inhibitor other than a compound of the Formula I or salt thereof. In one embodiment, the compound of the Formula I or salt thereof is administered, simultaneously or sequentially, with one or more of a PTK inhibitor, cyclosporin A, CTLA4-Ig, antibodies selected from anti-ICAM-3, anti-IL-2 receptor, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, and monoclonal antibody OKT3, agents blocking the interaction between CD40 and gp39, fusion proteins constructed from CD40 and gp39, inhibitors of NF-kappa B function, non-steroidal antiinflammatory drugs, steroids, gold compounds, antiproliferative agents, FK506, mycophenolate mofetil, cytotoxic drugs, TNF-α inhibitors, anti-TNF antibodies or soluble TNF receptor, rapamycin, leflunimide, cyclooxygenase-2 inhibitors, paclitaxel, cisplatin, carboplatin, doxorubicin, carminomycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexate, methopterin, mitomycin C, ecteinascidin 743, porfiromycin, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine, gemcitabine, cytosine arabinoside, podophyllotoxin, etoposide, etoposide phosphate, teniposide, melphalan, vinblastine, vincristine, leurosidine, epothilone, vindesine, leurosine, or derivatives thereof.

In another aspect, the invention provides a packaged protein kinase-associated disorder treatment, wherein the treatment includes a protein kinase-modulating compound of the Formula I, packaged with instructions for using an effective amount of the protein kinase-modulating compound to treat a protein kinase-associated disorder.

Detailed Description of the Invention

This invention is directed to compounds, *e.g.*, pyrrolopyrimidine compounds, and intermediates thereto, as well as pharmaceutical compositions containing the compounds for use in treatment of protein kinase-associated disorders. This invention is also directed to the compounds of the invention or compositions thereof as modulators of Jak1, Jak2 and Jak3, as well as CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9. The present invention is also directed to methods of combination therapy for inhibiting protein kinase activity in cells, or for treating, preventing or ameliorating of one or more symptoms of cancer, transplant rejections, and autoimmune diseases in patients using the compounds of the invention or pharmaceutical compositions, or kits thereof.

In one aspect, the invention provides compounds of the Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

the dashed line indicates a single or double bond;

A is N or CR^5, wherein R^5 is hydrogen or C_1-C_3-alkyl;

R^2 and R^3 are each, independently, selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted C_1-C_3-alkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl and substituted heteroaryl;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_8-alkyl, substituted C_1-C_8-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

when the bond between X and Y is a single bond, X is CR^6R^7, NR^8 or C=O, and Y is CR^9R^{10} or C=O;

when the bond between X and Y is a double bond, X is N or CR^{11}, and Y is CR^{12};

wherein R^6 and R^7 are each, independently selected from the group consisting of aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, and substituted heterocyclyl;

R^8 is hydrogen, C_1-C_3-alkyl, and C_3-C_8-cycloalkyl;

R^9 and R^{10} are each, independently, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, or C_3-C_8-cycloalkyl;

R^{11} and R^{12} are each, independently, selected from the group consisting of halo, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_1-C_3-alkoxy, CN, C=NOH, $C=NOCH_3$, C(O)H, $C(O)C_1$-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted C_1-C_3-alkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl, substituted heteroaryl, $-BNR^{13}R^{14}$, $-BOR^{13}$, $-BC(O)R^{13}$, $-BC(O)OR^{13}$, $-BC(O)NR^{13}R^{14}$; wherein B is a bond, C_1-C_3-alkyl or branched C_1-C_3-alkyl; wherein R^{13} and R^{14} are each, independently, selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl, and substituted heteroaryl.

In one embodiment, R^4 is branched or linear C_1-C_5-alkyl, wherein the branched C_1-C_5-alkyl group may be interrupted by one or more heteroatoms, and/or substituted with one or more heteroatoms, halogens, C_3-C_8 cycloalkyl groups, substituted C_3-C_8 cycloalkyl groups, C_3-C_8 hetrocyclyl groups, aryl groups, heteroaryl groups, substituted aryl groups, or substituted heteroaryl groups.

In another embodiment, R^{12} is not hydrogen, R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_8-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_3-C_8-substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, and substituted heteroaryl.

In still another embodiment, R^{12} is not hydrogen, R^4 is branched or linear C_1-C_5-alkyl, wherein the branched C_1-C_5-alkyl group may be interrupted by one or more heteroatoms, and/or substituted with one or more heteroatoms, halogens, C_3-C_8 cycloalkyl groups, substituted C_3-C_8 cycloalkyl groups, C_3-C_8 hetrocyclyl groups, aryl groups, heteroaryl groups, substituted aryl groups, or substituted heteroaryl groups.

In yet another embodiment, A is N.

In another embodiment, R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, branched C_1-C_5-alkyl, branched C_1-C_5-alkyl substituted by phenyl and C_3-C_6-cycloalkyl.

In yet another embodiment, R^4 is $C(H)(CH_2CH_3)_2$, $C(H)(CH_2CH_3)Ph$, CH_2CH_3, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

In still another embodiment, the dashed line is a single bond, X is CH_2, $C(C_1$-C_3-alkyl$)_2$ or $N(C_1$-C_3-alkyl), and Y is C=O. In another embodiment, X is CH_2 or $C(CH_3)_2$ and Y is C=O. In yet another embodiment, the dashed line is a double bond, X is CH, N, C-$C(O)C_1$-C_3-alkyl or C-(C_1-C_3-alkyl), and Y is CH, C-CHO, C-C_1-C_3-alkyl, C-C_1-C_3-alkoxy, C-$C(O)C_1$-C_3-alkyl, C-C=NOH or C-$C=NOCH_3$,.

In another embodiment, R^2 is H.

In yet another embodiment, R^3 is an aryl group, which is further independently substituted one or more times by halogen, C_1-C_4-alkoxy, R^{15}-amine, R^{15}-heterocycle, or R^{15}-heteroaryl, wherein R^{15} is a bond, C(O), N(H)C(O), $N(H)SO_2$, OC(O) or $(CH_2)_{1-4}$, wherein the $(CH_2)_{1-4}$ group may be interrupted by O, $N(CH_3)$ or N(H).

In still another embodiment, the aryl group is phenyl.

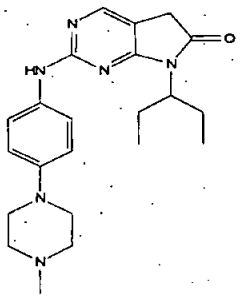
In another embodiment, the phenyl group is independently substituted one or more times with fluoro, methoxy, diethylamine, R^{15}-piperazinyl, R^{15}-morpholinyl, R^{15}-piperidinyl, R^{15}-triazolyl, R^{15}-phenyl, R^{15}-pyridinyl, R^{15}-piperazinyl, R^{15}-indazolyl, R^{15}-pyrrolidinyl or R^{15}-imidazolyl, wherein the piperazinyl, morpholinyl, piperidinyl, triazolyl, phenyl, pyridinyl, piperazinyl, indazolyl, pyrrolidinyl or imidazolyl groups may be further substituted with C_1-C_4-alkyl, $C(O)C_1$-C_4-alkyl, $S(O)_2C_1$-C_4-alkyl, OH, $C(O)(CH_2)_{1-3}CN$ or $N(H)C(O)C_1$-C_4-alkyl.

In yet another embodiment, the phenyl group is substituted by N(H)C(O)aryl, $C(O)N(H)C_1$-C_4-alkyl, $C(O)N(C_1$-C_4-alkyl$)_2$ or $C(O)N(H)C_3$-C_6-cycloalkyl.

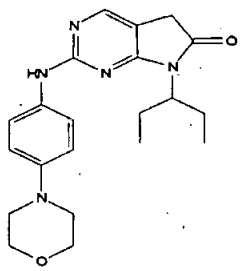
Preferred embodiments of Formula I (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof) are shown below in Table A, Table B, Table C and Table D, and are also considered to be "compounds of the invention." The compounds of the invention are also referred to herein as "protein kinase inhibitors."

TABLE A

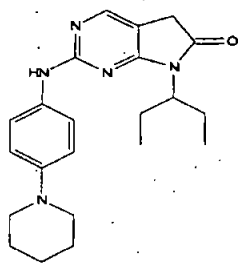
Jak-3 / IC50(nM)



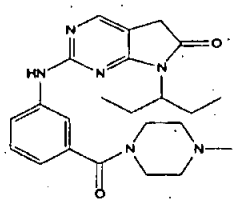
*



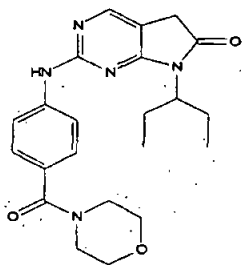
*



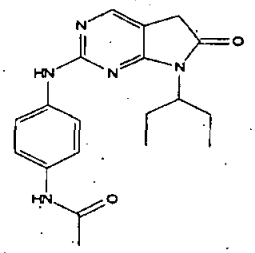
**



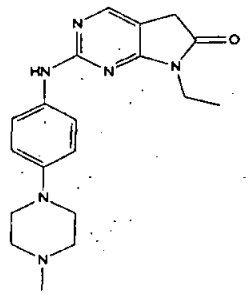
**



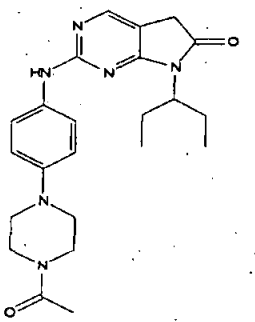
**



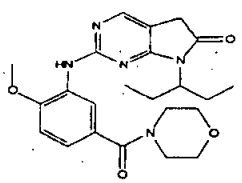
**



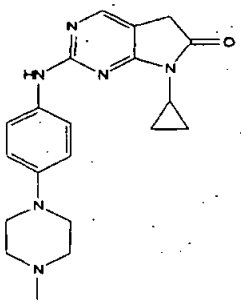
**



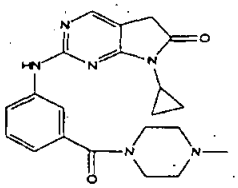
*



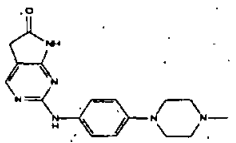
**



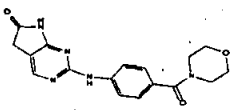
**



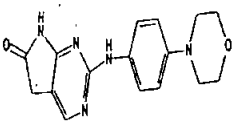
**



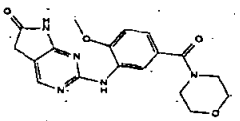
**



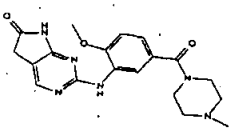
**



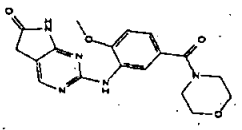
**



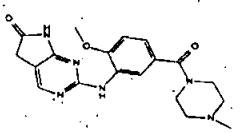
**



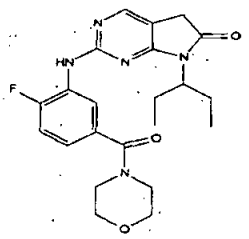
**



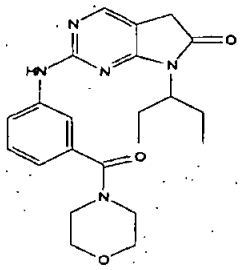
**



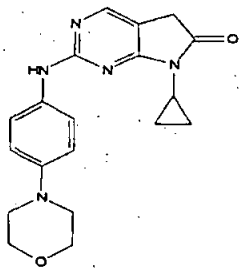
**



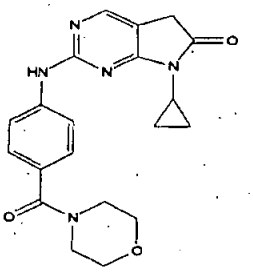
**



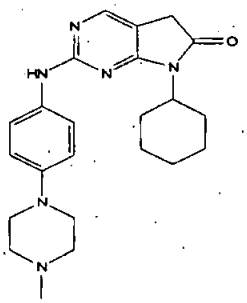
**



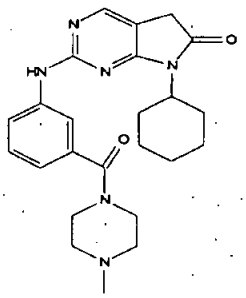
**



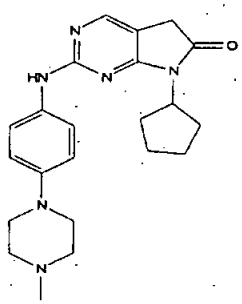
**



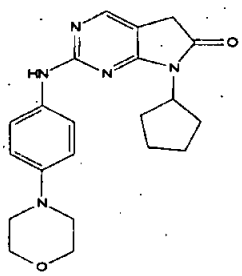
*



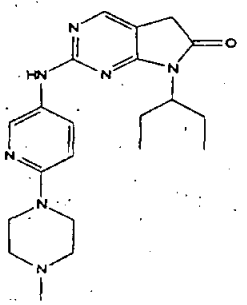
**



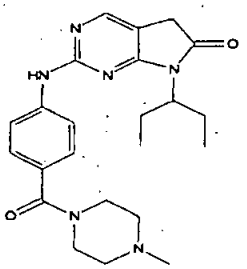
**



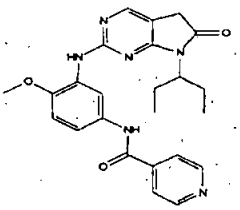
**



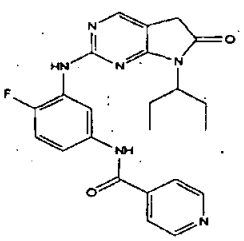
**



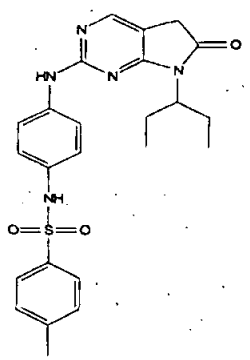
**



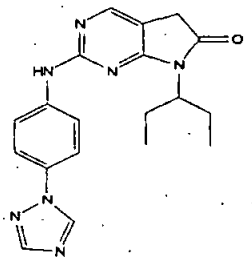
**



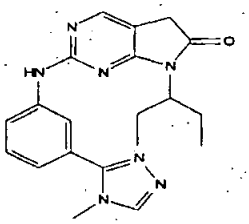
**



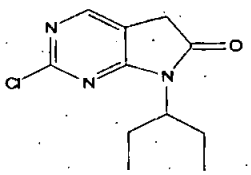
**



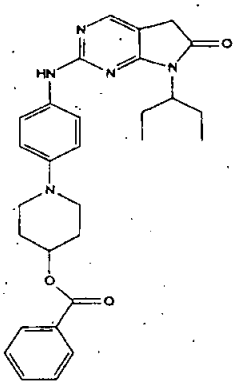
**



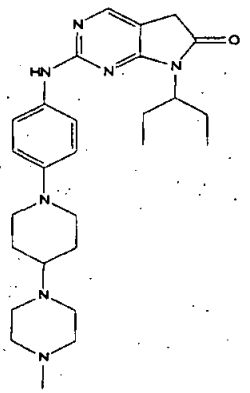
**



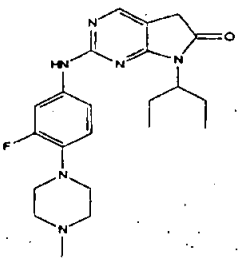
**



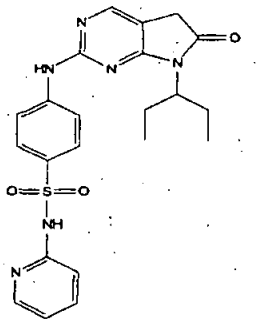
**



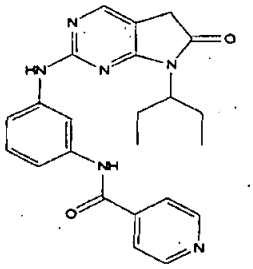
*



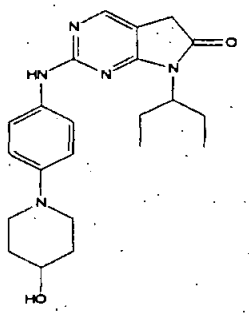
*



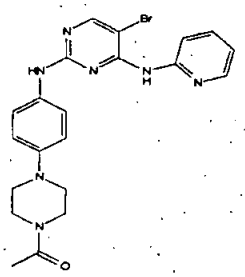
**



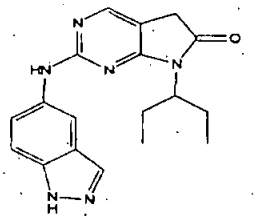
*



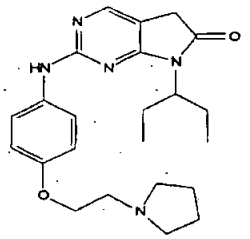
*



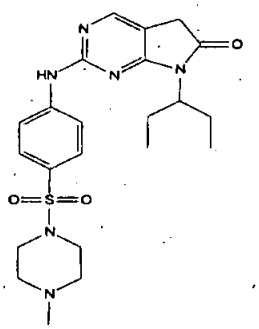
*



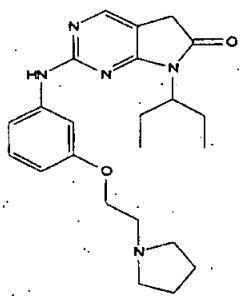
**



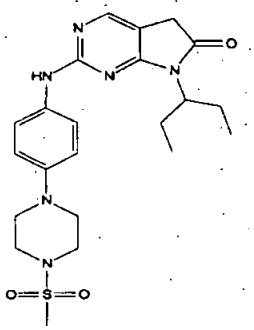
*



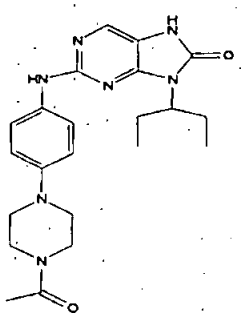
**



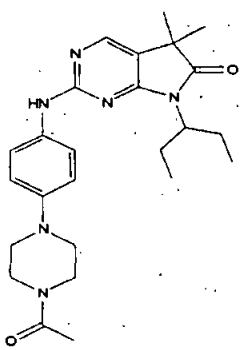
*



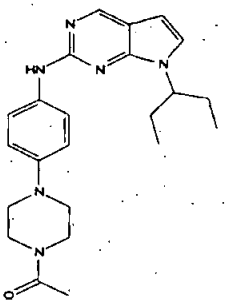
*



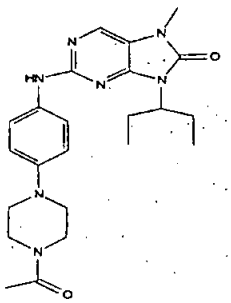
**



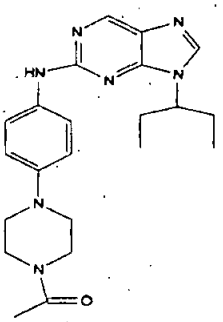
**



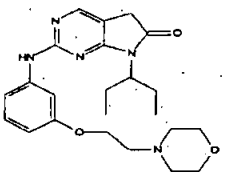
*



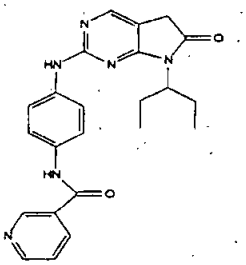
*



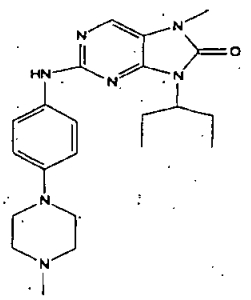
**



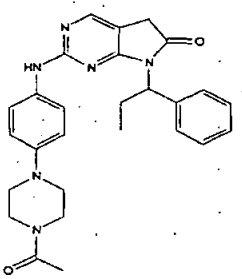
**



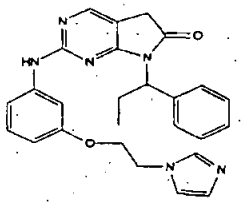
**



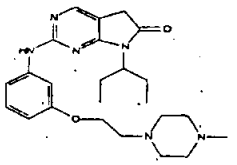
*



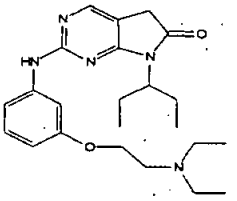
**



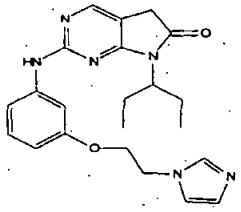
**



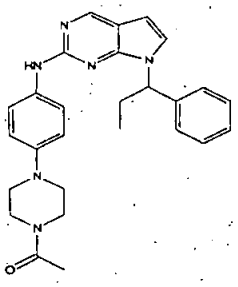
**



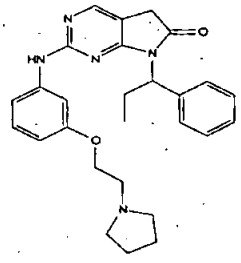
**



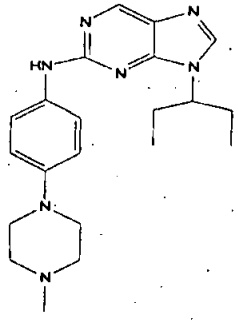
**



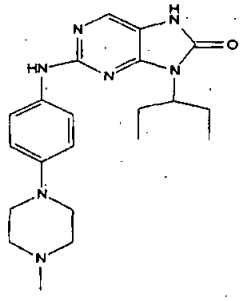
*



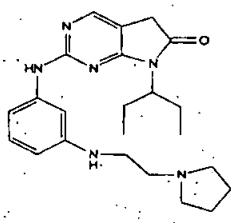
**



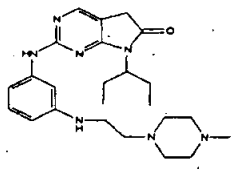
**



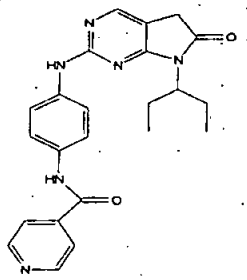
*



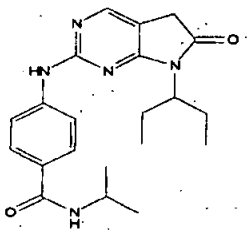
*



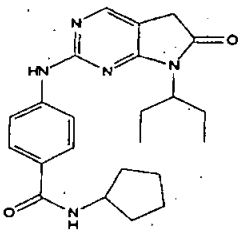
*



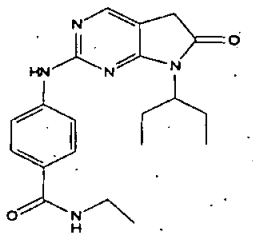
**



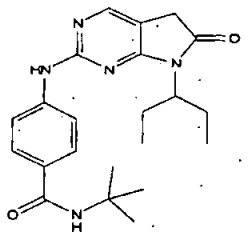
**



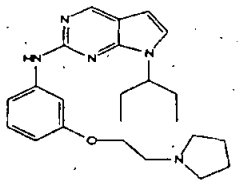
*



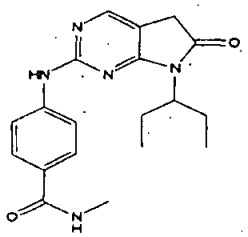
*



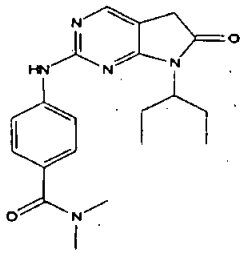
**



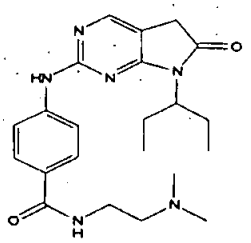
*



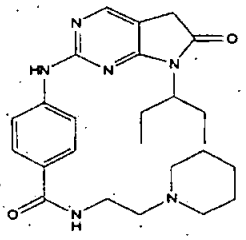
**



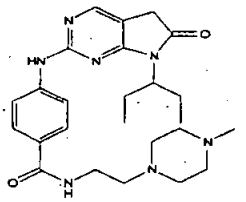
**



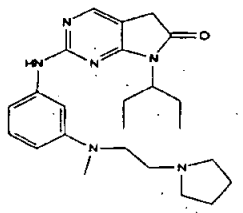
**



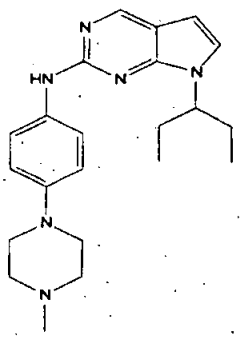
**



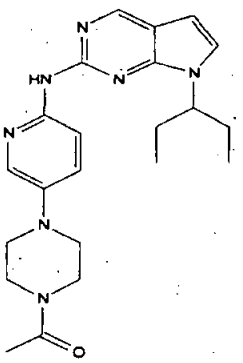
**



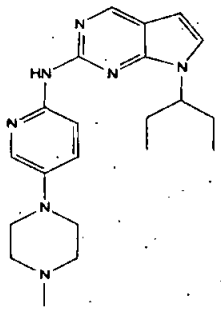
**



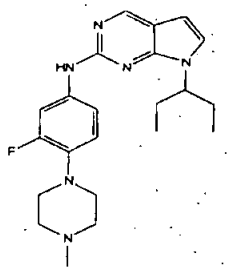
*



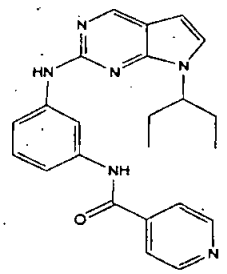
**



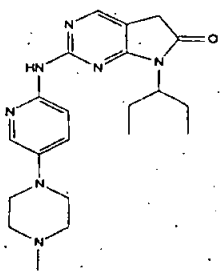
**



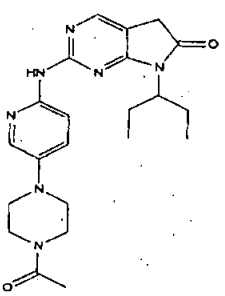
*



*



**



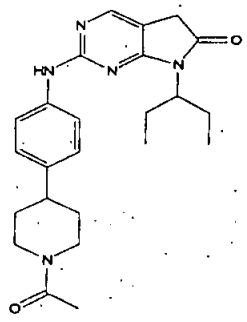
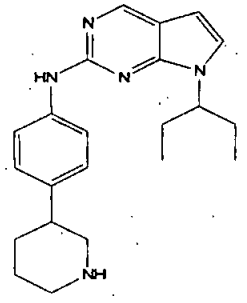
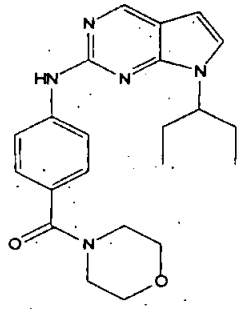
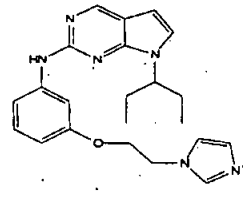
**

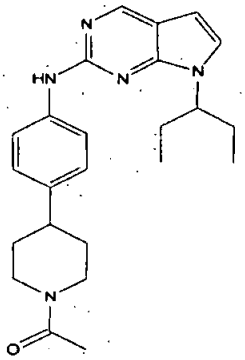
Table A Key

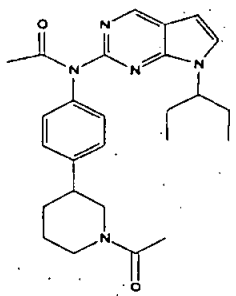
* ≤ 100nM

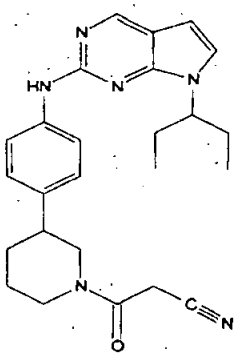
100nM ≤ **

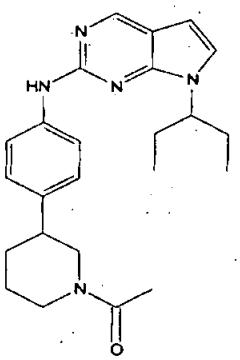
TABLE B

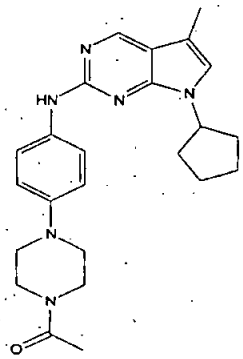
	Jak-3 Lance / IC50 [nmol l-1]
	
	
	
	

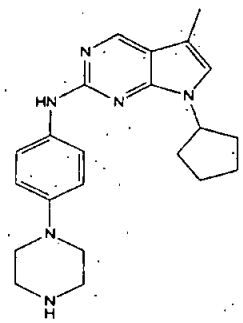


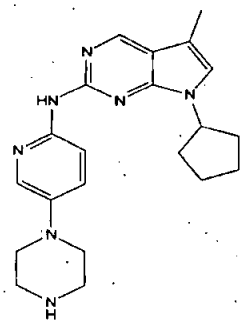




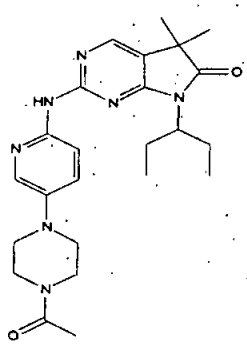


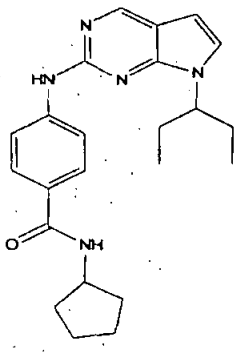




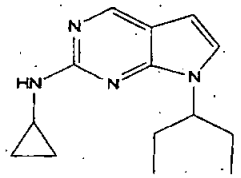


**

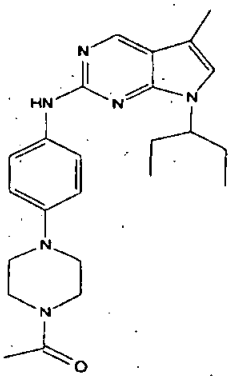




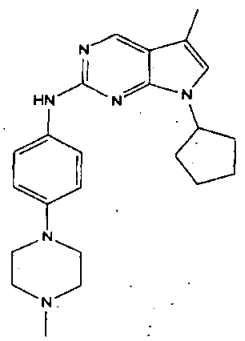
*



**

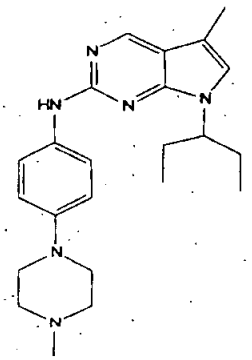


**

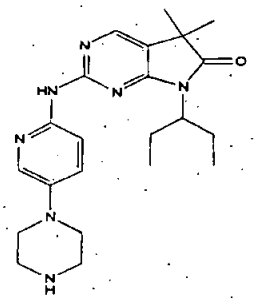


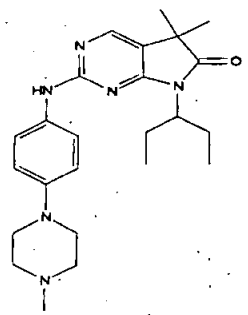
**

5

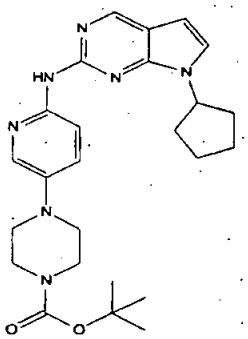


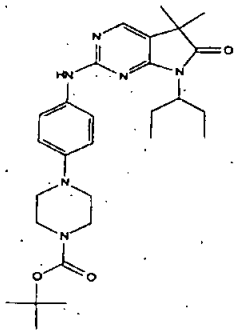
**

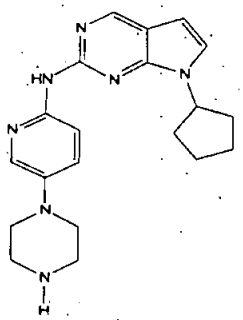


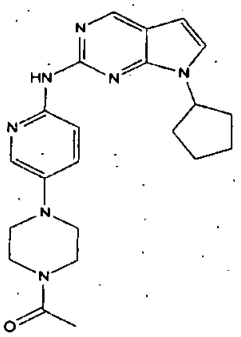


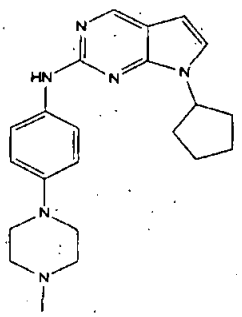
**

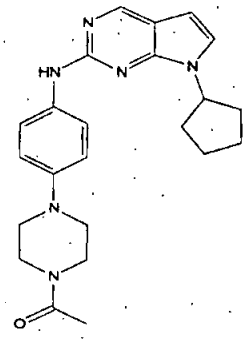




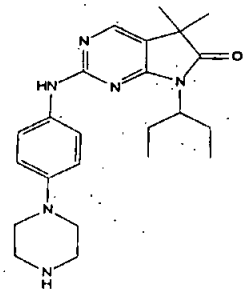




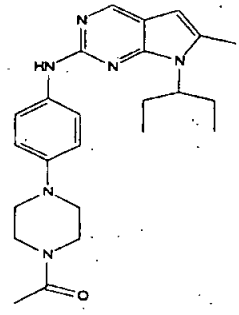


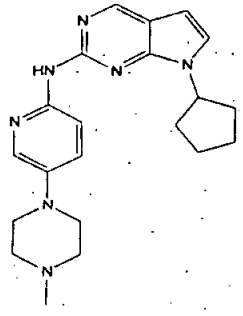


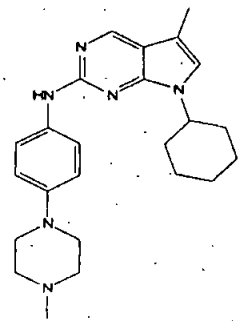
**



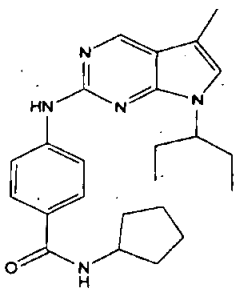
**



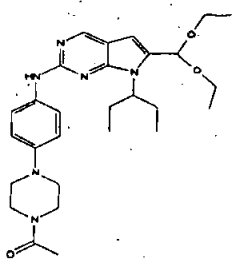




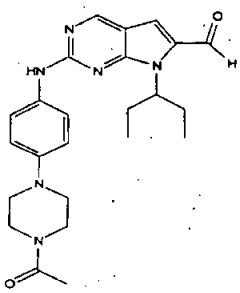
**



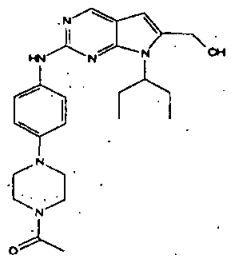
**



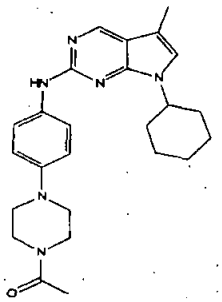
**



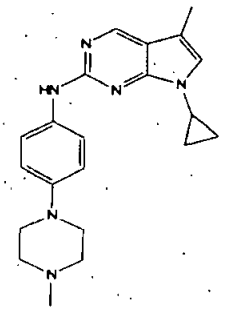
*



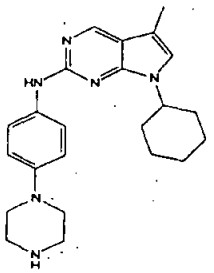
*



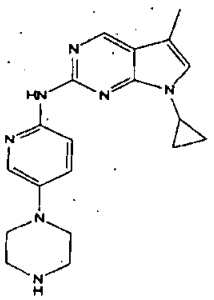
**



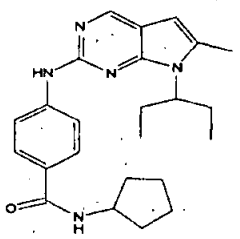
**



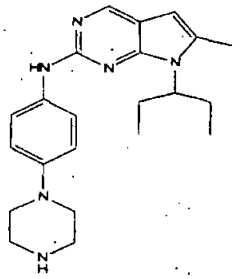
**



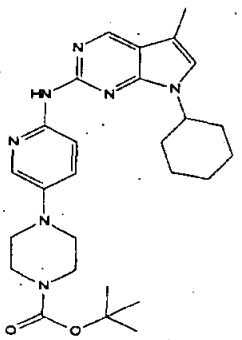
**

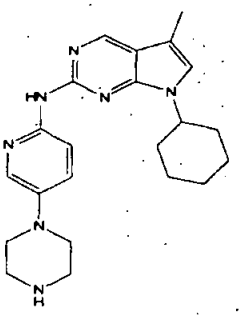


**



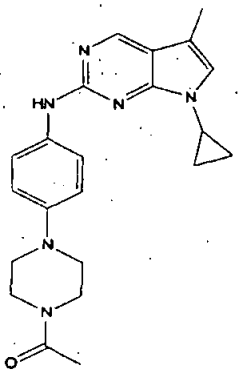
*

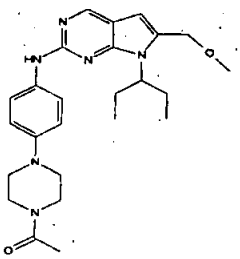


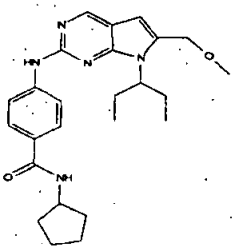


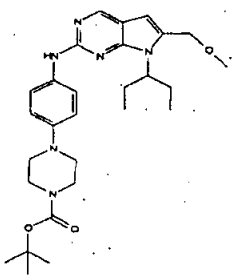
**

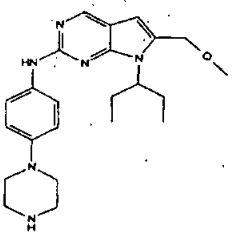
5

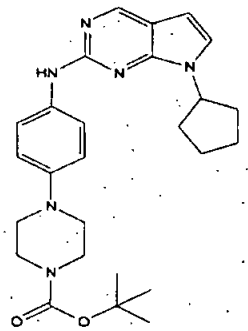


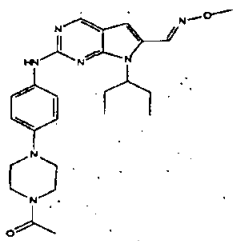


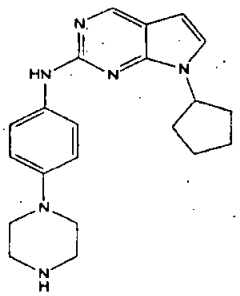


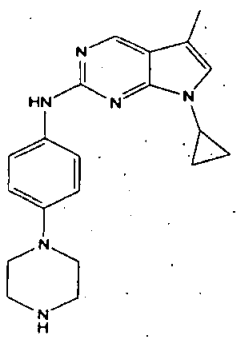


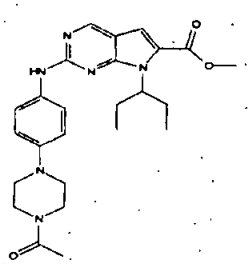


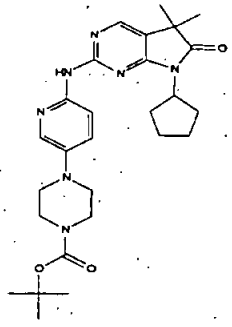


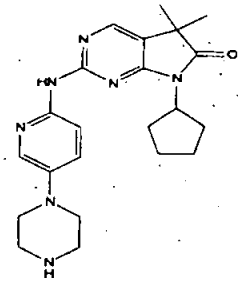


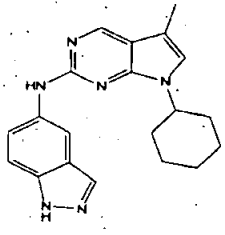


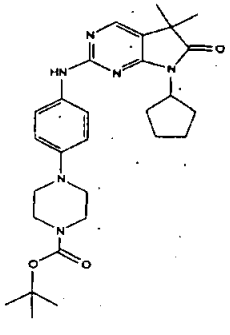


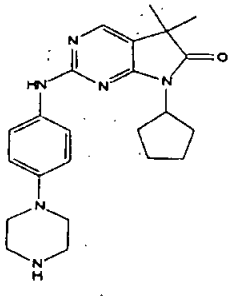


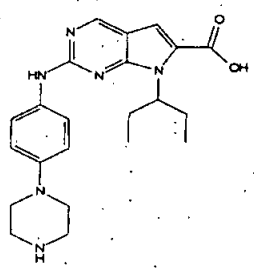


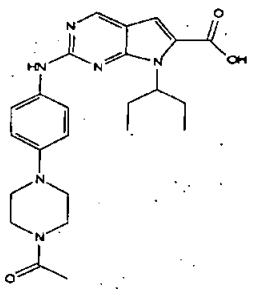


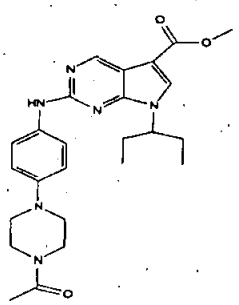












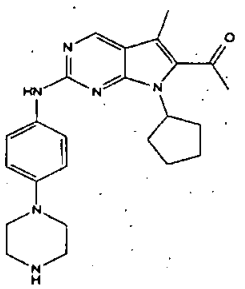
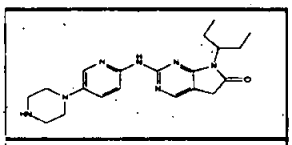
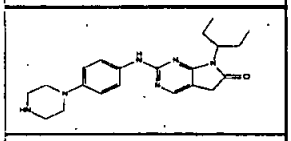
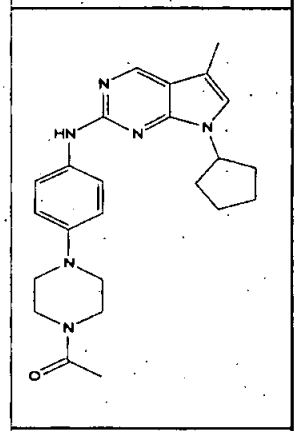
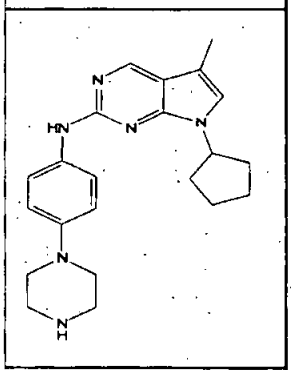
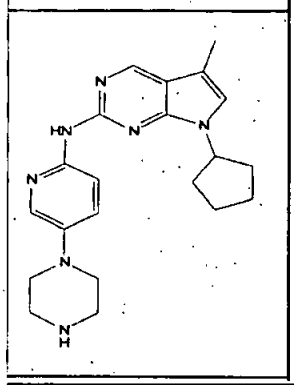


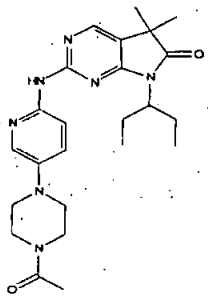
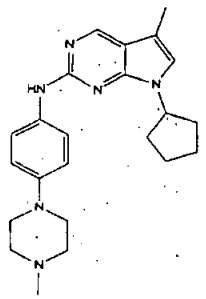
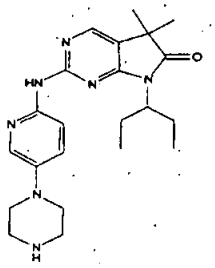
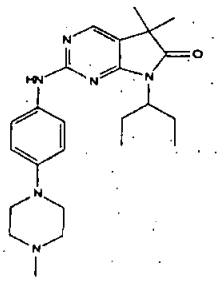
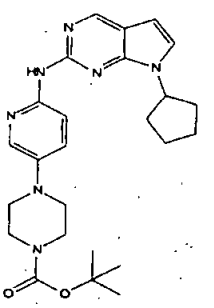
Table B Key

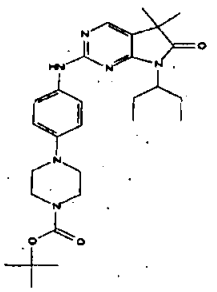
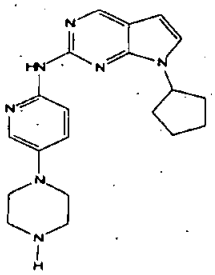
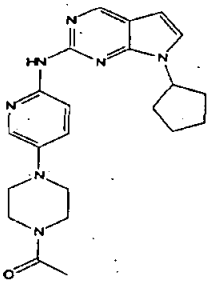
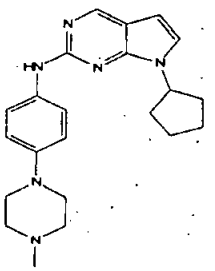
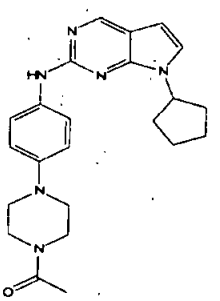
* ≤ 100 $nmol^{-1}$

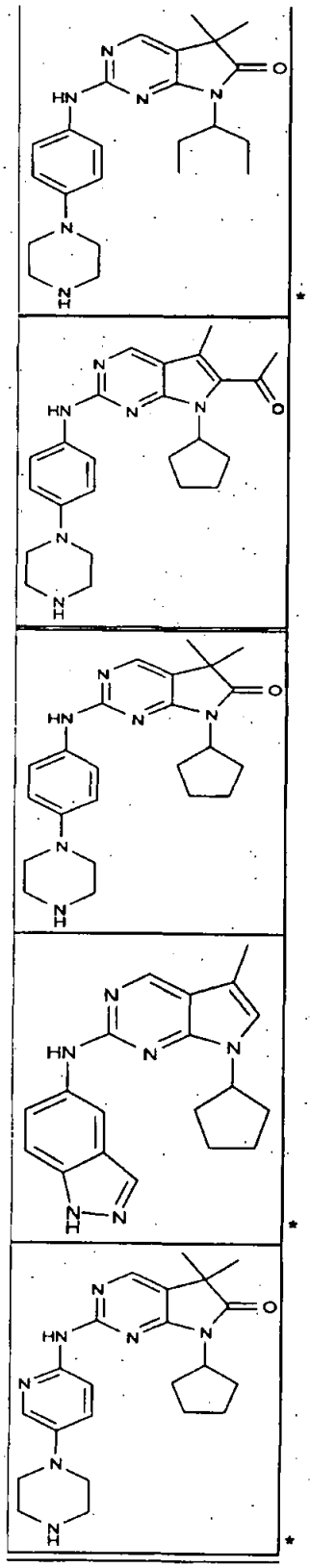
100 $nmol^{-1}$ ≤ **

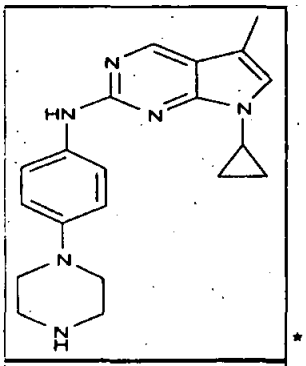
TABLE C

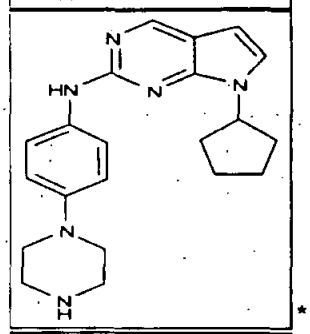
	CDK4 IC50, μM	CDK2 IC50, μM
	**	*
	*	
	*	*
	*	*
	*	**

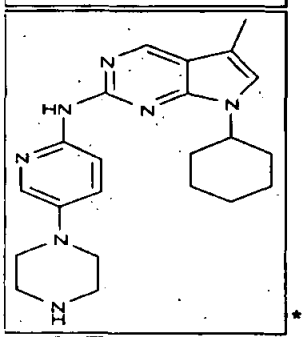
	**	**
	*	**
	*	**
	*	*
	**	

	**
	**
	**
	*
	**




*


*


*

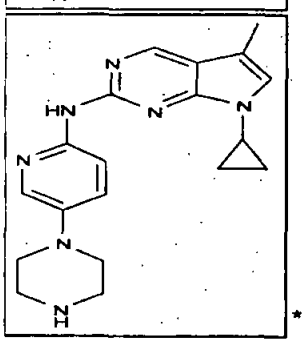

*

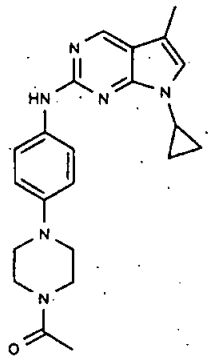
Table C Key

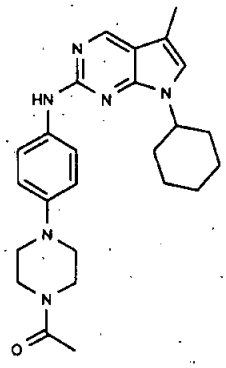
* ≤ 10μM

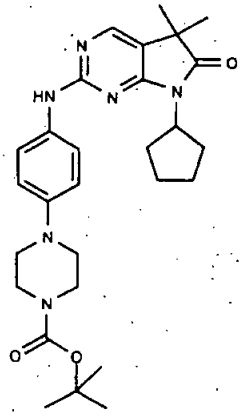
10μM ≤ **

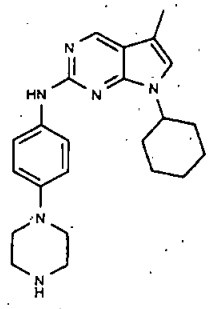
57

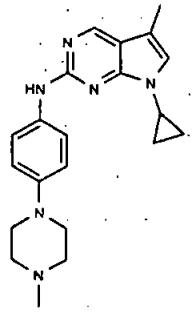
TABLE D

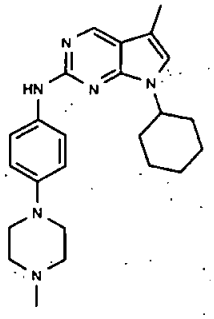


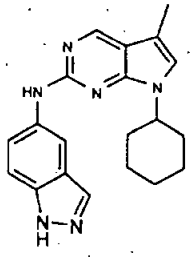


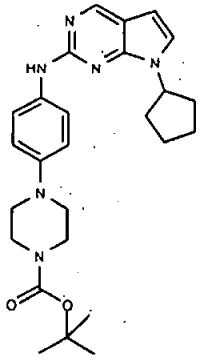


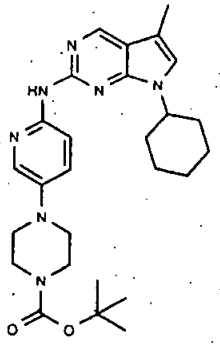


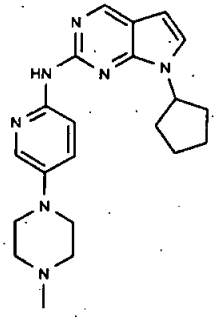












In certain embodiments, the compound of the present invention is further characterized as a modulator of a protein kinase, including, but not limited to, protein kinases selected from the group consisting of abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRafl, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFRI, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'eII t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, and Zap70.

In a preferred embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9. In another preferred embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of Jak1, Jak2 and Jak3. In a particularly preferred embodiment, the protein kinase is selected from the group consisting of Jak3 and CDK4.

In other embodiments, the compounds of the present invention are used for the treatment of protein kinase-associated disorders. As used herein, the term "protein kinase-associated disorder" includes disorders and states (*e.g.*, a disease state) that are associated with the activity of a protein kinase, *e.g.*, CDK4 and Jak3. Non-limiting examples of a protein kinase-associated disorder include blood vessel proliferative disorders, fibrotic disorders, mesangial cell proliferative disorders, metabolic disorders, allergies, asthma, thrombosis, nervous system diseases, organ transplant rejection, autoimmune diseases, and cancer. In another embodiment, the compound of the present invention is further characterized as a modulator of a combination of protein kinases, *e.g.*, Jak3 and CDK4.

In certain embodiments, a compound of the present invention is used for protein kinase-associated diseases, and use of the compound of the present invention as an inhibitor of any one or more protein kinases. It is envisioned that a use can be a treatment of inhibiting one or more isoforms of protein kinases.

The compounds of the invention are inhibitors of cyclin-dependent kinase enzymes (CDKs). Without being bound by theory, inhibition of the CDK4/cyclin D1 complex blocks phosphorylation of the Rb/inactive E2F complex, thereby preventing release of activated E2F and ultimately blocking E2F-dependent DNA transcription. This has the effect of inducing G_1 cell cycle arrest. In particular, the CDK4 pathway has been shown to have tumor-specific deregulation and cytotoxic effects.

Furthermore, the compounds of this invention have the potential to block the expansion of auto- or alloreactive T cells, and thus have beneficial effects on autoimmune diseases, as well as transplant rejections.

The present invention includes treatment of one or more symptoms of cancer, transplant rejections, and autoimmune diseases, as well as protein kinase-associated disorders, as described above, but the invention is not intended to be limited to the manner by which the compound performs its intended function of treatment of a disease. The present invention includes treatment of diseases described herein in any manner that allows treatment to occur, *e.g.*, cancer, transplant rejections, and autoimmune diseases.

In certain embodiments, the invention provides a pharmaceutical composition of any of the compounds of the present invention. In a related embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition of any of the compounds of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient of any of these compounds. In certain embodiments, the invention includes the compounds as novel chemical entities.

In one embodiment, the invention includes a packaged protein kinase-associated disorder treatment. The packaged treatment includes a compound of the invention packaged with instructions for using an effective amount of the compound of the invention for an intended use.

The compounds of the present invention are suitable as active agents in pharmaceutical compositions that are efficacious particularly for treating protein kinase-associated disorders, *e.g.*, cancer, transplant rejections, and autoimmune diseases. The pharmaceutical composition in various embodiments has a pharmaceutically effective amount of the present active agent along with other pharmaceutically acceptable excipients, carriers, fillers, diluents and the like. The phrase, "pharmaceutically effective amount" as used herein indicates an amount necessary to administer to a host, or to a cell, issue, or organ of a host, to achieve a therapeutic result, especially the regulating, modulating, or inhibiting protein kinase activity, *e.g.*, inhibition of the activity of a protein kinase, or treatment of cancer, transplant rejections, or autoimmune diseases.

In other embodiments, the present invention provides a method for inhibiting the activity of a protein kinase. The method includes contacting a cell with any of the compounds of the present invention. In a related embodiment, the method further provides that the compound is present in an amount effective to selectively inhibit the activity of a protein kinase.

In other embodiments, the present invention provides a use of any of the compounds of the invention for manufacture of a medicament to treat cancer, transplant rejections, or autoimmune diseases in a subject.

In other embodiments, the invention provides a method of manufacture of a medicament, including formulating any of the compounds of the present invention for treatment of a subject.

Definitions

The term "treat," "treated," "treating" or "treatment" includes the diminishment or alleviation of at least one symptom associated or caused by the state, disorder or disease being treated. In certain embodiments, the treatment comprises the induction of a protein kinase-associated disorder, followed by the activation of the compound of the invention, which would in turn diminish or alleviate at least one symptom associated or caused by the protein kinase-associated disorder being treated. For example, treatment can be diminishment of one or several symptoms of a disorder or complete eradication of a disorder.

The term "subject" is intended to include organisms, *e.g.*, prokaryotes and eukaryotes, which are capable of suffering from or afflicted with a disease, disorder or condition associated with the activity of a protein kinase. Examples of subjects include mammals, *e.g.*, humans, dogs, cows, horses, pigs, sheep, goats, cats, mice, rabbits, rats, and transgenic non-human animals. In certain embodiments, the subject is a human, *e.g.*, a human suffering from, at risk of suffering from, or potentially capable of suffering from cancer, transplant rejections, and autoimmune diseases, and for other diseases or conditions described herein. In another embodiment, the subject is a cell.

The language "protein kinase-modulating compound," "modulator of protein kinase" or "protein kinase inhibitor" refers to compounds that modulate, *e.g.*, inhibit, or otherwise alter, the activity of a protein kinase. Examples of protein kinase-modulating compounds include compounds of Formula I, as well as Table A, Table B, Table C, Table D, Table E, and other examples as described herein (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof).

Additionally, a method of the invention includes administering to a subject an effective amount of a protein kinase-modulating compound of the invention, *e.g.*, protein kinase-modulating compounds of Formula I, as well as Table A, Table B, Table C, Table D, Table E, and other examples as described herein (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, atropisomers or racemates thereof).

The term "alkyl" includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, *etc.*), branched-chain alkyl groups (isopropyl, tert-butyl, isobutyl, *etc.*), cycloalkyl (alicyclic) groups (cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl), alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. The term "alkyl" also includes alkenyl groups and alkynyl groups. Furthermore, the expression "C_x-C_y-alkyl", wherein x is 1-5 and y is 2-10 indicates a particular alkyl group (straight- or branched-chain) of a particular range of carbons. For example, the expression C_1-C_4-alkyl includes, but is not limited to, methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, tert-butyl and isobutyl. Moreover, the term C_{3-6}-cycloalkyl includes, but is not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. As discussed below, these alkyl groups, as well as cycloalkyl groups, may be further substituted.

The term "halo" as used herein means halogen, and includes fluorine, chlorine, bromine, or iodine, especially fluorine and chlorine.

The term alkyl further includes alkyl groups which can further include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In an embodiment, a straight chain or branched chain alkyl has 10 or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, C_1-C_{10} for straight chain, C_3-C_{10} for branched chain), and more preferably 6 or fewer carbons. Likewise, preferred cycloalkyls have from 4-7 carbon atoms in their ring structure, and more preferably have 5 or 6 carbons in the ring structure.

Moreover, alkyl (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, *etc.*) include both "unsubstituted alkyl" and "substituted alkyl", the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone, which allow the molecule to perform its intended function.

The term "substituted" is intended to describe moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more atoms, *e.g.* C, O or N, of a molecule. Such substituents can include, for example, oxo, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, morpholino, phenol, benzyl, phenyl, piperizine, cyclopentane, cyclohexane,

pyridine, 5H-tetrazole, triazole, piperidine, or an aromatic or heteroaromatic moiety, and any combination thereof.

Further examples of substituents of the invention, which are not intended to be limiting, include moieties selected from straight or branched alkyl (preferably C_1-C_5), cycloalkyl (preferably C_3-C_8), alkoxy (preferably C_1-C_6), thioalkyl (preferably C_1-C_6), alkenyl (preferably C_2-C_6), alkynyl (preferably C_2-C_6), heterocyclic, carbocyclic, aryl (*e.g.*, phenyl), aryloxy (*e.g.*, phenoxy), aralkyl (*e.g.*, benzyl), aryloxyalkyl (*e.g.*, phenyloxyalkyl), arylacetamidoyl, alkylaryl, heteroaralkyl, alkylcarbonyl and arylcarbonyl or other such acyl group, heteroarylcarbonyl, or heteroaryl group, $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (*e.g.*, $-NH_2$), $(CR'R'')_{0-3}CN$ (*e.g.*, -CN), $-NO_2$, halogen (*e.g.*, -F, -Cl, -Br, or -I), $(CR'R'')_{0-3}C(halogen)_3$ (*e.g.*, $-CF_3$), $(CR'R'')_{0-3}CH(halogen)_2$, $(CR'R'')_{0-3}CH_2(halogen)$, $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}CHO$, $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$, $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (*e.g.*, $-SO_3H$, $-OSO_3H$), $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (*e.g.*, $-CH_2OCH_3$ and $-OCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$ (*e.g.*, -SH and $-SCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}OH$ (*e.g.*, -OH), $(CR'R'')_{0-3}COR'$, $(CR'R'')_{0-3}$(substituted or unsubstituted phenyl), $(CR'R'')_{0-3}(C_3$-C_8 cycloalkyl), $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (*e.g.*, $-CO_2H$), or $(CR'R'')_{0-3}OR'$ group, or the side chain of any naturally occurring amino acid; wherein R' and R" are each independently hydrogen, a C_1-C_5 alkyl, C_2-C_5 alkenyl, C_2-C_5 alkynyl, or aryl group. Such substituents can include, for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, oxime, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety, and any combination thereof. In certain embodiments, a carbonyl moiety (C=O) may be further derivatized with an oxime moiety, *e.g.*, an aldehyde moiety may be derivatized as its oxime (-C=N-OH) analog. It will be understood by those skilled in the art that the moieties substituted on the hydrocarbon chain can themselves be substituted, if appropriate. Cycloalkyls can be further substituted, *e.g.*, with the substituents described above. An "aralkyl" moiety is an alkyl substituted with an aryl (*e.g.*, phenylmethyl (*i.e.*, benzyl)).

The term "alkenyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one double

bond.

For example, the term "alkenyl" includes straight-chain alkenyl groups (*e.g.*, ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, etc.), branched-chain alkenyl groups, cycloalkenyl (alicyclic) groups (cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl), alkyl or alkenyl substituted cycloalkenyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkenyl groups. The term alkenyl further includes alkenyl groups that include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkenyl group has 6 or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, C_2-C_6 for straight chain, C_3-C_6 for branched chain). Likewise, cycloalkenyl groups may have from 3-8 carbon atoms in their ring structure, and more preferably have 5 or 6 carbons in the ring structure. The term C_2-C_6 includes alkenyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

Moreover, the term alkenyl includes both "unsubstituted alkenyls" and "substituted alkenyls", the latter of which refers to alkenyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "alkynyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one triple bond.

For example, the term "alkynyl" includes straight-chain alkynyl groups (*e.g.*, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl, *etc.*), branched-chain alkynyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkynyl groups. The term alkynyl further includes alkynyl groups that include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkynyl group has 6 or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, C_2-C_6 for straight chain, C_3-C_6 for branched chain). The term C_2-C_6 includes alkynyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

Moreover, the term alkynyl includes both "unsubstituted alkynyls" and "substituted alkynyls", the latter of which refers to alkynyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "amine" or "amino" should be understood as being broadly applied to both a molecule, or a moiety or functional group, as generally understood in the art, and may be primary, secondary, or tertiary. The term "amine" or "amino" includes compounds where a nitrogen atom is covalently bonded to at least one carbon, hydrogen or heteroatom. The terms include, for example, but are not limited to, "alkylamino," "arylamino," "diarylamino," "alkylarylamino," "alkylaminoaryl," "arylaminoalkyl," "alkaminoalkyl," "amide," "amido," and "aminocarbonyl." The term "alkyl amino" comprises groups and compounds wherein the nitrogen is bound to at least one additional alkyl group. The term "dialkyl amino" includes groups wherein the nitrogen atom is bound to at least two additional alkyl groups. The term "arylamino" and "diarylamino" include groups wherein the nitrogen is bound to at least one or two aryl groups, respectively. The term "alkylarylamino," "alkylaminoaryl" or "arylaminoalkyl" refers to an amino group which is bound to at least one alkyl group and at least one aryl group. The term "alkaminoalkyl" refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bound to a nitrogen atom which is also bound to an alkyl group.

The term "amide," "amido" or "aminocarbonyl" includes compounds or moieties which contain a nitrogen atom which is bound to the carbon of a carbonyl or a thiocarbonyl group. The term includes "alkaminocarbonyl" or "alkylaminocarbonyl" groups which include alkyl, alkenyl, aryl or alkynyl groups bound to an amino group bound to a carbonyl group. It includes arylaminocarbonyl and arylcarbonylamino groups which include aryl or heteroaryl moieties bound to an amino group which is bound to the carbon of a carbonyl or thiocarbonyl group. The terms "alkylaminocarbonyl," "alkenylaminocarbonyl," "alkynylaminocarbonyl," "arylaminocarbonyl," "alkylcarbonylamino,"

"alkenylcarbonylamino," "alkynylcarbonylamino," and "arylcarbonylamino" are included in term "amide." Amides also include urea groups (aminocarbonylamino) and carbamates (oxycarbonylamino).

The term "aryl" includes groups, including 5- and 6-membered single-ring aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, for example, phenyl, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, isothiaozole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, and pyrimidine, and the like. Furthermore, the term "aryl" includes multicyclic aryl groups, *e.g.*, tricyclic, bicyclic, *e.g.*, naphthalene, benzoxazole, benzodioxazole, benzothiazole, benzoimidazole, benzothiophene, methylenedioxyphenyl, quinoline, isoquinoline, anthryl, phenanthryl, napthridine, indole, benzofuran, purine, benzofuran, deazapurine, or indolizine. Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycles", "heterocycles," "heteroaryls" or "heteroaromatics." The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for example, alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylaminoacarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Aryl groups can also be fused or bridged with alicyclic or heterocyclic rings which are not aromatic so as to form a polycycle (*e.g.*, tetralin).

The term heteroaryl, as used herein, represents a stable monocyclic or bicyclic ring of up to 7 atoms in each ring, wherein at least one ring is aromatic and contains from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. Heteroaryl groups within the scope of this definition include but are not limited to: acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, pyrrazolyl, indolyl, benzotriazolyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isoxazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, tetrahydroquinoline. As with the definition of heterocycle below, "heteroaryl" is also understood to include the N-oxide derivative of any nitrogen-containing heteroaryl. In cases where the heteroaryl substituent is bicyclic and one ring is non-aromatic

or contains no heteroatoms, it is understood that attachment is via the aromatic ring or via the heteroatom containing ring, respectively.

The term "heterocycle" or "heterocyclyl" as used herein is intended to mean a 5- to 10-membered aromatic or nonaromatic heterocycle containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, and includes bicyclic groups. "Heterocyclyl" therefore includes the above mentioned heteroaryls, as well as dihydro and tetrathydro analogs thereof. Further examples of "heterocyclyl" include, but are not limited to the following: benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolazinyl, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrahydropyranyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, azetidinyl, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydroquinolinyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidinyl, methylenedioxybenzoyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof. Attachment of a heterocyclyl substituent can occur via a carbon atom or via a heteroatom.

The term "acyl" includes compounds and moieties which contain the acyl radical (CH_3CO-) or a carbonyl group. The term "substituted acyl" includes acyl groups where one or more of the hydrogen atoms are replaced by for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic

moiety.

The term "acylamino" includes moieties wherein an acyl moiety is bonded to an amino group. For example, the term includes alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido groups.

The term "alkoxy" includes substituted and unsubstituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, isopropyloxy, propoxy, butoxy, and pentoxy groups and may include cyclic groups such as cyclopentoxy. Examples of substituted alkoxy groups include halogenated alkoxy groups. The alkoxy groups can be substituted with groups such as alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moieties. Examples of halogen substituted alkoxy groups include, but are not limited to, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, trichloromethoxy, *etc.*

The term "carbonyl" or "carboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to an oxygen atom, and tautomeric forms thereof. Examples of moieties that contain a carbonyl include aldehydes, ketones, carboxylic acids, amides, esters, anhydrides, *etc.* The term "carboxy moiety" or "carbonyl moiety" refers to groups such as "alkylcarbonyl" groups wherein an alkyl group is covalently bound to a carbonyl group, "alkenylcarbonyl" groups wherein an alkenyl group is covalently bound to a carbonyl group, "alkynylcarbonyl" groups wherein an alkynyl group is covalently bound to a carbonyl group, "arylcarbonyl" groups wherein an aryl group is covalently attached to the carbonyl group. Furthermore, the term also refers to groups wherein one or more heteroatoms are covalently bonded to the carbonyl moiety. For example, the term includes moieties such as, for example, aminocarbonyl moieties, (wherein a nitrogen atom is bound to the carbon of the carbonyl group, *e.g.*, an amide), aminocarbonyloxy moieties, wherein an oxygen and a nitrogen atom are both bond to the carbon of the carbonyl group (*e.g.*, also referred to as a "carbamate"). Furthermore, aminocarbonylamino groups (*e.g.*, ureas) are also

include as well as other combinations of carbonyl groups bound to heteroatoms (*e.g.*, nitrogen, oxygen, sulfur, *etc.* as well as carbon atoms). Furthermore, the heteroatom can be further substituted with one or more alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, acyl, *etc.* moieties.

The term "thiocarbonyl" or "thiocarboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to a sulfur atom. The term "thiocarbonyl moiety" includes moieties that are analogous to carbonyl moieties. For example, "thiocarbonyl" moieties include aminothiocarbonyl, wherein an amino group is bound to the carbon atom of the thiocarbonyl group, furthermore other thiocarbonyl moieties include, oxythiocarbonyls (oxygen bound to the carbon atom), aminothiocarbonylamino groups, *etc.*

The term "ether" includes compounds or moieties that contain an oxygen bonded to two different carbon atoms or heteroatoms. For example, the term includes "alkoxyalkyl" which refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group covalently bonded to an oxygen atom that is covalently bonded to another alkyl group.

The term "ester" includes compounds and moieties that contain a carbon or a heteroatom bound to an oxygen atom that is bonded to the carbon of a carbonyl group. The term "ester" includes alkoxycarboxy groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, *etc.* The alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are as defined above.

The term "thioether" includes compounds and moieties which contain a sulfur atom bonded to two different carbon or hetero atoms. Examples of thioethers include, but are not limited to alkthioalkyls, alkthioalkenyls, and alkthioalkynyls. The term "alkthioalkyls" include compounds with an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bonded to a sulfur atom that is bonded to an alkyl group. Similarly, the term "alkthioalkenyls" and alkthioalkynyls" refer to compounds or moieties wherein an alkyl, alkenyl, or alkynyl group is bonded to a sulfur atom which is covalently bonded to an alkynyl group.

The term "hydroxy" or "hydroxyl" includes groups with an –OH or –O⁻.

The term "halogen" includes fluorine, bromine, chlorine, iodine, *etc.* The term "perhalogenated" generally refers to a moiety wherein all hydrogens are replaced by halogen atoms.

The terms "polycyclyl" or "polycyclic radical" include moieties with two or more rings (*e.g.*, cycloalkyls, cycloalkenyls, cycloalkynyls, aryls and/or heterocyclyls) in which two or more carbons are common to two adjoining rings, *e.g.*, the rings are "fused rings". Rings that are joined through non-adjacent atoms are termed "bridged" rings. Each of the rings of the polycycle can be substituted with such substituents as described above, as for

example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylaminoacarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen. Preferred heteroatoms are nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus.

Additionally, the phrase "any combination thereof" implies that any number of the listed functional groups and molecules may be combined to create a larger molecular architecture. For example, the terms "phenyl," "carbonyl" (or "=O"), "-O-," "–OH," and C_{1-6} (*i.e.*, $-CH_3$ and $-CH_2CH_2CH_2-$) can be combined to form a 3-methoxy-4-propoxybenzoic acid substituent. It is to be understood that when combining functional groups and molecules to create a larger molecular architecture, hydrogens can be removed or added, as required to satisfy the valence of each atom.

It is to be understood that all of the compounds of the invention described above will further include bonds between adjacent atoms and/or hydrogens as required to satisfy the valence of each atom. That is, bonds and/or hydrogen atoms are added to provide the following number of total bonds to each of the following types of atoms: carbon: four bonds; nitrogen: three bonds; oxygen: two bonds; and sulfur: two-six bonds.

It will be noted that the structures of some of the compounds of this invention include asymmetric carbon atoms. It is to be understood accordingly that the isomers arising from such asymmetry (*e.g.*, all enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, or racemates) are included within the scope of this invention. Such isomers can be obtained in substantially pure form by classical separation techniques and by stereochemically controlled synthesis. Furthermore, the structures and other compounds and moieties discussed in this application also include all tautomers thereof. Compounds described herein may be obtained through art recognized synthesis strategies.

It will also be noted that the substituents of some of the compounds of this invention include isomeric cyclic structures. It is to be understood accordingly that constitutional isomers of particular substituents are included within the scope of this invention, unless

indicated otherwise. For example, the term "tetrazole" includes tetrazole, 2*H*-tetrazole, 3*H*-tetrazole, 4*H*-tetrazole and 5*H*-tetrazole.

Use in cancer, transplant rejections, and autoimmune diseases

The compounds of the present invention have valuable pharmacological properties and are useful in the treatment of diseases. In certain embodiments, compounds of the invention are useful in the treatment of a proliferative disease, or cancer.

A proliferative disease is mainly a tumor disease (or cancer) (and/or any metastases). The inventive compounds are particularly useful for treating a tumor which is a breast cancer, genitourinary cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer, epidermoid cancer, melanoma, ovarian cancer, pancreas cancer, neuroblastoma, head and/or neck cancer or bladder cancer, or in a broader sense renal, brain or gastric cancer; in particular (i) a breast tumor; an epidermoid tumor, such as an epidermoid head and/or neck tumor or a mouth tumor; a lung tumor, for example a small cell or non-small cell lung tumor; a gastrointestinal tumor, for example, a colorectal tumor; or a genitourinary tumor, for example, a prostate tumor (especially a hormone-refractory prostate tumor); or (ii) a proliferative disease that is refractory to the treatment with other chemotherapeutics; or (iii) a tumor that is refractory to treatment with other chemotherapeutics due to multidrug resistance.

In a broader sense of the invention, a proliferative disease may furthermore be a hyperproliferative condition such as leukemias, hyperplasias, fibrosis (especially pulmonary, but also other types of fibrosis, such as renal fibrosis), angiogenesis, psoriasis, atherosclerosis and smooth muscle proliferation in the blood vessels, such as stenosis or restenosis following angioplasty.

Where a tumor, a tumor disease, a carcinoma or a cancer are mentioned, also metastasis in the original organ or tissue and/or in any other location are implied alternatively or in addition, whatever the location of the tumor and/or metastasis.

The inventive compound is selectively toxic or more toxic to rapidly proliferating cells than to normal cells, particularly in human cancer cells, e.g., cancerous tumors, the compound has significant antiproliferative effects and promotes differentiation, e.g., cell cycle arrest and apoptosis.

In other certain embodiments, compounds of the invention are useful in the treatment of transplant rejections. Examples of transplant rejections that may be treated by the compounds of the invention include, but are not limited to, graft versus host disease, rejection related to xeno transplantation, rejection related to organ transplant, rejection related to acute

transplant, heterograft or homograft rejection and ischemic or reperfusion injury incurred during organ transplantation.

In still other certain embodiments, compounds of the invention are useful in the treatment of autoimmune diseases. Examples of autoimmune diseases to be treated by the compounds of the invention include, but are not limited to, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neonatal thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenia purpura, autoimmunocytopenia, hemolytic anemia, antiphospholipid syndrome, dermatitis, allergic encephalomyelitis, myocarditis, relapsing polychondritis, rheumatic heart disease, glomerulonephritis, multiple sclerosis, neuritis, uveitis ophthalmia, polyendocrinopathies, purpura, Reiter's Disease, Stiff-Man Syndrome, autoimmune pulmonary inflammation, autism, Guillain-Barre Syndrome, insulin dependent diabetes mellitis, autoimmune inflammatory eye, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, systemic lupus erhythematosus, Goodpasture's syndrome, Pemphigus, Receptor autoimmunities, autoinunune hemolytic anemia, autoimmune thrombocytopenic purpura, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, polymyositis/dermatomyositis, pernicious anemia, idiopathic Addison's disease, infertility, glomerulonephritis, bullous pemphigoid, Sjogren's syndrome, diabetes millitus, adrenergic drug resistance, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, vitiligo, vasculitis, post-MI, cardiotomy syndrome, urticaria, atopic dermatitis, asthma, inflammatory myopathies, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis and T-cell mediated hypersensitivity diseases.

The term "use" includes any one or more of the following embodiments of the invention, respectively: the use in the treatment of protein kinase-associated disorders; the use for the manufacture of pharmaceutical compositions for use in the treatment of these diseases, *e.g.*, in the manufacture of a medicament; methods of use of compounds of the invention in the treatment of these diseases; pharmaceutical preparations having compounds of the invention for the treatment of these diseases; and compounds of the invention for use in the treatment of these diseases; as appropriate and expedient, if not stated otherwise. In particular, diseases to be treated and are thus preferred for use of a compound of the present invention are selected from cancer, transplant rejections, or autoimmune diseases, as well as those diseases that depend on the activity of protein kinases. The term "use" further includes embodiments of compositions herein which bind to a protein kinase sufficiently to serve as tracers or labels, so that when coupled to a fluor or tag, or made radioactive, can be used as a research reagent or as a diagnostic or an imaging agent.

Assays

The inhibition of protein kinase activity by the compounds of the invention may be measured using a number of assays available in the art. Examples of such assays are described in the Exemplification section below.

Pharmaceutical Compositions

The language "effective amount" of the compound is that amount necessary or sufficient to treat or prevent a protein kinase-associated disorder, *e.g.* prevent the various morphological and somatic symptoms of a protein kinase-associated disorder, and/or a disease or condition described herein. In an example, an effective amount of the compound of the invention is the amount sufficient to treat a protein kinase-associated disorder in a subject. The effective amount can vary depending on such factors as the size and weight of the subject, the type of illness, or the particular compound of the invention. For example, the choice of the compound of the invention can affect what constitutes an "effective amount." One of ordinary skill in the art would be able to study the factors contained herein and make the determination regarding the effective amount of the compounds of the invention without undue experimentation.

The regimen of administration can affect what constitutes an effective amount. The compound of the invention can be administered to the subject either prior to or after the onset of a protein kinase-associated disorder. Further, several divided dosages, as well as staggered dosages, can be administered daily or sequentially, or the dose can be continuously infused, or can be a bolus injection. Further, the dosages of the compound(s) of the invention can be proportionally increased or decreased as indicated by the exigencies of the therapeutic or prophylactic situation.

Compounds of the invention may be used in the treatment of states, disorders or diseases as described herein, or for the manufacture of pharmaceutical compositions for use in the treatment of these diseases. Methods of use of compounds of the present invention in the treatment of these diseases, or pharmaceutical preparations having compounds of the present invention for the treatment of these diseases.

The language "pharmaceutical composition" includes preparations suitable for administration to mammals, *e.g.*, humans. When the compounds of the present invention are administered as pharmaceuticals to mammals, *e.g.*, humans, they can be given per se or as a pharmaceutical composition containing, for example, 0.1 to 99.5% (more preferably, 0.5 to 90%) of active ingredient in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

The phrase "pharmaceutically acceptable carrier" is art recognized and includes a pharmaceutically acceptable material, composition or vehicle, suitable for administering compounds of the present invention to mammals. The carriers include liquid or solid filler, diluent, excipient, solvent or encapsulating material, involved in carrying or transporting the subject agent from one organ, or portion of the body, to another organ, or portion of the body. Each carrier must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not injurious to the patient. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers include: sugars, such as lactose, glucose and sucrose; starches, such as corn starch and potato starch; cellulose, and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; excipients, such as cocoa butter and suppository waxes; oils, such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; glycols, such as propylene glycol; polyols, such as glycerin, sorbitol, mannitol and polyethylene glycol; esters, such as ethyl oleate and ethyl laurate; agar; buffering agents, such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline; Ringer's solution; ethyl alcohol; phosphate buffer solutions; and other non-toxic compatible substances employed in pharmaceutical formulations.

Wetting agents, emulsifiers and lubricants, such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, as well as coloring agents, release agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the compositions.

Examples of pharmaceutically acceptable antioxidants include: water soluble antioxidants, such as ascorbic acid, cysteine hydrochloride, sodium bisulfate, sodium metabisulfite, sodium sulfite and the like; oil-soluble antioxidants, such as ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), lecithin, propyl gallate, α-tocopherol, and the like; and metal chelating agents, such as citric acid, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), sorbitol, tartaric acid, phosphoric acid, and the like.

Formulations of the present invention include those suitable for oral, nasal, topical, buccal, sublingual, rectal, vaginal and/or parenteral administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy. The amount of active ingredient that can be combined with a carrier material to produce a single dosage form will generally be that amount of the compound that produces a therapeutic effect. Generally, out of one hundred per cent, this amount will range from about 1 per cent to about ninety-nine percent of active ingredient,

preferably from about 5 per cent to about 70 per cent, most preferably from about 10 per cent to about 30 per cent.

Methods of preparing these formulations or compositions include the step of bringing into association a compound of the present invention with the carrier and, optionally, one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association a compound of the present invention with liquid carriers, or finely divided solid carriers, or both, and then, if necessary, shaping the product.

Formulations of the invention suitable for oral administration may be in the form of capsules, cachets, pills, tablets, lozenges (using a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth), powders, granules, or as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or as an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion, or as an elixir or syrup, or as pastilles (using an inert base, such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia) and/or as mouth washes and the like, each containing a predetermined amount of a compound of the present invention as an active ingredient. A compound of the present invention may also be administered as a bolus, electuary or paste.

In solid dosage forms of the invention for oral administration (capsules, tablets, pills, dragees, powders, granules and the like), the active ingredient is mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers, such as sodium citrate or dicalcium phosphate, and/or any of the following: fillers or extenders, such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and/or silicic acid; binders, such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinyl pyrrolidone, sucrose and/or acacia; humectants, such as glycerol; disintegrating agents, such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate; solution retarding agents, such as paraffin; absorption accelerators, such as quaternary ammonium compounds; wetting agents, such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate; absorbents, such as kaolin and bentonite clay; lubricants, such a talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof; and coloring agents. In the case of capsules, tablets and pills, the pharmaceutical compositions may also comprise buffering agents. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugars, as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared using binder (for example, gelatin or hydroxypropylmethyl cellulose), lubricant, inert diluent, preservative, disintegrant

(for example, sodium starch glycolate or cross-linked sodium carboxymethyl cellulose), surface-active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

The tablets, and other solid dosage forms of the pharmaceutical compositions of the present invention, such as dragees, capsules, pills and granules, may optionally be scored or prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical-formulating art. They may also be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose in varying proportions to provide the desired release profile, other polymer matrices, liposomes and/or microspheres. They may be sterilized by, for example, filtration through a bacteria-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions that can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use. These compositions may also optionally contain opacifying agents and may be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain portion of the gastrointestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes. The active ingredient can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-described excipients.

Liquid dosage forms for oral administration of the compounds of the invention include pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active ingredient, the liquid dosage forms may contain inert diluent commonly used in the art, such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor and sesame oils), glycerol, tetrahydrofuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof.

Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, coloring, perfuming and preservative agents.

Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, and mixtures thereof.

Formulations of the pharmaceutical compositions of the invention for rectal or vaginal administration may be presented as a suppository, which may be prepared by mixing one or more compounds of the invention with one or more suitable nonirritating excipients or carriers comprising, for example, cocoa butter, polyethylene glycol, a suppository wax or a salicylate, and which is solid at room temperature, but liquid at body temperature and, therefore, will melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

Formulations of the present invention which are suitable for vaginal administration also include pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing such carriers as are known in the art to be appropriate.

Dosage forms for the topical or transdermal administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments, pastes, creams, lotions, gels, solutions, patches and inhalants. The active compound may be mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier, and with any preservatives, buffers, or propellants that may be required.

The ointments, pastes, creams and gels may contain, in addition to an active compound of this invention, excipients, such as animal and vegetable fats, oils, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures thereof.

Powders and sprays can contain, in addition to a compound of this invention, excipients such as lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicates and polyamide powder, or mixtures of these substances. Sprays can additionally contain customary propellants, such as chlorofluorohydrocarbons and volatile unsubstituted hydrocarbons, such as butane and propane.

Transdermal patches have the added advantage of providing controlled delivery of a compound of the present invention to the body. Such dosage forms can be made by dissolving or dispersing the compound in the proper medium. Absorption enhancers can also be used to increase the flux of the compound across the skin. The rate of such flux can be controlled by either providing a rate controlling membrane or dispersing the active compound in a polymer matrix or gel.

Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, solutions and the like, are also contemplated as being within the scope of this invention.

Pharmaceutical compositions of this invention suitable for parenteral administration comprise one or more compounds of the invention in combination with one or more pharmaceutically acceptable sterile isotonic aqueous or nonaqueous solutions, dispersions,

suspensions or emulsions, or sterile powders which may be reconstituted into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use, which may contain antioxidants, buffers, bacteriostats, solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient or suspending or thickening agents.

Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers that may be employed in the pharmaceutical compositions of the invention include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), and suitable mixtures thereof, vegetable oils, such as olive oil, and injectable organic esters, such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms may be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, such as sugars, sodium chloride, and the like into the compositions. In addition, prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought about by the inclusion of agents that delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

In some cases, in order to prolong the effect of a drug, it is desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This may be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material having poor water solubility. The rate of absorption of the drug then depends upon its rate of dissolution which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally-administered drug form is accomplished by dissolving or suspending the drug in an oil vehicle.

Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the subject compounds in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending on the ratio of drug to polymer, and the nature of the particular polymer employed, the rate of drug release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depot injectable formulations are also prepared by entrapping the drug in liposomes or microemulsions that are compatible with body tissue.

The preparations of the present invention may be given orally, parenterally, topically, or rectally. They are of course given by forms suitable for each administration route. For example, they are administered in tablets or capsule form, by injection, inhalation, eye lotion,

ointment, suppository, *etc.*, administration by injection, infusion or inhalation; topical by lotion or ointment; and rectal by suppositories. Oral and/or IV administration is preferred.

The phrases "parenteral administration" and "administered parenterally" as used herein means modes of administration other than enteral and topical administration, usually by injection, and includes, without limitation, intravenous, intramuscular, intraarterial, intrathecal, intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermal, intraperitoneal, transtracheal, subcutaneous, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subarachnoid, intraspinal and intrasternal injection and infusion.

The phrases "systemic administration," "administered systemically," "peripheral administration" and "administered peripherally" as used herein mean the administration of a compound, drug or other material other than directly into the central nervous system, such that it enters the patient's system and, thus, is subject to metabolism and other like processes, for example, subcutaneous administration.

These compounds may be administered to humans and other animals for therapy by any suitable route of administration, including orally, nasally, as by, for example, a spray, rectally, intravaginally, parenterally, intracisternally and topically, as by powders, ointments or drops, including buccally and sublingually.

Regardless of the route of administration selected, the compounds of the present invention, which may be used in a suitable hydrated form, and/or the pharmaceutical compositions of the present invention, are formulated into pharmaceutically acceptable dosage forms by conventional methods known to those of skill in the art.

Actual dosage levels of the active ingredients in the pharmaceutical compositions of this invention may be varied so as to obtain an amount of the active ingredient which is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient, composition, and mode of administration, without being toxic to the patient.

The selected dosage level will depend upon a variety of factors including the activity of the particular compound of the present invention employed, or the ester, salt or amide thereof, the route of administration, the time of administration, the rate of excretion of the particular compound being employed, the duration of the treatment, other drugs, compounds and/or materials used in combination with the particular compound employed, the age, sex, weight, condition, general health and prior medical history of the patient being treated, and like factors well known in the medical arts.

A physician or veterinarian having ordinary skill in the art can readily determine and prescribe the effective amount of the pharmaceutical composition required. For example, the

physician or veterinarian could start doses of the compounds of the invention employed in the pharmaceutical composition at levels lower than that required in order to achieve the desired therapeutic effect and gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

In general, a suitable daily dose of a compound of the invention will be that amount of the compound that is the lowest dose effective to produce a therapeutic effect. Such an effective dose will generally depend upon the factors described above. Generally, intravenous and subcutaneous doses of the compounds of this invention for a patient, when used for the indicated analgesic effects, will range from about 0.0001 to about 100 mg per kilogram of body weight per day, more preferably from about 0.01 to about 50 mg per kg per day, and still more preferably from about 1.0 to about 100 mg per kg per day. An effective amount is that amount treats a protein kinase-associated disorder.

If desired, the effective daily dose of the active compound may be administered as two, three, four, five, six or more sub-doses administered separately at appropriate intervals throughout the day, optionally, in unit dosage forms.

While it is possible for a compound of the present invention to be administered alone, it is preferable to administer the compound as a pharmaceutical composition.

Synthetic Procedure

Compounds of the present invention are prepared from commonly available compounds using procedures known to those skilled in the art, including any one or more of the following conditions without limitation:

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group," unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as *e.g.*, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: http://www.science-of-synthesis.com (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and

H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (*i.e.*, without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.*, by enzymatic cleavage).

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known per se. For example, salts of compounds of the present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.*, the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.*, by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.*, a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.*, by the neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.*, with weak bases, or by treatment with ion exchangers.

Salts can be converted in customary manner into the free compounds; metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable basic agent.

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known per se into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by, *e.g.*, medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to

standard methods, *e.g.*, using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

General process conditions

The following applies in general to all processes mentioned throughout this disclosure.

The process steps to synthesize the compounds of the invention can be carried out under reaction conditions that are known per se, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.*, in the H^+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 190°C, including, for example, from approximately -80°C to approximately 150°C, for example at from -80 to -60°C, at room temperature, at from -20 to 40°C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described in Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or N-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise

indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ.

Prodrugs

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing, and methods of treating protein kinase-associated disorders through administering, pharmaceutically acceptable prodrugs of compounds of the compounds of the invention. For example, compounds of the invention having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (*e.g.*, two, three or four) amino acid residues is covalently joined through an amide or ester bond to a free amino, hydroxy or carboxylic acid group of compounds of the invention. The amino acid residues include but are not limited to the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also includes 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Additional types of prodrugs are also encompassed. For instance, free carboxyl groups can be derivatized as amides or alkyl esters. Free hydroxy groups may be derivatized using groups including but not limited to hemisuccinates, phosphate esters, dimethylaminoacetates, and phosphoryloxymethyloxycarbonyls, as outlined in Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Carbamate prodrugs of hydroxy and amino groups are also included, as are carbonate prodrugs, sulfonate esters and sulfate esters of hydroxy groups. Derivatization of hydroxy groups as (acyloxy)methyl and (acyloxy)ethyl ethers wherein the acyl group may be an alkyl ester, optionally substituted with groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities, or where the acyl group is an amino acid ester as described above, are also encompassed. Prodrugs of this type

are described in J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Free amines can also be derivatized as amides, sulfonamides or phosphonamides. All of these prodrug moieties may incorporate groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities.

Any reference to a compound of the present invention is therefore to be understood as referring also to the corresponding pro-drugs of the compound of the present invention, as appropriate and expedient.

Combinations

A compound of the present invention may also be used in combination with other agents, *e.g.*, an additional protein kinase inhibitor that is or is not a compound of the invention, for treatment of a protein kinase-associated disorder in a subject.

By the term "combination" is meant either a fixed combination in one dosage unit form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the present invention and a combination partner may be administered independently at the same time or separately within time intervals that especially allow that the combination partners show a cooperative, *e.g.*, synergistic, effect, or any combination thereof.

The compounds of the invention may be administered, simultaneously or sequentially, with an antiinflammatory, antiproliferative, chemotherapeutic agent, immunosuppressant, anti-cancer, cytotoxic agent or kinase inhibitor other than a compound of the Formula I or salt thereof. Further examples of agents that may be administered in combination with the compounds of the invention include, but are not limited to, a PTK inhibitor, cyclosporin A, CTLA4-Ig, antibodies selected from anti-ICAM-3, anti-IL-2 receptor, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, and monoclonal antibody OKT3, agents blocking the interaction between CD40 and gp39, fusion proteins constructed from CD40 and gp39, inhibitors of NF-kappa B function, non-steroidal antiinflammatory drugs, steroids, gold compounds, antiproliferative agents, FK506, mycophenolate mofetil, cytotoxic drugs, TNF-α inhibitors, anti-TNF antibodies or soluble TNF receptor, rapamycin, leflunimide, cyclooxygenase-2 inhibitors, paclitaxel, cisplatin, carboplatin, doxorubicin, carminomycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexate, methopterin, mitomycin C, ecteinascidin 743, porfiromycin, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine, gemcitabine, cytosine arabinoside, podophyllotoxin, etoposide, etoposide phosphate, teniposide, melphalan, vinblastine, vincristine, leurosidine, epothilone, vindesine, leurosine, or derivatives thereof.

The compound of the invention and any additional agent may be formulated in separate dosage forms. Alternatively, to decrease the number of dosage forms administered

to a patient, the compound of the invention and any additional agent may be formulated together in any combination. For example, the compound of the invention inhibitor may be formulated in one dosage form and the additional agent may be formulated together in another dosage form. Any separate dosage forms may be administered at the same time or different times.

Alternatively, a composition of this invention comprises an additional agent as described herein. Each component may be present in individual compositions, combination compositions, or in a single composition.

Exemplification of the Invention

The invention is further illustrated by the following examples, which should not be construed as further limiting. The practice of the present invention will employ, unless otherwise indicated, conventional techniques of cell biology, cell culture, molecular biology, transgenic biology, microbiology and immunology, which are within the skill of the art.

GENERAL SYNTHESIS METHODS

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents, and catalysts utilized to synthesis the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Further, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

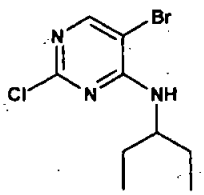
LIST OF ABBREVIATONS

BINAP	(±)-(1,1'-binaphthalene-2-2'diyl)bis(diphenylphosphine)
DIEA	Diethylamine
DIPEA	Diisoproylethylamine
DMF	Dimethylformamide
HPLC	High pressure liquid chromatography
HRMS	High resolution mass spectrometry
HBTU	O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
LC/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry
NMM	N-methylmorpholine
NMP	N-methylpyrrolidine

RT	room temperature
THF	Tetrahydrofuran
Et	Ethyl
NBS	N-Bromosuccinimide
DIAD	Diisopropyl azo dicarboxylate
Ts	Tosyl
TBAF	Tetra-*n*-butylammonium fluoride

Example 1

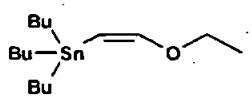
(5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine



To a solution of 5-Bromo-2,4-dichloropyrimidine(4.56 g, 20 mmol) in Ethanol (9 mL) is added 1-Ethylpropylamine (2.6 mL, 22 mmol) and DIEA (7 mL, 40 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 16 hrs, then is concentrated in vacuo and the residue is purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate: hexane=3:97 to 30:70) to give (5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine. MS (ESI)m/z 280 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.1(s, 1H), 5.24(d, 1H), 4.1(m, 1H), 1.58(m, 4H), 0.93(t, 6H).

Example 2

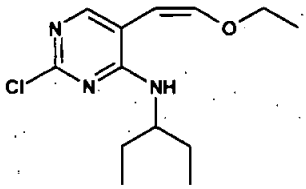
Tributyl-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-stannane



To a solution of Ethyl ethynyl ether (2.26 mL, 50% in hexane, 15 mmol) in toluene (40 mL) is added Tri-n-butyl hydride (2.7 mL, 10 mmol) and AIBN (81 mg, 0.5 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is heated at 100 °C for 16 hrs. After cooling down, the mixture is concentrated in vacuo to give tributyl-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-stannane. The crude product is used as is.

Example 3

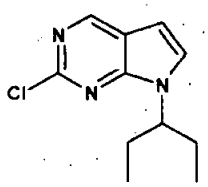
[2-Chloro-5-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine



To a solution of crude compound from example 2 (4.25g, ~75%, 8.8 mmol) in CH_3CN (10 mL) is added (5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (2.25 g, 8 mmol), Et_4NCl (1.33g, 8 mmol) and $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (280 mg, 0.4 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is purged with N_2, sealed in a microwave reactor and heated at 100 °C for 17 mins. After cooling down the mixture is concentrated in vacuo and the residue is purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate : hexane=5:95 to 40:60) to give [2-Chloro-5-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine. MS (ESI)m/z 270 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.02(s, 1H), 6.26(d, 1H), 5.46(d, 1H), 4.91(d, 1H), 4.16(m, 1H), 3.99(q, 2H), 1.60-1.69(m, 2H), 1.43-1.52(m, 2H), 1.32(t, 3H), 0.92(t, 6H).

Example 7

2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

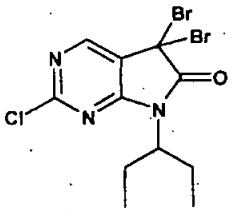


To a solution of [2-Chloro-5-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethylpropyl)-amine(1.1g, 4.07 mmol) in EtOH (8 mL) is added concentrated HCl (0.1 mL) at ambient temperature. The reaction mixture is sealed in a microwave reactor and heated at 100 °C for 10 mins. After cooling down the mixture is concentrated in vacuo to provide 2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine. The crude product is used as it is. The material can be purified by flash chromatography (SiO2, EtOAc : Hexane = 1: 5).

MS (ESI)m/z 224 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.87(s, 1H), 7.30(d, 1H), 6.69(d, 1H), 4.69(m, 1H), 1.77-1.99(m, 4H), 0.77(t, 6H)

Example 8

5,5-Dibromo-2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

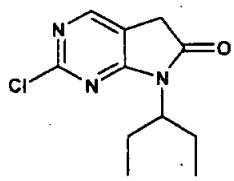


To a mixture of 2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (crude, ~ 4.07 mmol) in t-BuOH (7 mL) is added 2 mL of H_2O at ambient temperature, then NBS (2.28 g, 12.8 mmol) is added to the orange color solution. The mixture is stirred at 28 - 30 °C for 2.5 hrs, then is concentrated and taken up in ethyl acetate, washed with $NaHCO_3$ aqueous solution, and brine. The organics are dried with Na_2SO4, filtered and concentrated to provide 5,5-Dibromo-2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one. The crude product is used as it is.

MS (ESI)m/z 398 $(M+H)^+$.

Example 9

2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

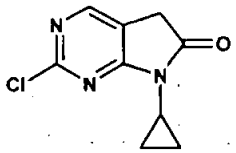
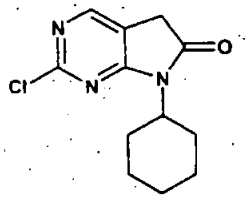
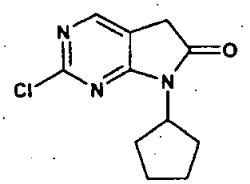
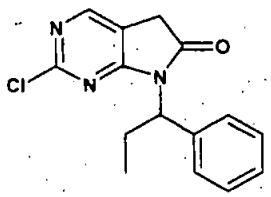


To a solution of 5,5-Dibromo-2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (crude, ~ 5.3 mmol) in acetic acid (6 mL) and THF (4 mL) is added Zn dust (1.37 g, 21 mmol) at 0 °C. The mixture is stirred at 0 °C for 2 mins then heated to room temperature, stirring for 30 mins. The mixture is filtered through celite, rinsed with ethyl acetate. The filtrate is concentrated in vacuo and the residue is purified by flash chromatography (ethyl acetate : hexane=5:95 to 40:60) to give 2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one.

MS (ESI)m/z 240 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.17(s, 1H), 4.20(m, 1H), 3.58(s, 2H), 2.10(m, 2H), 1.84(m, 2H), 0.84(t, 6H).

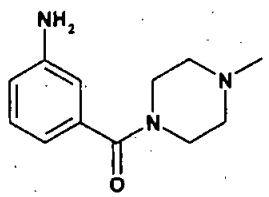
Examples 10-13

By repeating the procedures described in example 6-9, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

Structure	MS(m/z) (M+1)
	210
	252
	238
	288

Example 14

(3-Amino-phenyl)-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanone

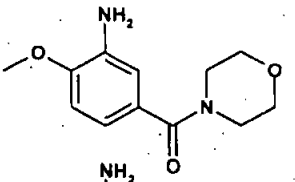
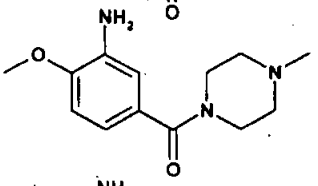
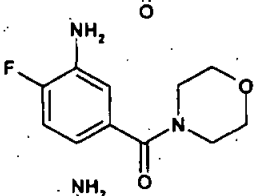
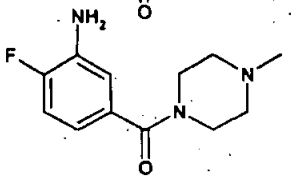
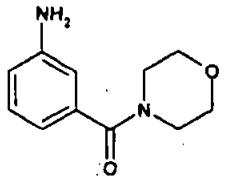
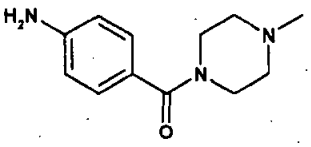


A solution of 3-aminobenzoic acid(1.51 g, 11 mmol), 1-methylpiperazine(1.1 mL, 10 mmol), EDCI·HCl(2.87 g, 15 mmol) and Et_3N (2.8 mL, 20 mmol) in CH_2Cl_2(10 mL) is stirred at room temperature for 20 hours. Then saturated $NaHCO_3$ aqueous solution is added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, and the organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO_2, MeOH: CH_2Cl_2 =0.7:99.3 to 6:93) to give 1.75 g of the title compound as a yellow solid.

MS (ESI)m/z 220 $(M+H)^+$

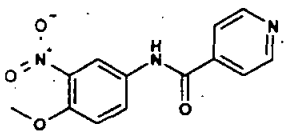
Examples 15-20

By repeating the procedures described in example 14, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

Structure	MS(m/z) (M+1)
	237
	250
	225
	238
	207
	220

Example 21

N-(4-Methoxy-3-nitro-phenyl)-isonicotinamide

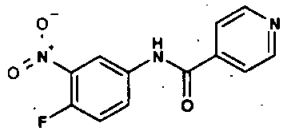


A mixture of 4-methoxy-3-nitroaniline(168 mg, 1 mmol) and Isonicotinoyl chloride hydrogen chloride(267 mg, 0.2 M in 1.5 mmol) in pyridine(1 mL) is sealed in a microwave reactor and heated at 100 °C under microwave radiation for 5 mins. Then 1N NaOH aqueous solution is added to the reaction mixture. After stirring at room temperature for several minutes, the mixture is filtered. The solid is washed with H_2O and air dried to give 263 mg of the title compound as a yellow solid.

MS (ESI)m/z 274 $(M+H)^+$

Example 22

N-(4-Floro-3-nitro-phenyl)-isonicotinamide

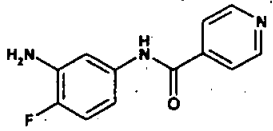


The same procedure is repeated as described in example 21 to give the title compound as a pink solid.

MS (ESI)m/z 262 $(M+H)^+$.

Example 23

N-(3-Amino-4-floro-phenyl)-isonicotinamide

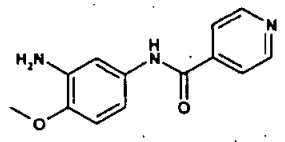


A mixture of 4-floro-3-nitroaniline (100 mg, 0.38 mmol) and Tin chloride(180 mg,0.95 mmol) in EtOH(1 mL) with 4 drops of concentrated HCl is heated at 80 °C for 4 hour. Then saturated $NaHCO_3$ aqueous solution is added. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO2, MeOH:CH_2Cl_2=1:99 to 10:90) to give 55.5 mg of the title compound as yellow solid.

MS (ESI)m/z 232 $(M+H)^+$

Example 24

N-(3-Amino-4-methoxy-phenyl)-isonicotinamide

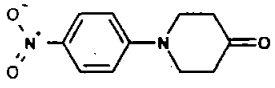


The same procedure can be repeated as described in example 23 to give the title compound as a pink solid.

MS (ESI)m/z 244 $(M+H)^+$.

Example 25

1-(4-Nitro-phenyl)-piperidin-4-one

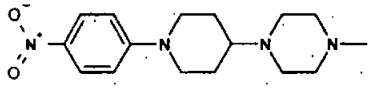


To a solution of 1-(4-Nitro-phenyl)-piperidin-4-ol (100 mg, 0.45 mmol) in CH_2Cl_2(2 mL) is added Dess-Martin periodinane(286 mg, 0.675 mmol) at for 2.5 hours. The reaction is quenched with 1N NaOH aqueous solution. The aqueous layer is extracted with CH_2Cl_2, and the organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO2, EtOAc: Hexane=12:88 to 100:0) to give 84 mg of the title compound as a white solid.

MS (ESI)m/z 221 $(M+H)^+$

Example 26

1-Methyl-4-[1-(4-nitro-phenyl)-piperidin-4-yl]piperazine

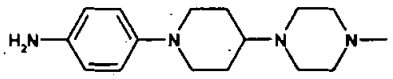


A mixture of 1-(4-Nitro-phenyl)-piperidin-4-one(84 mg, 0.38 mmol) and 1-methylpiperazine(0.085 mL, 0.76 mmol) in MeOH(2 mL) is stirred at room temperature for 5 hours. Then to the reaction mixture is added 0.2 mL of HOAc, followed by $NaCNBH_3$ (72 mg, 1.14 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 0.5 hour, then concentrated. The residue is taken up in EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO2, 2N NH_3 in MeOH:CH_2Cl_2=1:99 to 10:90) to give 46 mg of the title compound as a yellow solid.

MS (ESI)m/z 305 $(M+H)^+$

Example 27

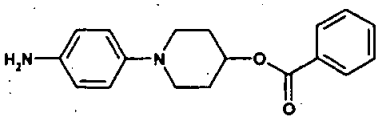
4-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamine



A suspension of 1-Methyl-4-[1-(4-nitro-phenyl)-piperidin-4-yl]-piperazine (46 mg, 0.15 mmol) and Pd/C(10%, 8 mg) in MeOH (2 mL) is stirred at room temperature under H_2(balloon pressure) for 16 hours, then filtered through celite, washed with EtOAc, concentrated under reduced pressure to give 42 mg of the title compound as a light grey solid. MS (ESI)m/z 275 $(M+H)^+$

Example 28

Benzoic acid 1-(4-amino-phenyl)-piperidin-4-yl ester

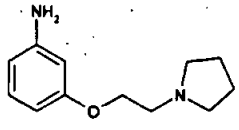


The same procedure is repeated as described in example 23 to give the title compound as a pink solid.

MS (ESI)m/z 297$(M+H)^+$.

Example 29

3-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine



To a mixture of PPh_3 (866 mg, 3.3 mmol) in THF(6 mL) is added DIAD (0.65 mL, 3.3 mmol) at 0 °C. The suspension was stirred for 10 minutes, then heated to room temperature. To the mixture, 4-nitrophenol(460 mg, 3.3 mmol) and 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidine(0.26 mL,2.2 mmol) is added, and the mixture is stirred at room temperature for 16 hours, then concentrated. The residue is taken up in EtOAc, washed with 1N NaOH aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO2,

MeOH:CH_2Cl_2=1:99 to 10:90) to give 277mg of 1-[2-(4-Nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine as a white solid.

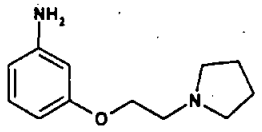
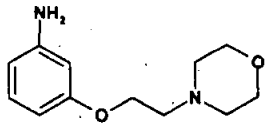
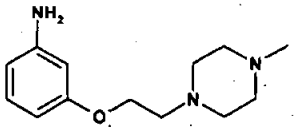
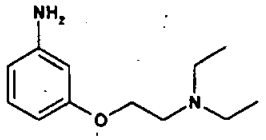
MS (ESI)m/z 237 $(M+H)^+$

The same procedure is repeated as described in example 27 by using 1-[2-(4-Nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine as a starting material to give the title compound as a yellow oil.

MS (ESI)m/z 207$(M+H)^+$.

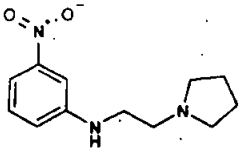
Example 30-33

By repeating the procedures described in example 29, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

Structure	MS(m/z) (M+1)
	207
	223
	236
	209

Example 34

(3-Nitro-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amine

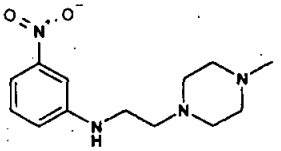


The mixture of 1-fluoro-3-nitrobenzene(420 mg, 3 mmol) in DMF(1.5 mL), N-(2-aminoethyl)-pyrrolidine(514 mg,4.5 mmol) and Cs_2CO_3(977 mg, 3 mmol) is heated at 100°C under microwave radiation for 2.5 hours, then concentrated. The mixture is diluted with EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO2, MeOH:CH_2Cl_2=1:99 to 10:90) to give 130 mg of the title compound as a light brown oil.

MS (ESI)m/z 236 $(M+H)^+$

Example 35

[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-(3-nitro-phenyl)-amine

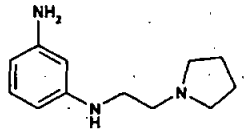


The same procedure is repeated as described in example 34 to give the title compound as a yellow oil.

MS (ESI)m/z 265$(M+H)^+$.

Example 36

N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzene-1,3-diamine

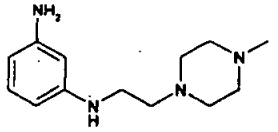


The same procedure is repeated as described in example 27 to give the title compound as a light brown oil.

MS (ESI)m/z 206$(M+H)^+$.

Example 37

N-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-benzene-1,3-diamine

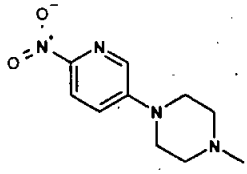


The same procedure is repeated as described in example 27 to give the title compound as a light brown oil.

MS (ESI)m/z 235$(M+H)^+$.

Example 38

1-Methyl-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazine

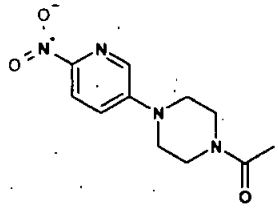


A mixture of 5-bromo-2-nitropyridine(500 mg, 2.46mmol) and 1-methylpiperazine(1 mL) is heated at 80 °C for 2 hour. Then water is added. The aqueous layer is extracted with EtOAc, and the organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO2, MeOH:CH_2Cl_2=0.7:99.3 to 6:93) to give 520 mg of the title compound as yellow solid.

MS (ESI)m/z 223 $(M+H)^+$

Example 39

1-[4-(6-Nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone

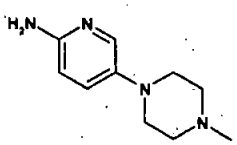


To a mixture of 5-bromo-2-nitropyridine(406 mg, 2 mmol) and 1-acetylpiperazine(256 mg, 2 mmol) in toluene(5 mL) is added Cs_2CO_3, then Pd2(dba)3(74 mg, 0.08 mmol) and BINAP(100 mg, 0.16 mmol) are added. The mixture is degassed, and heated at 100 °C for 16 hours. Then the mixture is cooled down to room temperature, diluted with EtOAc, and filtered through celite. The filtrate is concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO2, MeOH:CH_2Cl_2=0.7:99.3 to 6:93) to give 270 mg of the title compound as yellow solid.

MS (ESI)m/z 251 $(M+H)^+$

Example 40

5-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamine

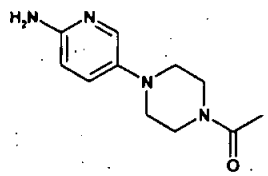


The same procedure is repeated as described in example 27 to give the title compound as a light brown solid.

MS (ESI)m/z 193$(M+H)^+$.

Example 41

1-[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone

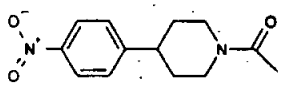


The same procedure is repeated as described in example 27 to give the title compound as a brown solid.

MS (ESI)m/z 221$(M+H)^+$.

Example 42

1-[4-(4-Nitro-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethanone

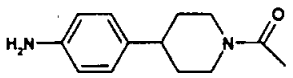


To a solution of 4-(4-Nitro-phenyl)-piperidin (206 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2(3 mL) is added AcCl(0.106 mL, 1.5mmol) at 0 °C. Then Et_3N(0.253 mL, 1.8 mmol) is added slowly. The mixture is stirred at 0 °C for 10 minutes. Then saturated $NaHCO_3$ aqueous solution is added. The aqueous layer is extracted with CH_2Cl_2, and the organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO_2, MeOH:CH_2Cl_2=0.7:99.3 to 6:93) to give 273 mg of the title compound as yellow solid.

MS (ESI)m/z 249 $(M+H)^+$

Example 43

1-[4-(4-Amino-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethanone

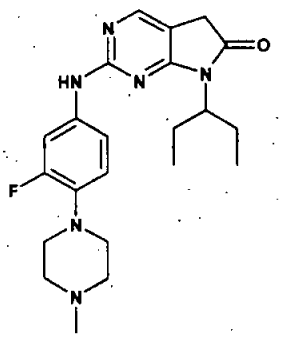


The same procedure is repeated as described in example 27 to give the title compound as a yellow solid.

MS (ESI)m/z 219$(M+H)^+$.

Example 44

7-(1-Ethyl-propyl)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino] -5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one



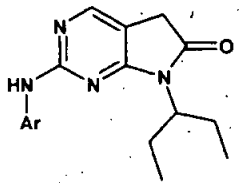
To a mixture of 2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (18 mg, 0.075 mmol) and TsOH (1.12 ml, 0.2 M in 1,4 dioxane) is added 3-Fluoro-4-(4-methylpiperazinn)aniline (23.5 mg, 0.1125 mmol), and DMF (0.25 mL) at ambient temperature. The reaction mixture is sealed in a microwave reactor and heated at 140 °C for 30 mins. The mixture is diluted with EtOAc, washed with $NaHCO_3$ aqueous solution and brine, dried (Na_2SO4), filtered and concentrated. The crude product is purified by prep-HPLC to give 27 mg of the title compound as a brown solid.

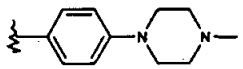
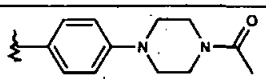
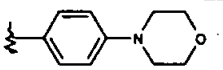
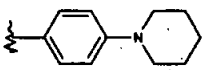
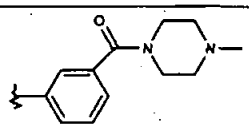
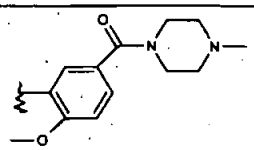
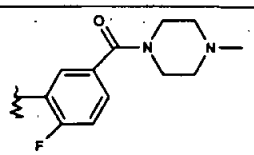
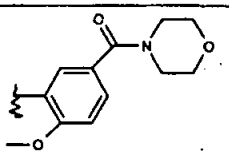
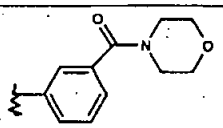
MS (ESI)m/z 413 $(M+H)^+$.

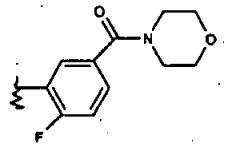
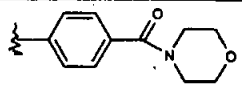
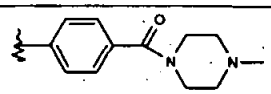
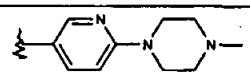
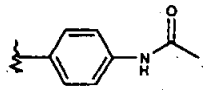
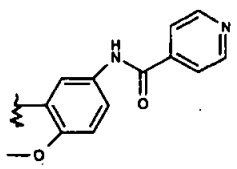
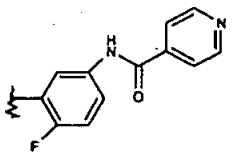
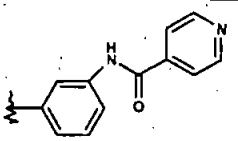
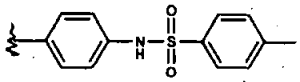
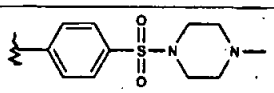
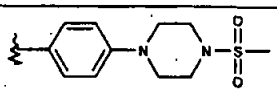
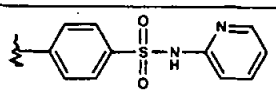
^1H NMR (DMSO, 400 MHz). δ 9.48(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.34(d, 1H), 6.96(t, 1H), 4.08(m, 1H), 3.60(s, 2H), 2.96(s, 4H), 2.51(s, 2H), 2.10(m, 2H), 1.78(m, 2H), 0.79(t, 6H).

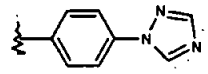
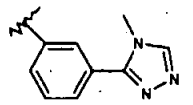
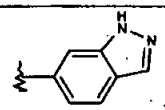
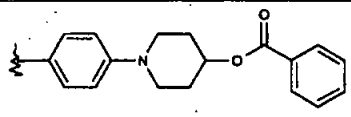
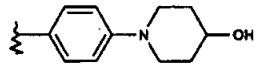
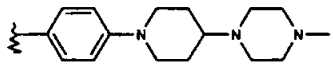
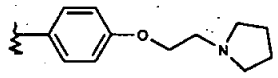
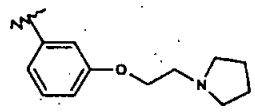
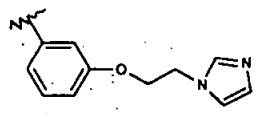
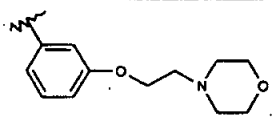
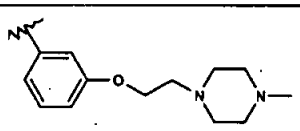
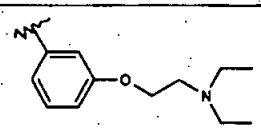
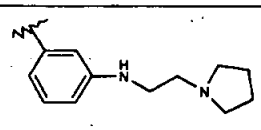
Examples 45-90

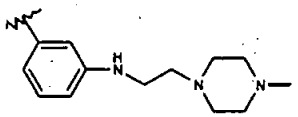
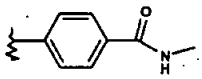
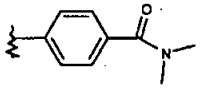
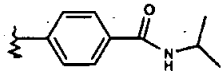
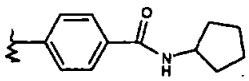
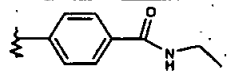
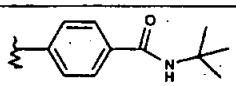
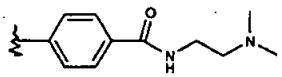
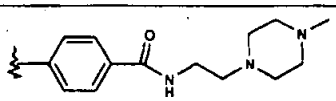
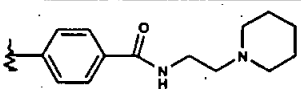
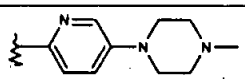
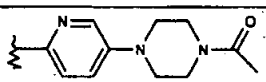
By repeating the procedures described in example 44, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.



Ar	MS Found (M+H)
	395
	423
	382
	380
	423
	453
	441
	440
	410

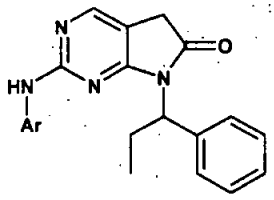
	428
	410
	423
	396
	354
	447
	435
	417
	466
	459
	459
	382

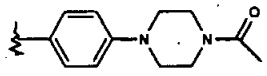
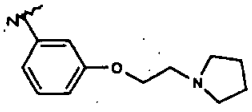
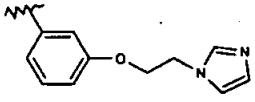
	364
	378
	337
	500
	396
	478
	410
	410
	407
	426
	439
	412
	409

	438
	354
	368
	382
	408
	368
	396
	436
	466
	451
	396
	424

Examples 91-93

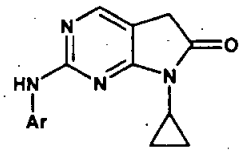
By repeating the procedures described in example 44, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

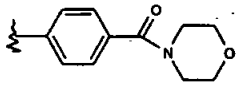
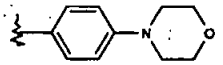
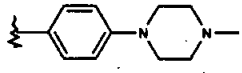


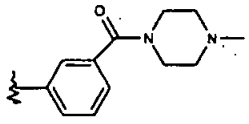
Ar	MS Found (M+H)
	455
	458
	407

Examples 94-97

By repeating the procedures described in example 44, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

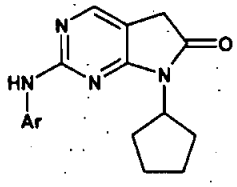


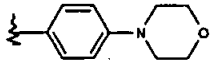
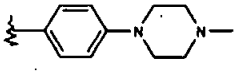
Ar	MS Found (M+H)
	380
	352
	365

	393

Example 98-99

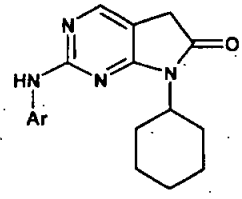
By repeating the procedures described in example 44, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

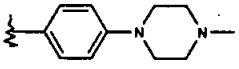


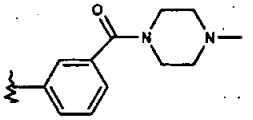
Ar	MS Found (M+H)
	380
	393

Examples 100-101

By repeating the procedures described in example 44, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

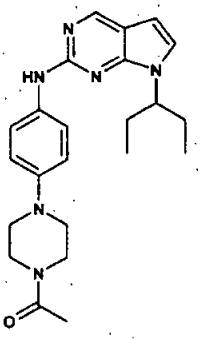


Ar	MS Found (M+H)
	407

	435

Example 102

1-(1-{4-[7-(1-Ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperidin-4-yl)-ethanone

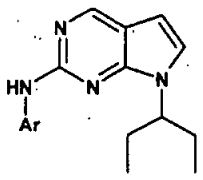


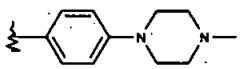
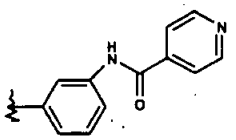
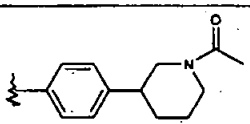
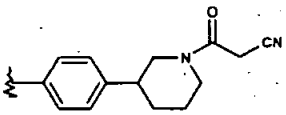
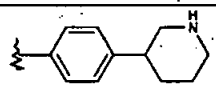
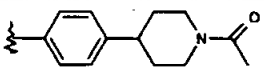
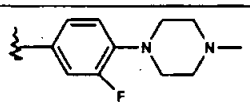
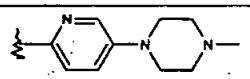
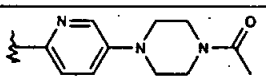
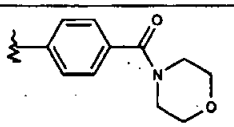
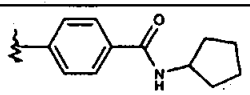
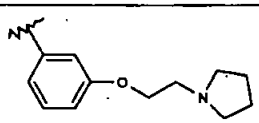
To a mixture of 1-[4-(4-Amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (70.5 mg, 0.32 mmol) and NaOtBu(38.4 mg, 0.4 mmol) in 1,4-dioxane(0.3 mL) is added a solution of 2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine(60 mg, 0.26 mmol) in 1,4-dioxane(0.6 mL) and a suspention of $Pd_2(dba)_3$(12.2 mg, 0.013 mmol) and BINAP (16.6 mg, 0.026 mmol). The mixture is degassed, and heated at 100 °C for 3 hours. Then the mixture is cooled down to room temperature, diluted with EtOAc, and filtered through celite. The filtrate is concentrated under reduced pressure. The crude product is purified prep-HPLC to give 84.9 mg of the title compound as pale white solid.

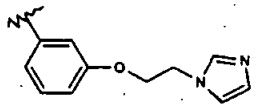
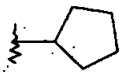
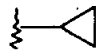
MS (ESI)m/z 407 $(M+H)^+$

Example 103-117

By repeating the procedures described in example 102, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

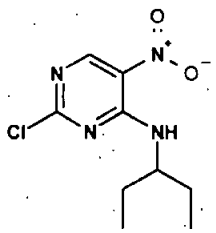


Ar	MS Found (M+H)
	395
	417
	406
	431
	364
	406
	397
	380
	408
	394
	392
	394

	391
	273
	245

Example 118

(2-Chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine

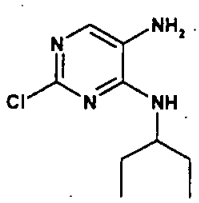


To a solution of 2,4-dichloro-5-nitro-pyrimidine (2g, 10.31mmol) in anhydrous EtOH (20ml) is added 1-ethylpropylamine (1.322ml, 11.341mmol) at 0C (ice bath) under inert atmosphere. To this is added neat DIPEA (2.694ml, 15.465mmol). The reaction is stirred at r.t. for 8hrs. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue is dissoloved with EtOAc. The organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO2, 1:3 EtOAC/Hexane) gives the desired product.

MS (ESI)m/z 245.1

Example 119

(2-Chloro-5-amino-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine

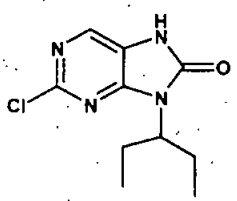


To a solution of (2-Chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (1g, 4.087mmol) in anhydrous EtOH (50ml) is added Tin(II) chloride (2.324g, 12.2607mmol) and concentrated HCl (1ml) at ambient temperature. The reaction is heated to 80 °C for 1h and quenched with 1N NaOH at 0 °C. The mixture is extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na2SO4, and concentrated in vacuo to give the crude product. The crude is used as is.

MS(ESI)m/z 215.2

Example 120

2-Chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one

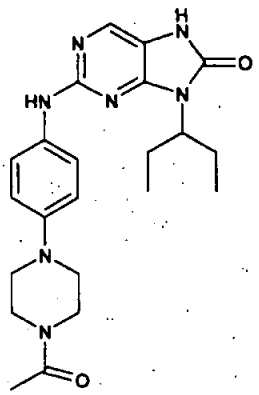


To a microwave vial is added the crude (2-Chloro-5-amino-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (0.5g, 2.329mmol) and anhydrous DMF(15ml) followed by 1,1'-carbonyldiimidazole (1.133g, 6.987mmol). Sealed vial and microwave heated at 100 °C for 10 min. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with water, dried over Na2SO4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO2, 1:1 EtOAC/Hexane) gives the desired product.

MS(ESI) m/z 241.1

Example 121

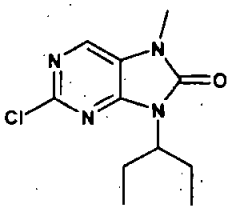
2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one



By repeating the procedures described in example 44, using 2-Chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one as a starting material, the desired product is obtained.
MS (ESI) 424.2

Example 122

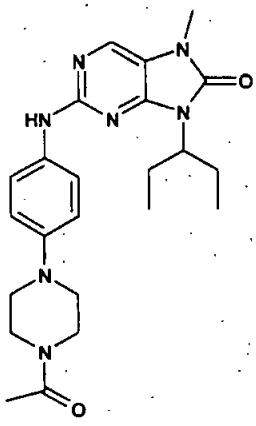
2-Chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-7,9-dihydro-purin-8-one



To a solution of 2-Chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one (100mg, 0.41 mmol) in anhydrous DMF (2ml) is added methyl iodide (21 ul, 0.41 mmol) followed by NaH (50%, 22mg, 0.4571mmol). The reaction is stirred under nitrogen for 1.5h. The reaction mixture is quenched with ice water and extracted with EtOAc. The extracts are dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give the crude 2-Chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-7,9-dihydro-purin-8-one. The crude product is used as is.
MS (ESI)m/z 255.1

Example 123

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-9-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-7,9-dihydro-purin-8-one

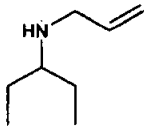


By repeating the procedures described in example 44, using 2-Chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-7,9-dihydro-purin-8-one as a starting material, the desired product is obtained.

MS(ESI)m/z 438.2

Example 124

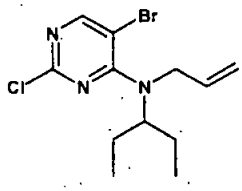
Allyl-(1-ethyl-propyl)-amine



To a solution of 3-pentanone (1g, 11.61mmol) in anhydrous 1,2-dichloroethane (45ml) is added allylamine(0.872ml, 11.61mmol) followed by NaBH(OAc)3 (3.44g, 16.254mmol) at ambient temperature and under nitrogen. The reaction is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is quenched with 1N NaOH and extracted with dichloromethane. The extract is dried over Na_2SO_4 and concentrated in vaccuo to allyl-(1-ethyl-propyl)-amine

Example 125

Allyl-(5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ehtyl-propyl)-amine

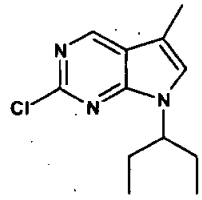


To a solution of allyl-(1-ethyl-propyl)-amine (10 mmol) is added anhydrous isopropanol (50ml) and 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine (2.979g, 5mmol) followed by diisopropylethylamine (2.61ml, 15mmol) at ambient temperature. The reaction is stirred overnight and concentrated in vacuo. The residue is purified with column chromatography (SiO2, 1:5 EtOAC/Hexane) to give the desired product.

MS (ESI)m/z 320.0

Example 126

2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

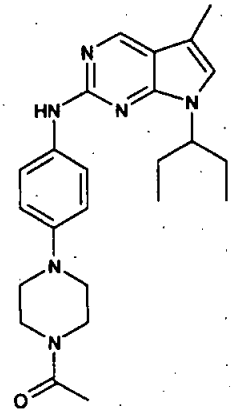


To a solution of allyl-(5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ehtyl-propyl)-amine (2.76g, 8.7 mmol) in anhydrous DMF (15ml) was added 8 mol % of Pd(OAc)2 (156mg, 0.69 mmol) and 8 mol% of PPh3 (182mg, 0.69 mmol) and triethylamine (2.4 ml, 17.3 mmol) a The reaction is stirred at 100 °C overnight. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with water, dried over Na2SO4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO2, 1:2 EtOAC/Hexane) gives the desired product.

MS (ESI) m/z 238.2

Example 127

1-(4-{4-[7-(1-Ethyl-propyl)-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone

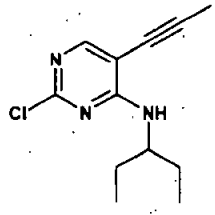


By repeating the procedures described in example 102, using 2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a starting material, the desired product is obtained.

MS (ESI)m/z 421.2

Example 128

(2-Chloro-5-prop-1-ynyl-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine

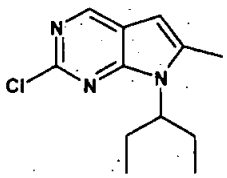


To a microwave vial is added a solution of (5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (0.5g, 1.80 mmol) in anhydrous toluene (10ml), tributyl(1-propynyl)-tin (1.1 ml, 3.6 mmol) and 2 mol% of Pd(PPh3)4 (41.5 mg, 0.036 mmol). The reaction is heated at 120 °C for 1hr by employing microwave. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with sat. $NaHCO_3$ aqueous solution and water, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO2, 1:5 EtOAC/Hexane) gives 0.32 g of the desired product.

MS(ESI)m/z 238.2

Example 129

2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

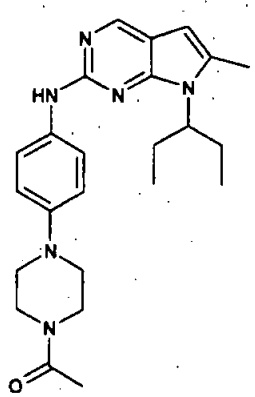


In a microwave vial is added (2-Chloro-5-prop-1-ynyl-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (0.22 g, 0.92 mmol), anhydrous DMF (3ml), and CuI (53 mg, 0.27 mmol). The reaction is heated at 160 °C for 1hr by employing microwave. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with sat. NaHCO3 aqueous solution and water, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO_2, 1:4 EtOAC/Hexane) gives 43 mg of the desired product.

MS (ESI)m/z 238.2.

Example 130

1-(4-{4-[7-(1-Ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone

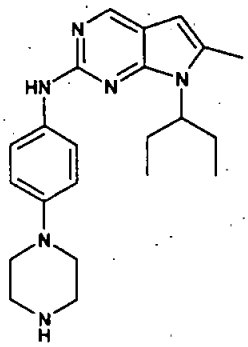


By repeating the procedures described in example 102, using 2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a starting material, the desired product is obtained.

MS (ESI)m/z 421.4

Example 131

[7-(1-Ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine

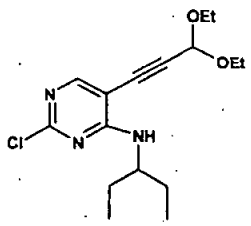


By repeating the procedures described in example 102, using 2-Chloro-7-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a starting material, the desired product is obtained.

MS (ESI)m/z 379.1

Example 132

[2-Chloro-5-(3,3-diethoxy-prop-1-ynyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

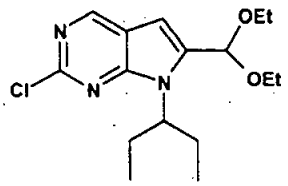


To a mixture of (5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (420 mg, 1.5 mmol) and propiolaldehyde diethyl acetal(0.32 mL, 2.25 mmol) in DMF (6 mL) is added $PdCl_2(PPh_3)_2$(105 mg, 0.15 mmol) and CuI(28 mg, 0.15 mmol), followed by Et_3N(0.42 mL, 3 mmol). The mixture is degassed and heated at 55 °C for 16 h. Then the mixture is cooled down to room temperature, diluted with EtOAc, washed with water and brine. The organic layer is dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO2, EtOAc:Heptane=5:95 to 40:60) to give 182 mg of the title compound as a light brown oil.

MS (ESI)m/z 326 $(M+H)^+$

Example 133

2-Chloro-6-diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

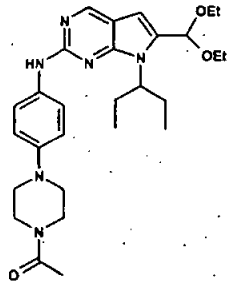


To a solution of [2-Chloro-5-(3,3-diethoxy-prop-1-ynyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine(326 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) is added a solution of 1M TBAF in THF(5 mL, 5 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is heated at 68 °C for 2 hours. After cooling down, the mixture is concentrated in vacuo. The crude product is purified by column chromatography (SiO2, EtOAc:Heptane=5:95 to 40:60) to give 307 mg of the title compound as a colorless oil.

MS (ESI)m/z 326 $(M+H)^+$.

Example 134

1-(4-{4-[6-Diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone

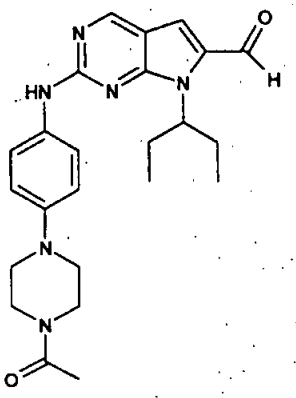


By repeating the procedures described in example 102, using -Chloro-6-diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a starting material, the desired product is obtained.

MS (ESI)m/z 509 $(M+H)^+$

Example 135

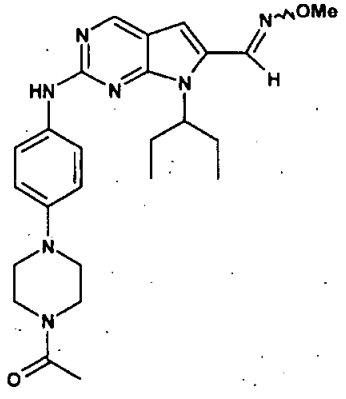
2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde



To a solution 1-(4-{4-[6-Diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone (178 mg, 0.35 mmol) in 1,4 dioxane (2.8 mL) is added 0.8 mL of concentrated HCl at ambient temperature. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 30 mins. The mixture is neutralized with 1 N NaOH aqueous solution and saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, extracted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to give 160 mg of the title compound as a yellow solid.

MS (ESI)m/z 435 $(M+H)^+$.

Example 136

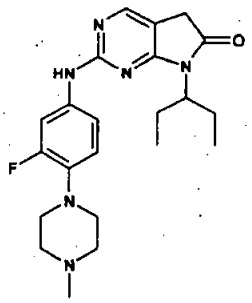


A mixture of 2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde (25 mg, 0.057 mmol), methoxylamine hydrochloride (20 mg, 0.22 mmol) and 6N HCl (0.03 mL) in EtOH(1 mL) is stirred at ambient temperature for 6h. The mixture is quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, extracted with CH_2Cl_2. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4,

and concentrated under reduced pressure to give the crude product. The crude product is purified by prep-HPLC to give 12 mg of the title compound as a bright yellow solid. MS (ESI)m/z 464 $(M+H)^+$.

Example 137

7-(1-Ethyl-propyl)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one



To a solution of 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine (4.56 g, 20 mmol) in ethanol (9 mL) is added 1-ethylpropylamine (2.6 mL, 22 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (7 mL, 40 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 16 h and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/hexane 3:97 to 30:70) to give (5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine. LCMS: 280 $(M+H)^+$

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.1 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

To a solution of tributyl-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-stannane (4.25 g, 8.8 mmol) in CH_3CN (10 mL) is added (5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (2.25 g, 8 mmol), Et_4NCl (1.33g, 8 mmol) and $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (280 mg, 0.4 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is purged with N_2, sealed in a microwave reactor and heated at 100 °C for 20 min. After cooling to room temperature, the mixture is concentrated in vacuo and the residue is purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/hexane 5:95 to 40:60) to give [2-Chloro-5-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine. LCMS: 270 $(M+H)^+$

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.02 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.92 (t, 6H)

To a solution of [2-chloro-5-((Z)-2-ethoxy-vinyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethylpropyl)-amine (1.1 g, 4.07 mmol) in EtOH (8 mL) is added concentrated HCl (0.1 mL) at ambient

temperature. The reaction mixture is sealed in a microwave reactor and heated at 100 °C for 10 min. After cooling to room temperature, the mixture is concentrated in vacuo to provide 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine. The crude product is used as it is. The crude product can be purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/Hexane 1: 5).

LCMS: 224 $(M+H)^+$

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.87 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 1.77-1.99 (m, 4H), 0.77 (t, 6H)

To a mixture of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (crude, ~ 4.07 mmol) in t-BuOH (7 mL) was added 2 mL of H_2O at ambient temperature, then NBS (2.28 g, 12.8 mmol) was added to the orange color solution. The mixture is stirred at 30 °C for 2.5 h, then is concentrated and taken up in ethyl acetate, washed with $NaHCO_3$ aqueous solution, and brine. The organic portion is dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated to provide 5,5-dibromo-2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one. The crude product is used as it is.

LCMS: 398 $(M+H)^+$.

To a solution of 5,5-dibromo-2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (crude, ~ 5.3 mmol) in acetic acid (6 mL) and THF (4 mL) is added Zn dust (1.37 g, 21 mmol) at 0 °C. The mixture is stirred at 0 °C for 2 min then warmed up to room temperature, stirred for 30 min. The mixture is filtered through a pad of Celite, rinsed with ethyl acetate. The filtrate is concentrated in vacuo and the residue is purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/hexane 5:95 to 40:60) to give 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one.

LCMS: 240 $(M+H)^+$

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.17 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.84 (t, 6H).

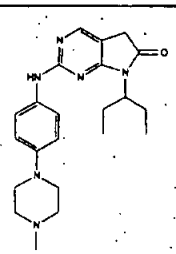
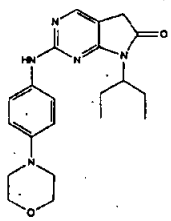
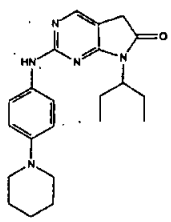
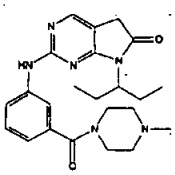
To a mixture of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (18 mg, 0.075 mmol) and TsOH (1.12 ml, 0.2 M in 1,4 dioxane) is added 3-fluoro-4-(4-methylpiperazine)aniline (23.5 mg, 0.1125 mmol), and DMF (0.25 mL) at ambient temperature. The reaction mixture is sealed in a microwave reactor and heated at 140 °C for 30 min. The mixture is diluted with EtOAc, washed with $NaHCO_3$ aqueous solution and brine. The organics is dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product is purified by preparative HPLC to give 27 mg of 7-(1-ethyl-propyl)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one as a brown solid.

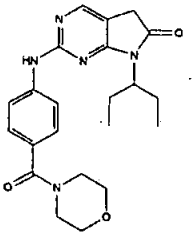
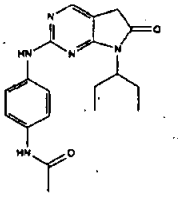
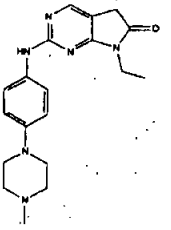
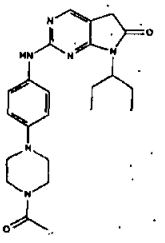
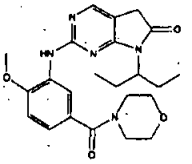
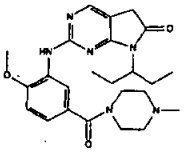
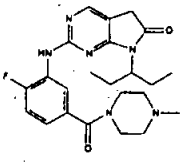
LCMS: 413 $(M+H)^+$.

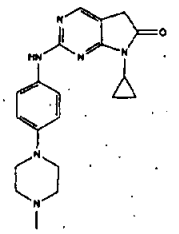
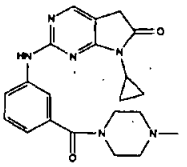
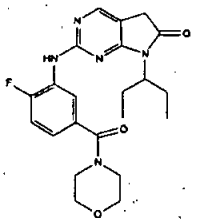
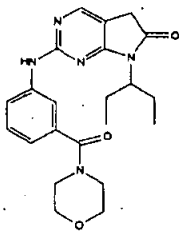
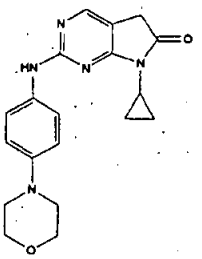
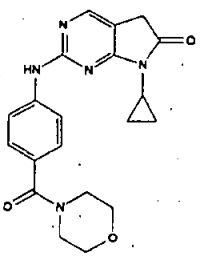
^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz). δ 9.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.79 (t, 6H).

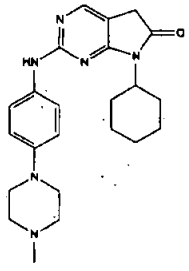
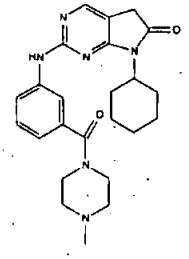
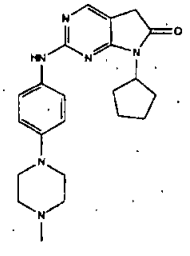
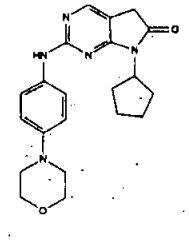
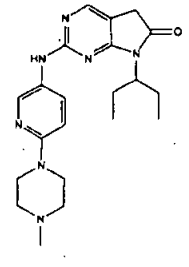
Examples 138-199

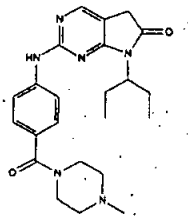
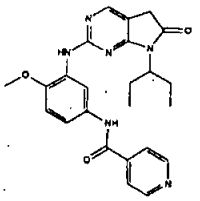
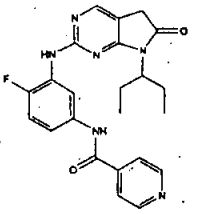
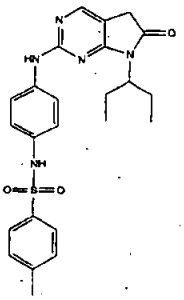
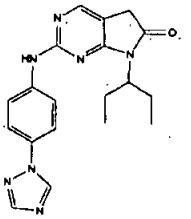
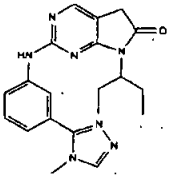
By repeating the procedures described in example 137, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

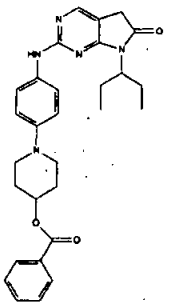
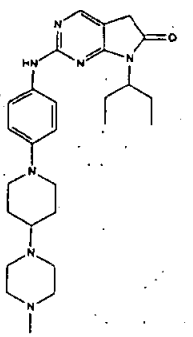
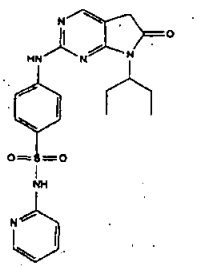
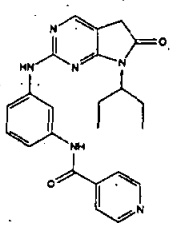
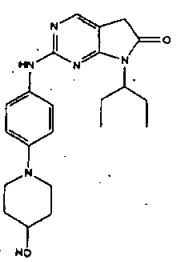
Example	Structure	MS found (M+1)
138		395
139		382
140		380
141		423

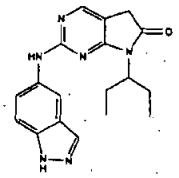
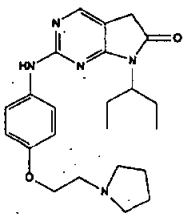
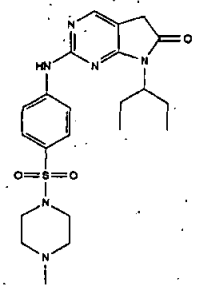
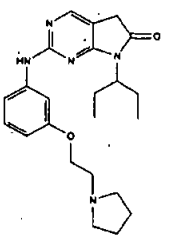
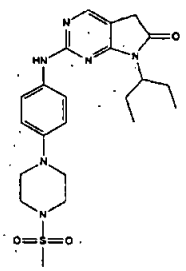
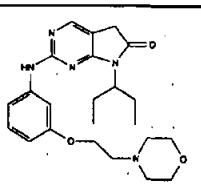
142		410
143		354
144		353
145		423
146		440
147		453
148		441

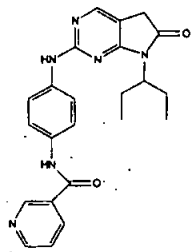
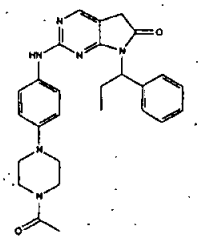
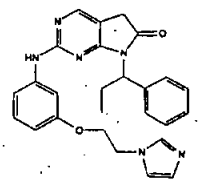
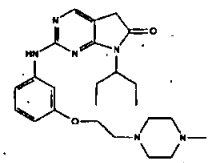
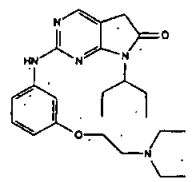
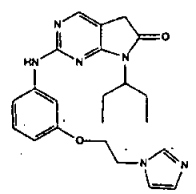
149		365
150		393
151		428
152		410
153		352
154		380

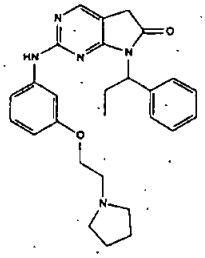
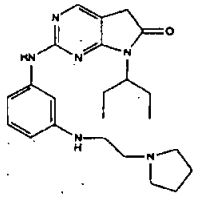
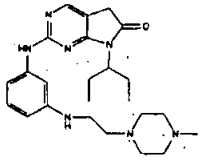
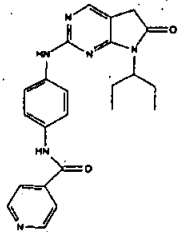
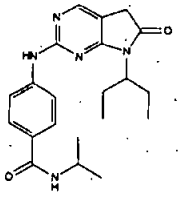
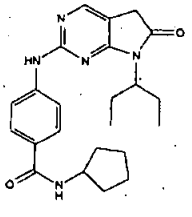
155		407
156		435
157		393
158		380
159		396

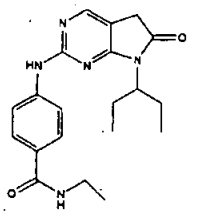
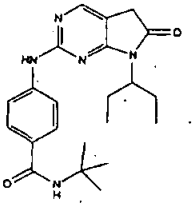
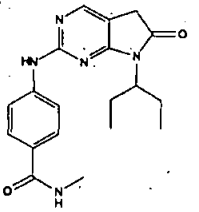
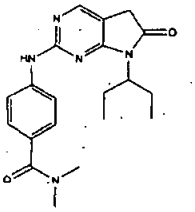
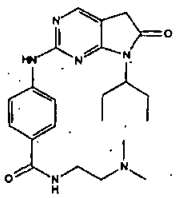
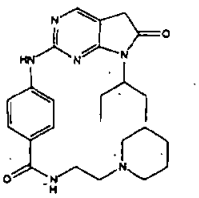
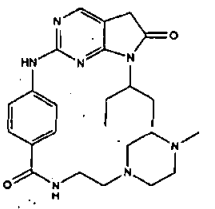
160		423
161		447
162		435
163		466
164		364
165		378

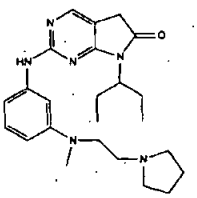
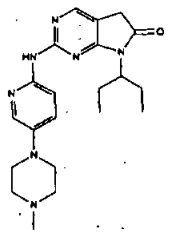
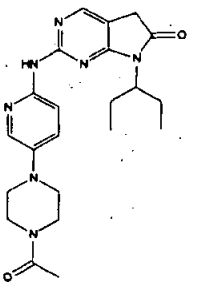
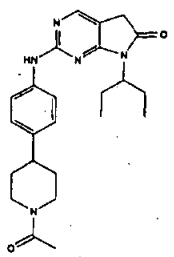
166		500
167		478
168		382
169		417
170		396

171		337
172		410
173		459
174		410
175		459
176		426

177		417
178		455
179		407
180		439
181		412
182		407

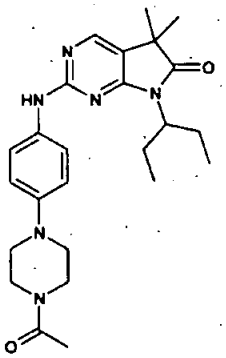
183		458
184		409
185		438
186		417
187		382
188		408

189		368
190		396
191		354
192		368
193		436
194		451
195		466

196		423
197		396
198		424
199		422

Example 200

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one



To a solution of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (40 mg, 0.17 mmol) in THF (1.5 mL) is added NaH (60 % dispersion in mineral oil, 20 mg, 0.42 mmol) at 0 °C. The reaction mixture is stirred for 30 min and then cooled to 0 °C. After the addition of iodomethane (0.023 mL, 0.37 mmol) at 0 °C, the mixture is stirred for 3 hr. The reaction mixture is quenched with aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The organics is washed with aquous sodium carbonate solution and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, evaporated in vacuo. The residue is purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/Hexane 1:10) to give 20 mg of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.11 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.82 (t, 6H).

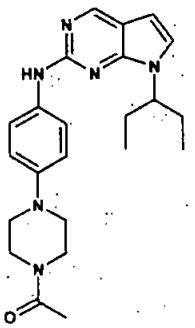
To a solution of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (20 mg, 0.075 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) and DMF (0.2 mL) are added 1-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (24.5 mg, 0.11 mmol) and p-toluenesulfonic acid (17 mg, 0.089 mmol). The reaction mixture is sealed in a microwave reactor and heated at 140 °C for 30 min. The mixture is diluted with EtOAc and washed with 1N NaOH solution. The organics is dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The residue is purified by prep-HPLC to give 30 mg of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one as a pale yellow solid.

LCMS: 451 $(M+H)^+$

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.91 (br s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.83 (t, 3H).

Example 201

1-(1-{4-[7-(1-Ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperidin-4-yl)-ethanone



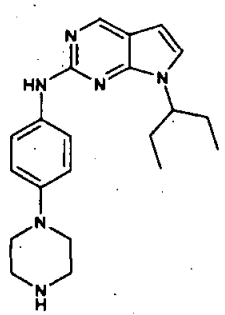
To a mixture of 1-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (70.5 mg, 0.32 mmol) and sodium tert-butoxide (38.4 mg, 0.4 mmol) in 1,4-dioxane (0.3 mL) are added a solution of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (60 mg, 0.26 mmol) in 1,4-dioxane (0.6 mL), $Pd_2(dba)_3$ (12.2 mg, 0.013 mmol) and BINAP (16.6 mg, 0.026 mmol). The mixture is degassed, and heated at 100 °C for 3 h. The mixture is cooled to room temperature, diluted with EtOAc, and filtered through a pad of Celite. The filtrate is concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by preparative HPLC to give 84.9 mg of 1-(1-{4-[7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperidin-4-yl)-ethanone as a pale white solid.

LCMS: 407.3 $(M+H)^+$

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.59 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.25 (br s, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 0.82 (t, 6H).

Example 202

[7-(1-Ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine



To a mixture of 4-(4-amino-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (133 mg, 0.48 mmol) and sodium tert-butoxide (57.6 mg, 0.6 mmol) in 1,4-dioxane (0.5 mL) is

added a solution of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (90 mg, 0.4 mmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL), $Pd_2(dba)_3$ (18.3 mg, 0.02 mmol) and BINAP (25 mg, 0.04 mmol). The mixture is degassed, and heated at 100 °C for 3 h. The mixture is cooled to room temperature, diluted with EtOAc, and filtered through celite. The filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc : Hexane = 1 : 1) to give 167 mg of 4-{4-[7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a pale yellow solid.

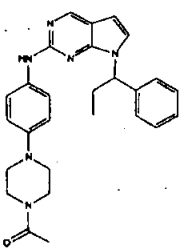
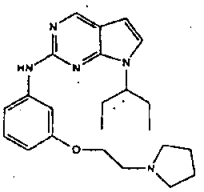
LCMS: 465.5 $(M+H)^+$

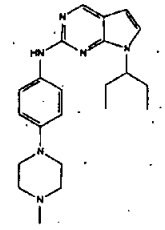
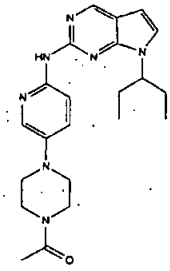
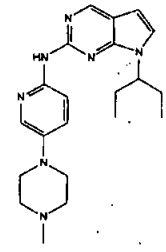
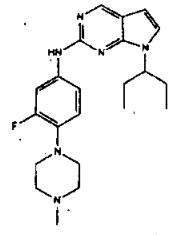
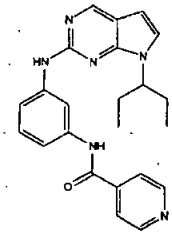
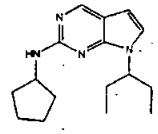
To a solution of 4-{4-[7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (167 mg, 0.36 mmol) in dichloromethane (3 mL) is added trifluoroacetic acid (1 mL). The reaction mixture is stirred for 1 h and concentrated in vacuo. The residue is diluted with dichloromethane, washed with $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification by preparative HPLC afforded 130 mg of [7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine as a yellowish solid.

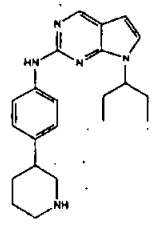
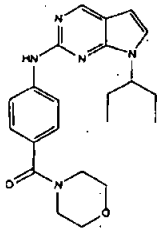
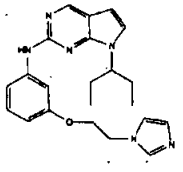
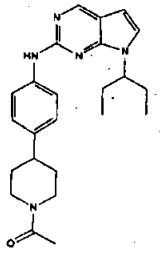
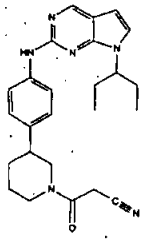
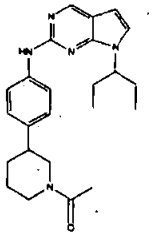
LCMS: 365.2 $(M+H)^+$

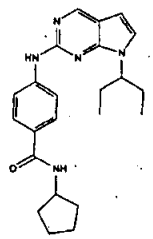
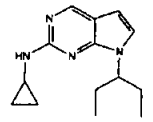
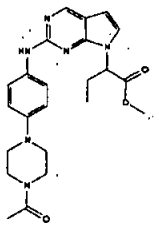
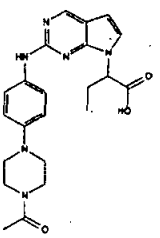
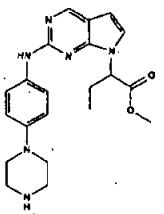
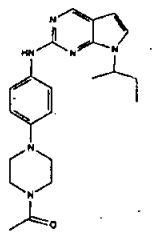
Examples 203 - 262

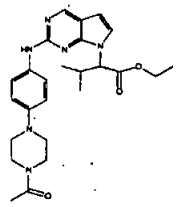
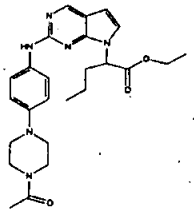
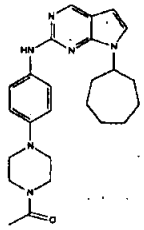
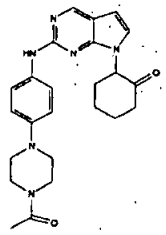
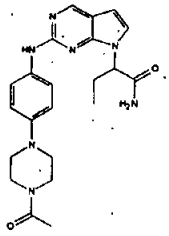
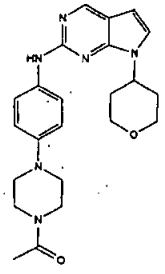
By repeating the procedures described in example 201 and 202, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

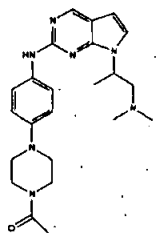
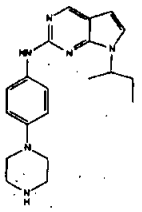
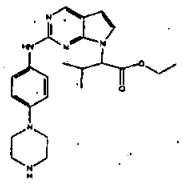
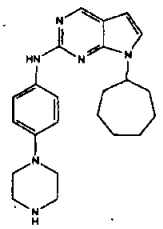
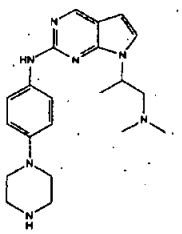
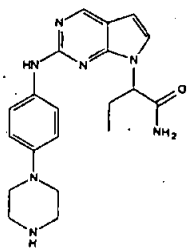
Example	Structure	MS found (M+1)
203		455.2
204		394

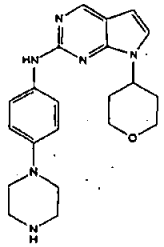
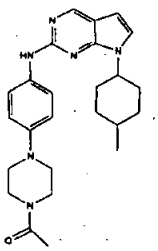
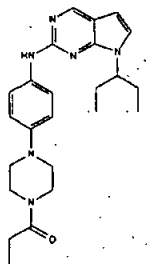
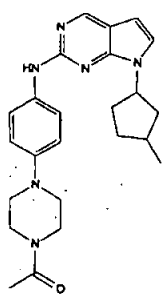
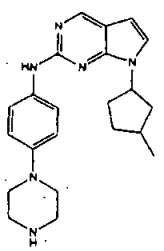
205		395
206		408
207		380
208		397
209		417
210		273

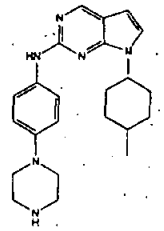
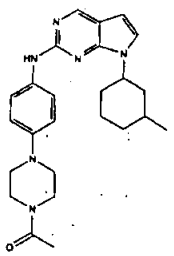
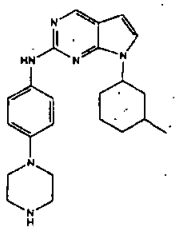
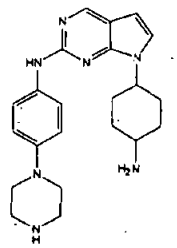
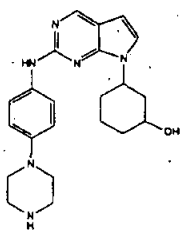
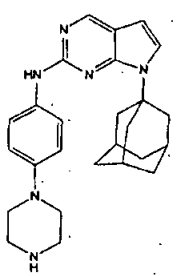
211		364
212		394
213		391
214		406
215		431
216		406

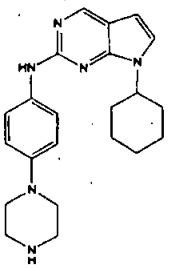
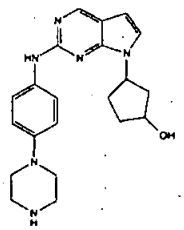
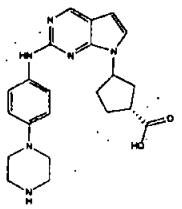
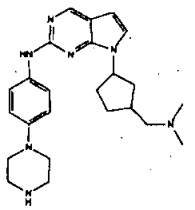
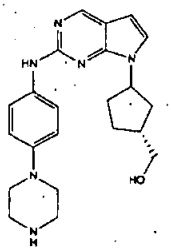
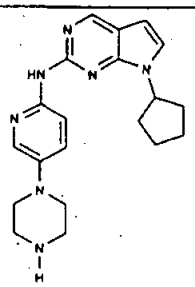
217		392
218		245
219		437.4
220		423.4
221		395.3
222		393.2

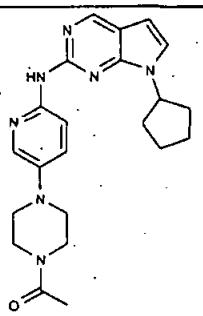
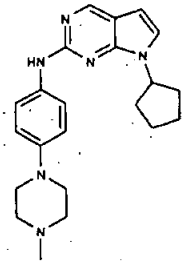
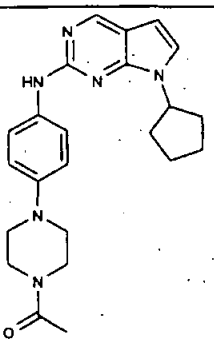
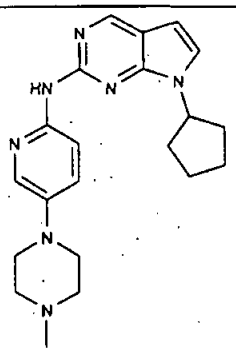
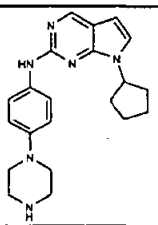
223		465.3
224		465.4
225		433.3
226		433.2
227		422.4
228		421.4

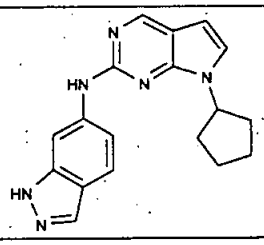
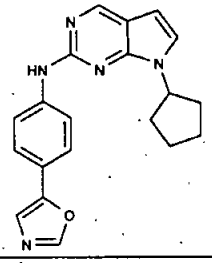
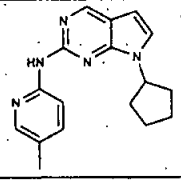
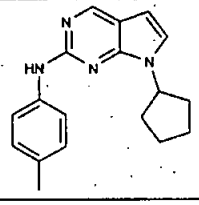
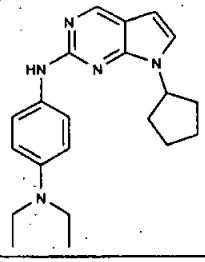
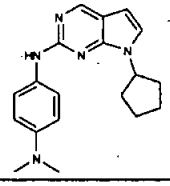
229		422.4
230		351.2
231		423.2
232		391.2
233		380.3
234		380.3

235		379.2
236		433.3
237		421.3
238		419.4
239		377.4

240		391.3
241		433.4
242		391.3
243		392.3
244		393.3
245		429.2

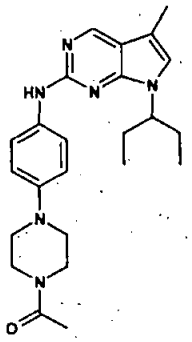
246		377.2
247		379.3
248		407.3
249		420.5
250		393.2
251		364

252		406
253		377
254		405
255		378
256		363.23

257		319.16
258		346.17
259		294.17
260		203.17
261		350.23
262		322.20

Example 263

1-(4-{4-[7-(1-Ethyl-propyl)-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone



To a solution of 3-pentanone (1g, 11.6 mmol) in anhydrous 1,2-dichloroethane (45 mL) is added allylamine (0.872 mL, 11.6 mmol) followed by $NaBH(OAc)_3$ (3.44 g, 16.3 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is quenched with 1N NaOH and extracted with dichloromethane. The extract is dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give 1.27g of allyl-(1-ethyl-propyl)-amine. The crude product is used as it is.

To a solution of allyl-(1-ethyl-propyl)-amine (1.27 g, 10 mmol) is added anhydrous isopropanol (50 mL) and 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine (3.0 g, 5 mmol) and diisopropylethylamine (2.61 mL, 15 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is stirred overnight and concentrated in vacuo. The residue is purified with column chromatography (SiO_2, EtOAC/hexane 1:5) to give 2.76 g of allyl-(5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ehtyl-propyl)-amine.

LCMS: 320.0 $(M+H)^+$

To a solution of allyl-(5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ehtyl-propyl)-amine (2.76 g, 8.7 mmol) in anhydrous DMF (15mL) is added $Pd(OAc)_2$ (156 mg, 0.69 mmol) and PPh_3 (182 mg, 0.69 mmol) and triethylamine (2.4 mL, 17.3 mmol). The reaction mixture is stirred at 100 °C overnight. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO_2, EtOAC/hexane 1:2) gives 0.95 g of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine.

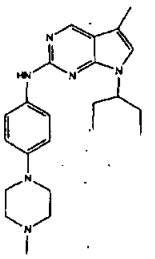
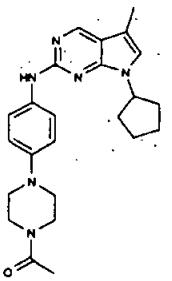
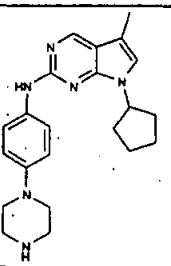
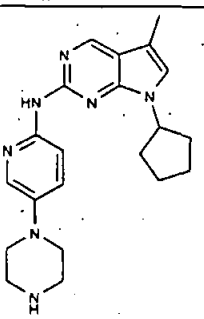
LCMS: 238.2 $(M+H)^+$

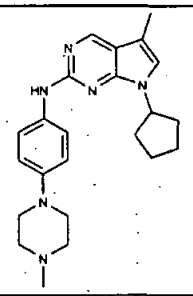
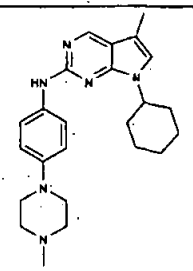
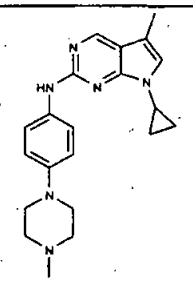
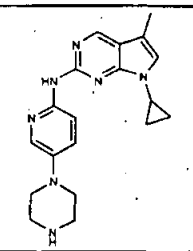
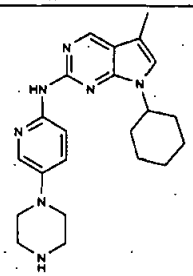
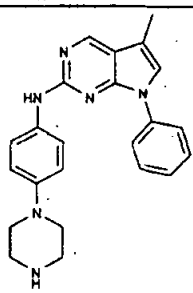
By repeating the procedures described in example 65, using 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a starting material, 1-(4-{4-[7-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone is obtained.

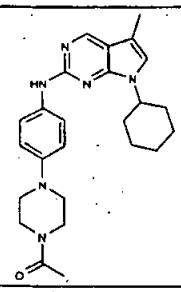
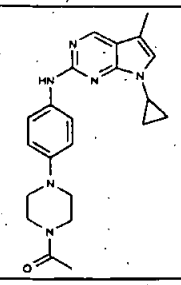
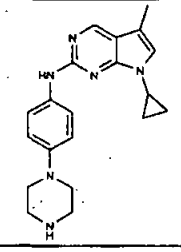
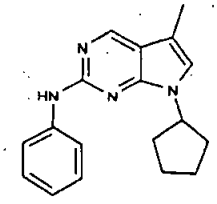
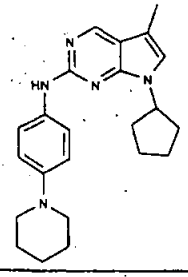
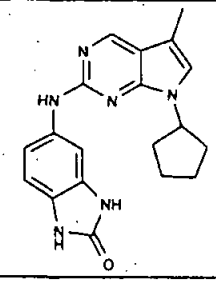
LCMS: 421.2 $(M+H)^+$

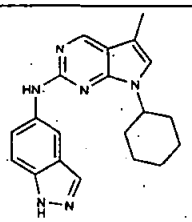
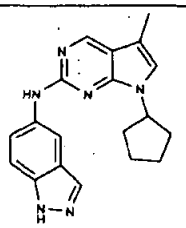
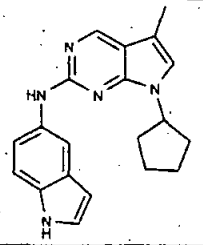
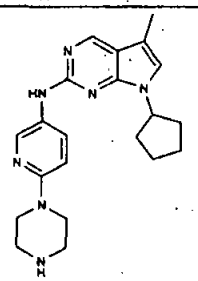
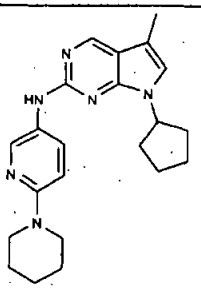
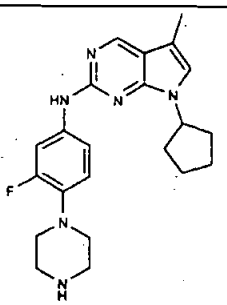
Examples 264 - 319

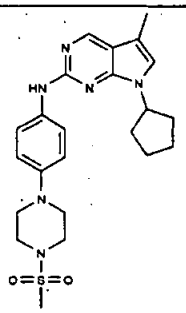
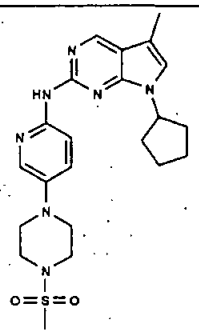
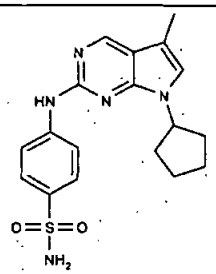
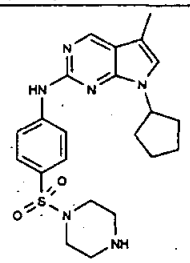
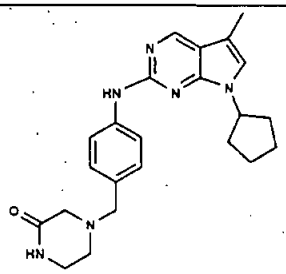
By repeating the procedures described in example 115, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

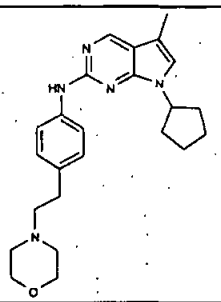
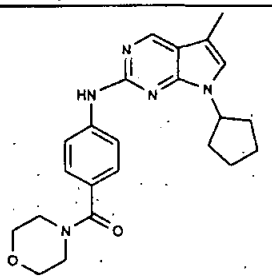
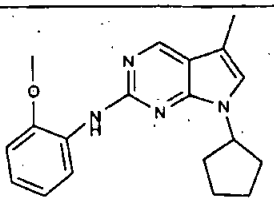
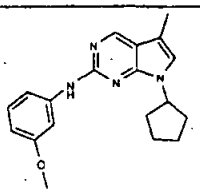
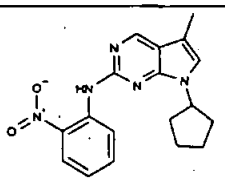
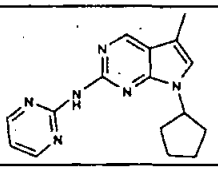
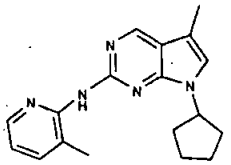
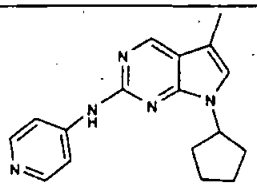
Example	Structure	MS found (M+1)
264		393.3
265		419.26
266		377.24
267		377.24

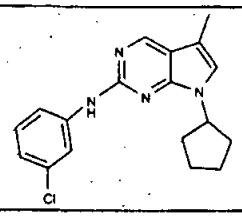
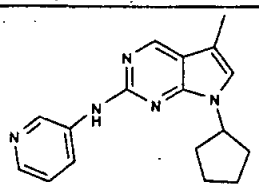
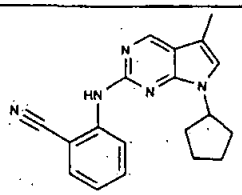
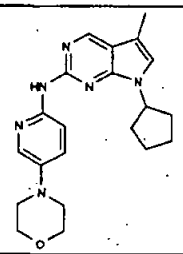
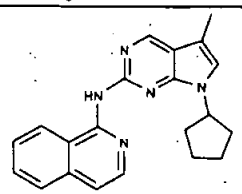
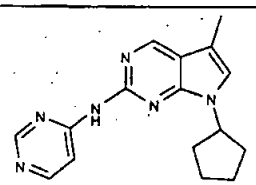
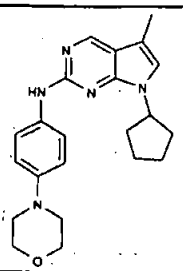
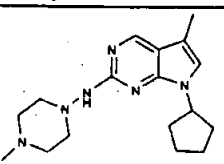
268		391.26
269		405.28
270		363.23
271		350.21
272		392.26
273		385

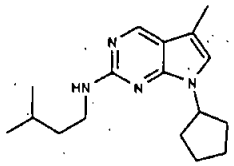
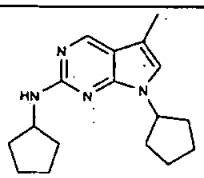
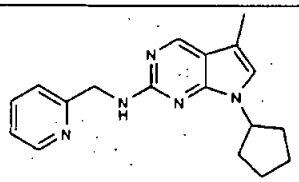
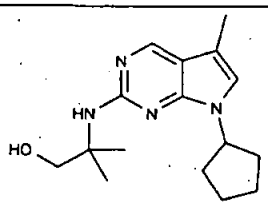
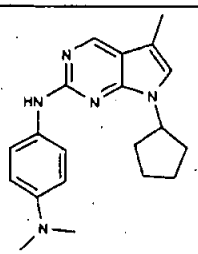
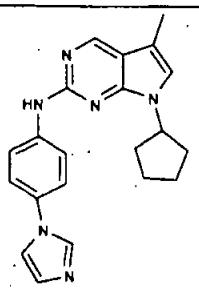
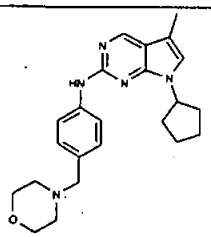
274		433.28
275		391.22
276		349.21
277		293.2
278		376.6
279		349.2

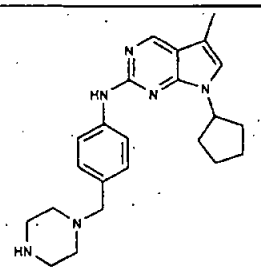
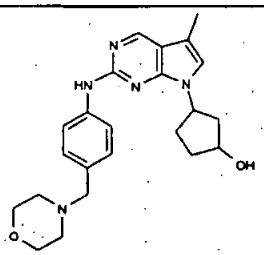
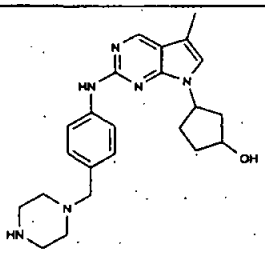
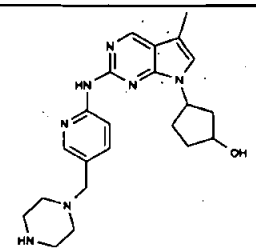
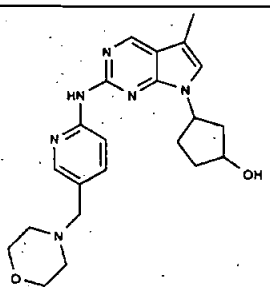
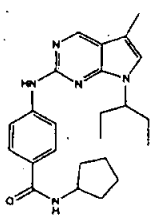
280		347.20
281		333.2
282		332.2
283		378.24
284		377.24
285		395

286		455.17
287		456.1
288		372.07
289		441.21
290		405.24

291		406.26
292		406.22
293		323.2
294		323.2
295		338.1
296		295.2
297		308.2
298		294.2

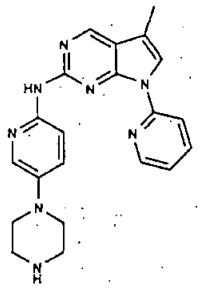
299		327.1
300		294.2
301		318.2
302		379.22
303		344.2
304		295.2
305		378.2
306		315.2

307		288.28
308		286.31
309		308.03
310		364.2
311		336.2
312		359.2
313		392.25

314		391.26
315		408.24
316		407.26
317		408.25
318		409.23
319		406.3

Example 320

(5-Methyl-7-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amine



A solution of 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine (5.0 g, 22 mmol), allylamine (1.98 mL, 26.4 mmol), and diisopropylethylamine (5.6 mL, 33.0 mmol) are stirred in ethanol (100 mL) at 50 °C overnight. The solvent is removed in vacuo and the residue is partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous ammonium chloride solution. The organic layer is washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated to provide Allyl-(5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-amine as a white crystalline solid (89%), which is used without further purification.

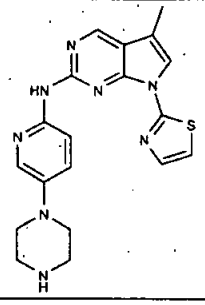
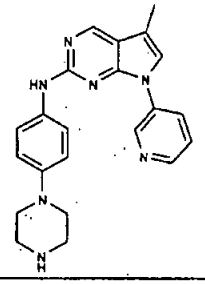
A mixture of Allyl-(5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-amine (1 g, 4 mmol), palladium(II) acetate, (90 mg, 0.40 mmol), triphenylphosphine (211 mg, 0.80 mmol) and triethylamine (1.1 mL, 8.0 mmol) in DMF (10 mL) is heated at 100 °C overnight. After cooling to room temperature the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase is dried (anhydrous Na_2SO_4) and the solvent is evaporated. The crude product is purified by flash chromatography (gradient elution EtOAC:Heptanes 0:0 to 1:1) on silicagel to afford 2-Chloro-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine as a white solid (40%).

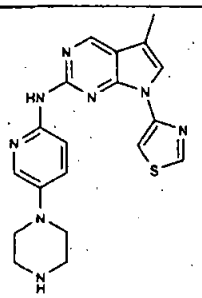
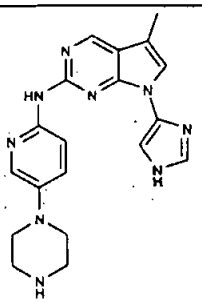
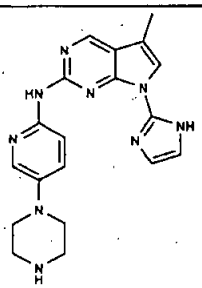
A mixture of 2-Chloro-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (80 mg, 0.48 mmol), 2-bromopyridine (113 mg, 0.72 mmol), copper(I) iodide (9.1 mg, 0.48 mmol), K_3PO_4 (2.02 g, 23.84 mmol), and trans-1,2-diaminocyclohexane (5.44 mg, 0.48 mmol) in 1,4-dioxane (7 mL) is stirred at 90 °C for 1.5 hrs. After cooling to room temperature the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase is dried (anhydrous Na_2SO_4) and the solvent is evaporated. The crude product is purified by flash chromatography (gradient elution ethyl acetate:hetanes 0:1 to 1:4) on silicagel to afford 2-Chloro-5-methyl-7-pyridin-2-yl-7H -pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a white solid (55%).

A mixture of 2-Chloro-5-methyl-7-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (15 mg, 0.06 mmol), 4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (20.5 mg, 0.075mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2.8 mg, 0.0031mmol), BINAP (3.82 mg, 0.0061 mmol), sodium tert-butoxide (8.84 mg, 0.092 mmol), and 1,4-dioxane (4 mL) under nitrogen is heated in a sealed tube apparatus at 100 °C for 2.5 h. After cooling to room temperature the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase is dried (anhydrous Na_2SO_4) and the solvent is evaporated. The crude product is dissolved in DCM (2 mL) and TFA (0.5 ml was added). The solution is stirred at room temperature. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase is dried (anhydrous Na_2SO_4) and the solvent is evaporated. The crude product is purified by hplc to afford (5-Methyl-7-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amine as a pale yellow solid (27%, two steps). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*) 8.80-8.81 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.0-8.11(m, 1H), 8.0 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.04-3.06 (m, 4H), (2.86-2.89 (m, 4H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 387.09 $[M+H]^+$.

Examples 321 – 325

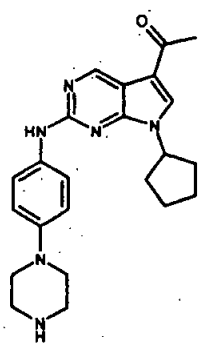
By repeating the procedure described in example 320, using 2-Chloro-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine and appropriate starting materials, the following compounds are prepared.

Example	Structure	MS found (M+1)
321		393.16
322		386.11

323		393.03
324		376.04
325		366

Example 326

1-[7-cyclopentyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-ethanone



2-chloro-7-(cyclopentyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine is prepared from cyclopentyl amine and 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine using a method similar to that for the preparation of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine given in example 1.

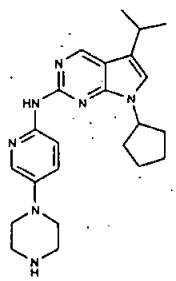
To a solution of aluminium chloride (400 mg, 2.99 mmol) and acetyl chloride (711uL, 10 mmol) in dichloromethane (2 mL) is added 2-chloro-7-(cyclopentyl)-7H-pyrrolo[2,3-

d]pyrimidine (221 mg, 1.0 mmol) in dichloromethane (5 mL), dropwise. After 20 minutes saturated aqueous sodium bicarbonate is added to pH9-10 and the solution is extracted with dichloromethane. The organic phase is dried, anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to obtain 1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-ethanone (255mg, 97%) as an off-white amorphous solid (97%). ^{1}H-NMR and LCMS .

1-[7-cyclopentyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-ethanone is preapared from 1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-ethanone and 4-(4-Aminophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester using a method similar to that for the preparation of Example 202. [M+H$^+$] 405.2.

Example 327

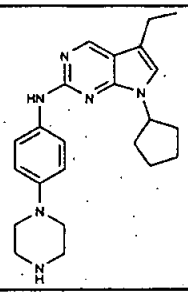
(7-Cyclopentyl-5-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amine



2-Chloro-7-cyclopentyl-5-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine is prepared from 2-chloro-7-(cyclopentyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 2-chloropropane using a method similar to that for the preparation of 1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-ethanone given in Example 325.

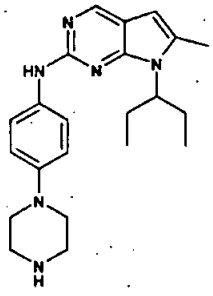
(7-Cyclopentyl-5-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amine is prepared from 2-Chloro-7-cyclopentyl-5-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester using a method similar to that for the preparation of Example 202. [MH+] 406.21

Example	Structure	MS found (M+1)

328		391.26

Example 329

[7-(1-Ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine



To a microwave vial is added a solution of (5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (0.5 g, 1.80 mmol) in anhydrous toluene (10 mL), tributyl(1-propynyl)-tin (1.1 mL, 3.6 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (41.5 mg, 0.036 mmol). The reaction mixture is heated at 120 °C for 1h by employing microwave. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with $NaHCO_3$ aqueous solution and water, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO_2, EtOAC/hexane 1:5) gave 0.32 g of (2-chloro-5-prop-1-ynyl-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine.

LCMS: 238.2 $(M+H)^+$

To a microwave vial are added (2-chloro-5-prop-1-ynyl-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (0.22 g, 0.92 mmol), anhydrous DMF (3mL), and CuI (53 mg, 0.27 mmol). The reaction is heated at 160 °C for 1h by employing microwave. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with $NaHCO_3$ aqueous solution and water, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO_2, EtOAC/hexane 1:4) gives 43 mg of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine.

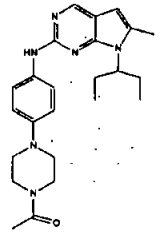
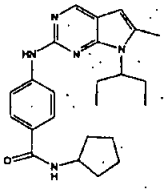
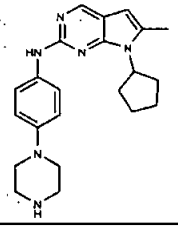
LCMS: 238.2 $(M+H)^+$.

By repeating the procedures described in example 202, using 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a starting material, [7-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine is obtained.

LCMS: 379.1 $(M+H)^+$

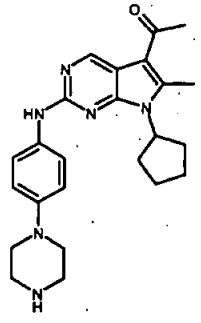
Examples 330 - 332

By repeating the procedures described in example 329, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

Example	Structure	MS found (M+1)
330		421.4
331		406.3
332		377.1

Example 333

1-[7-Cyclopentyl-6-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-ethanone



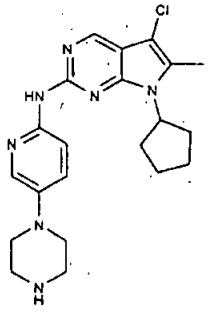
2-Chloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine is prepared from cyclopentyl amine and 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine using a method similar to that for the preparation of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine.
given in example 328.

1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-ethanone is prepared from 2-Chloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and acetyl chloride using a method similar to that for the preparation of 1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-ethanone given in Example 325.

1-[7-Cyclopentyl-6-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-ethanone is prepared from 1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-ethanone and 4-(4-aminophenyl)piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester using a method similar to that given for the preparation of Example 202. (MH+) 419.2

Example 334

(5-chloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine



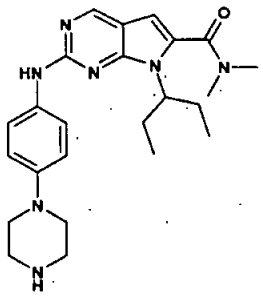
To a solution of 2-Chloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (164 mg, 0.70 mmol) in dichloromethane (3 mL) is added N-chlorosuccinimide (0.4M in DCM, 1.1 eq) over 1h.. The reaction mixture is allowed to stir for 3 days at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate followed by brine. The organic phase is concentrated and the crude product is purified by normal phase chromatography (SiO_2, EtOAc/heptane) to obtain 2,5-Dichloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (158mg, 84%).

(5-chloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine is prepared from 2,5-Dichloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]

and and 4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester using a method similar to that for the preparation of Example 202. (MH+) 412.2

Example 335

7-(1-ethyl-propyl)-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethyl amide



To a mixture of (5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (420 mg, 1.5 mmol) and propargylaldehyde diethyl acetal (0.32 mL, 2.25 mmol) in DMF (6 mL) is added $PdCl_2(PPh_3)_2$ (105 mg, 0.15 mmol) and CuI (28 mg, 0.15 mmol), followed by Et_3N (0.42 mL, 3 mmol). The mixture is degassed, and heated at 55 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with water and brine. The organic layer is dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO_2, EtOAc/heptane 5:95 to 40:60) to give 182 mg of [2-chloro-5-(3,3-diethoxy-prop-1-ynyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine as a light brown oil.

LCMS: 326 $(M+H)^+$

To a solution of [2-chloro-5-(3,3-diethoxy-prop-1-ynyl)-pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine (326 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) is added 1N TBAF in THF (5 mL, 5 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture is heated at 70 °C for 2 h. After cooling down, the mixture is concentrated in vacuo and purified by BIOTAGE column (EtOAc/heptane 5:5 to 40:60) to give 307 mg of 2-chloro-6-diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a light yellow oil.

LCMS: 326 $(M+H)^+$.

To a solution of 2-chloro-6-diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (67 mg, 0.2 mmol) in 1,4-dioxane (0.7 mL) is added conc. HCl (0.2 mL) at ambient temperature. The reaction mixture is stirred for 30 min, then neutralized with 2N NaOH aqueous solution and saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. The mixture is extracted with EtOAc. The extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and

concentrated in vacuo to give 54 mg of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde as a yellow solid. The crude product is used as it is.

LCMS: 252 $(M+H)^+$.

To a mixture of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde (283 mg, 1.11 mmol) in DMF (3 mL) is added oxone (820 mg, 1.33 mmol) at room temperature. The mixture is stirred at room temperature for 5 h and is quenched with 20% $Na_2S_2O_3$ aqueous solution. After stirring for 10 min, the reaction mixture is acidified with 1N HCl aqueous solution (pH = 5). The mixture is extracted with dichloromethane, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The solid is filtered, washed with acetonitrile, and dried under vacuum to give 130 mg of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid as a pale brown solid.

LCMS: 268 $(M+H)^+$.

To a solution of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid (80 mg, 0.30 mmol), BOP (159 mg, 0.36 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.078 mL, 0.45 mmol) in DMF(3 mL) is added 0.164 mL of 2 N dimethylamine in THF solution at room temperature. The mixture is stirred at room temperature for 3 h, quenched with 1N NaOH aqueous solution, and extracted with EtOAc. The organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (SiO_2, 5% MeOH in CH_2Cl_2) to give 64 mg of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide.

LCMS: 295.1 $(M+H)^+$.

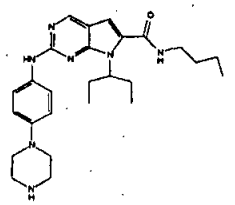
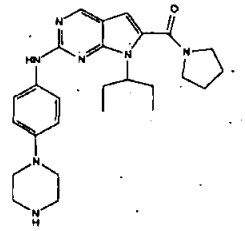
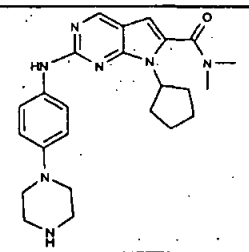
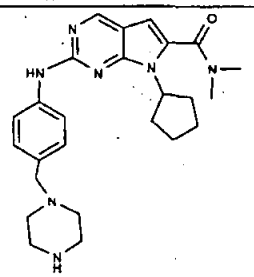
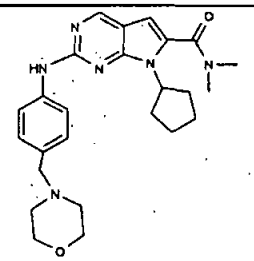
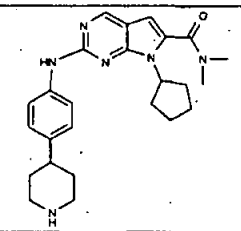
By repeating the procedures described in example 202, using 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide as a starting material, 7-(1-ethyl-propyl)-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethyl amide is obtained.

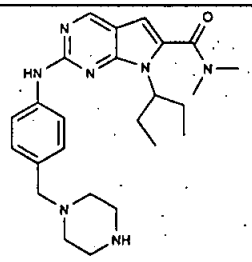
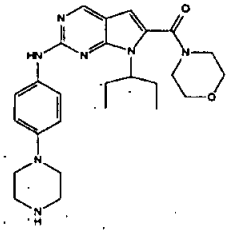
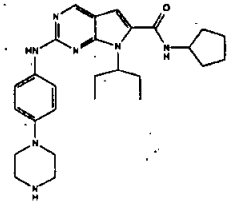
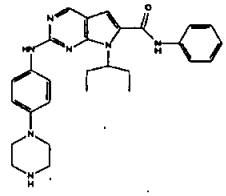
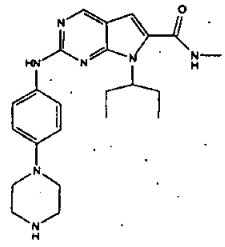
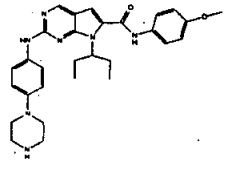
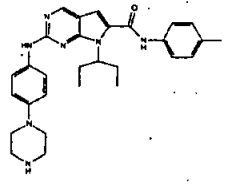
LCMS: 436.3 $(M+H)^+$.

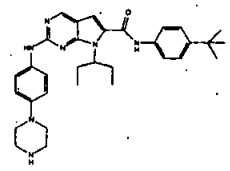
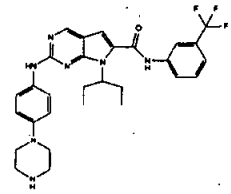
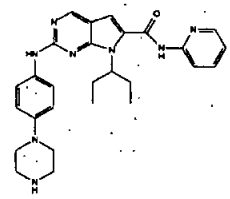
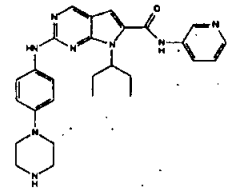
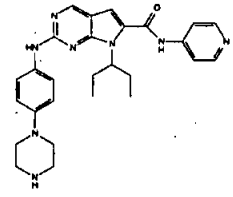
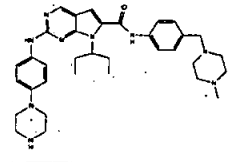
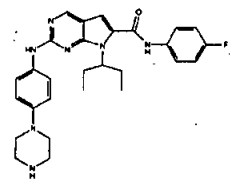
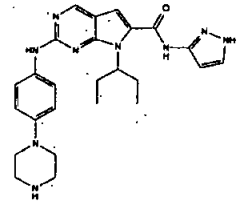
Examples 336 – 359

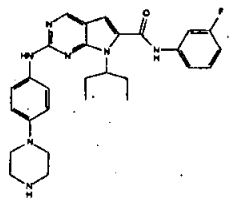
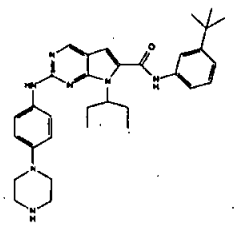
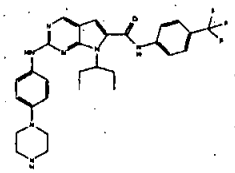
By repeating the procedures described in example 335, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

Example	Structure	MS found (M+1)

336		464.3
337		462.3
338		434.27
339		448.28
340		449.26
341		433.27

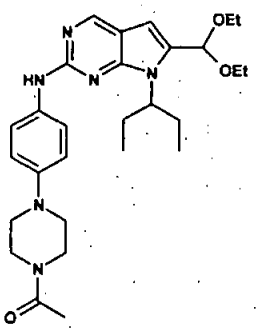
342		450.30
343		478.3
344		476.3
345		484.3
346		422.2
347		514.3
348		498.3

349		540.3
350		552.3
351		485.3
352		485.3
353		485.3
354		596.4
355		502.4
356		474.2

357		502.3
358		540.3
359		552.3

Example 360

1-(4-{4-[6-Diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone

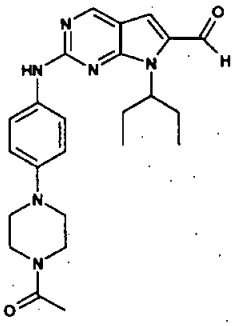


By repeating the procedures described in example 201, using 2-chloro-6-diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as a starting material, 1-(4-{4-[6-diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone is obtained.

LCMS: 509 $(M+H)^+$

Example 361

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde

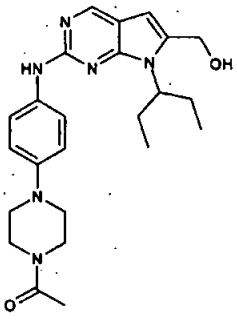


To a solution 1-(4-{4-[6-diethoxymethyl-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone (0.178 g, 0.35 mmol) in 1,4 dioxane (2.8 mL) is added 0.8 mL of concentrated HCl at ambient temperature. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 30 min. The mixture is neutralized with 1 N NaOH aqueous solution and saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, extracted with CH_2Cl_2. The extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to give 160 mg of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde as a yellow solid.

LCMS: 435 $(M+H)^+$.

Example 362

1-(4-{4-[7-(1-Ethyl-propyl)-6-hydroxymethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone

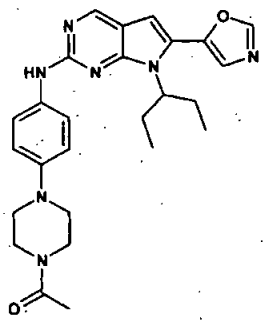


To a solution of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde (20 mg, 0.046 mmol) in MeOH (1 mL) is added $NaBH_4$ (3.5 mg, 0.092 mmol). The reaction mixture is stirred for 1 h and concentrated in vacuo. The residue is purified by preparative HPLC to give 15 mg of 1-(4-{4-[7-(1-ethyl-propyl)-6-hydroxymethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone.

LCMS: 437.3 $(M+H)^+$.

Example 363

1-(4-{4-[7-(1-Ethyl-propyl)-6-oxazol-5-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone

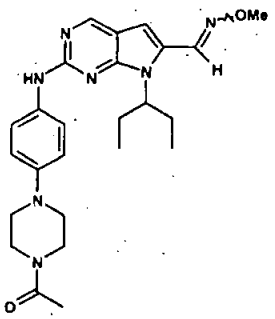


To a solution of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde (30 mg, 0.07 mmol) in MeOH (1 mL) are added p-toluenesulfonyl isocyanide (16 mg, 0.08 mmol) and K_2CO_3 (29 mg, 0.21 mmol). The reaction mixture is heated at reflux for 1.5 h and concentrated in vacuo. The residue is purified by preparative HPLC to give 21 mg of 1-(4-{4-[7-(1-ethyl-propyl)-6-oxazol-5-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone as a pale brown solid.

LCMS: 474.2 $(M+H)^+$.

Example 364

1-{4-[4-(7-(1-Ethyl-propyl)-6-{1-methoxyimino-ethyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethanone

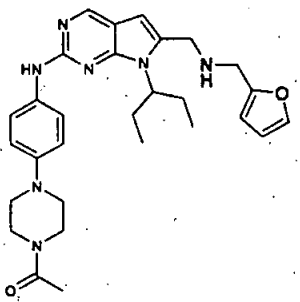


A mixture of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde (25 mg, 0.057 mmol), methoxylamine hydrochloride (20 mg, 0.22 mmol) and 6N HCl (0.03 mL) in EtOH(1 mL) is stirred at ambient temperature for 6h.

The mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, extracted with CH_2Cl_2. The extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to give the crude product. The crude product is purified by preparative HPLC to give 12 mg of 1-{4-[4-(7-(1-ethyl-propyl)-6-{1-methoxyimino-ethyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethanone as a bright yellow solid.
LCMS: 464 $(M+H)^+$.

Example 365

1-{4-[4-(7-(1-Ethyl-propyl)-6-{[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethanone

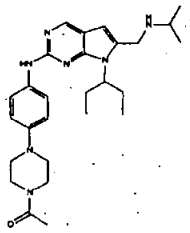
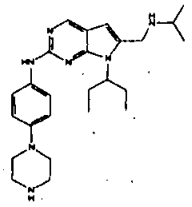
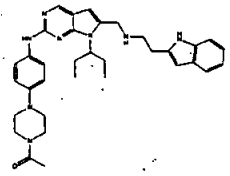
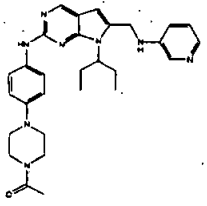
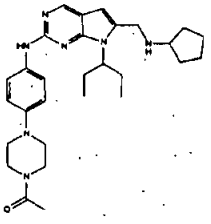
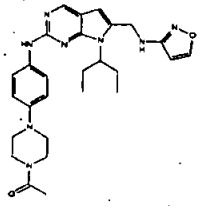
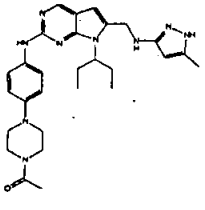


To a solution of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbaldehyde (30 mg, 0.07 mmol) in THF (1 mL) is added furfurylamine (0.03 mL, 0.35 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (45 mg, 0.21 mmol), and acetic acid (1 mL). The reaction mixture is stirred for 16 h and concentrated in vacuo. The residue is purified by preparative HPLC to give 20 mg of 1-{4-[4-(7-(1-ethyl-propyl)-6-{[(furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethanone as a pale yellow solid.
LCMS: 516.3 $(M+H)^+$.

Examples 366 - 372

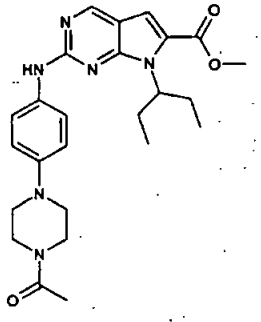
By repeating the procedures described in example 365, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

Example	Structure	MS found (M+1)

366		478.6
367		436.4
368		579.4
369		513.3
370		504.3
371		503.3
372		516.6

Example 373

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester



To a solution of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid (13 mg, 0.049 mmol) in MeOH (0.5 mL) is added (trimethylsilyl)diazomethane (0.07 mL of a 2.0 M in hexanes). The reaction mixture is stirred for 2 h and concentrated in vacuo to give 13 mg of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester. The crude product is used as it is.

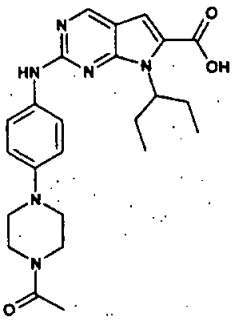
LCMS: 282.2 $(M+H)^+$.

To a solution of 1-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (12.1 mg, 0.055 mmol) in 1,4-dioxane (0.5 mL) is added a solution of 2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester (13 mg, 0.046 mmol) in 1,4-dioxane (0.6 mL), $Pd_2(dba)_3$ (2.2 mg, 0.0023 mmol), Xantphos (2.7 mg, 0.046 mmol) and Cs_2CO_3 (22.5 mg, 0.069 mmol). The mixture is degassed, and heated at 100 °C for 3 h. The mixture is cooled to room temperature, diluted with EtOAc, and filtered through a pad of Celite. The filtrate is concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by preparative HPLC to give 8.6 mg of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester as a pale white solid.

LCMS: 465.4 $(M+H)^+$.

Example 374

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid

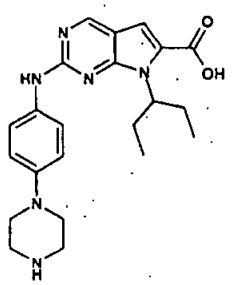


To a solution of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester (19 mg, 0.041 mmol) in MeOH (1.5 mL) is added 2 N LiOH aqueous solution (0.5 mL). The reaction mixture is stirred overnight and concentrated in vacuo. The residue is purified by preparative HPLC to give 13.6 mg of 2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid.

LCMS: 451.4 $(M+H)^+$.

Example 375

7-(1-Ethyl-propyl)-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid

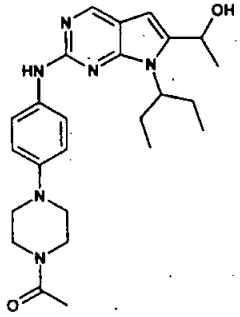


To a solution of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester (16 mg, 0.034 mmol) in THF (1.5 mL) is added 2 N LiOH aqueous solution (1 mL). The reaction mixture is stirred for 36 h and concentrated in vacuo. The residue is purified by preparative HPLC to give 9.4 mg of 7-(1-ethyl-propyl)-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid.

LCMS: 409.4 $(M+H)^+$.

Example 376

1-(4-{4-[7-(1-Ethyl-propyl)-6-(1-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone



To a mixture of (5-bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (0.44 g, 1.58 mmol), $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (0.11 g, 0.16 mmol), and CuI (0.03 g, 0.16 mmol) in DMF (14 mL) is added 3-butyn-2-ol (0.19 mL, 2.37 mmol) and triethylamine (0.44 mL, 3.16 mmol). The reaction mixture is stirred at 55 °C for 16 h, diluted with CH_2Cl_2, filtered through a pad of Celite, and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/Hexane 1:3) gave 0.23 g of 4-[2-chloro-4-(1-ethyl-propylamino)-pyrimidin-5-yl]-but-3-yn-2-ol as yellowish oil.

LCMS: 268 $(M+H)^+$.

To a solution of 4-[2-chloro-4-(1-ethyl-propylamino)-pyrimidin-5-yl]-but-3-yn-2-ol (0.23 g, 0.85 mmol) in THF (0.5 mL) is added 1M TBAF (4.3 mL). The reaction mixture is heated at reflux for 16 h, diluted with water, extracted with EtOAc. The extracts are dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/Hexane 1:3) to provide 0.12 g of 1-[2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-ethanol.

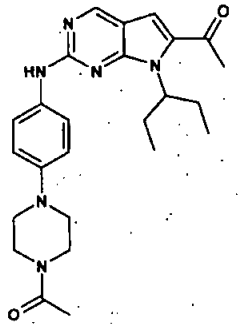
LCMS: 268 $(M+H)^+$.

By repeating the procedures described in example 65, using 1-[2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-ethanol as a starting material, 1-(4-{4-[7-(1-ethyl-propyl)-6-(1-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone is obtained.

LCMS: 451.4 $(M+H)^+$.

Example 377

1-[2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-ethanone



To a solution of 1-[2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-ethanol (61 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) is added Dess-Martin periodinane (242 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture is stirred for 1 h, quenched with 10 % NaS_2O_3: saturated $NaHCO_3$ (1:1) aqueous solution, and extracted with CH_2Cl_2. The extracts are washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/Hexane 1:3) to afford 58 mg of 1-[2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-ethanone.

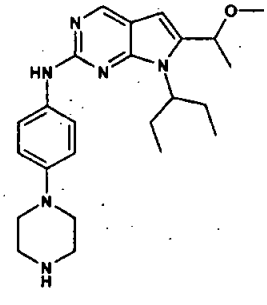
LCMS: 266 $(M+H)^+$.

By repeating the procedures described in example 201, using 1-[2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-ethanone as a starting material, 1-[2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-ethanone is obtained.

LCMS: 449.4 $(M+H)^+$.

Example 378

[7-(1-Ethyl-propyl)-6-(1-methoxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine



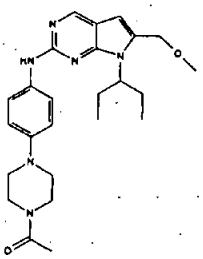
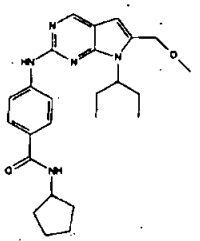
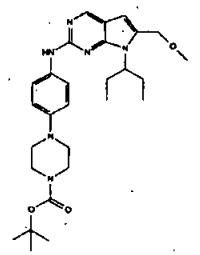
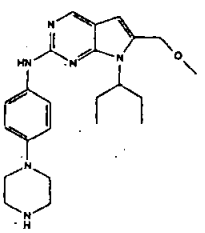
To a solution of 1-(4-{4-[7-(1-ethyl-propyl)-6-(1-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone (19 mg, 0.042 mmol) in MeOH (1 mL) is added 4N HCl in dioxane (1 mL). The reaction mixture is stirred at 60 °C for 2h. The mixture is loaded on Solid Phase Extraction column (Sorbent: benzensulfonic acid), washed

with MeOH, eluted with EtOAc:MeOH:Et3N (1:1:0.05), concentrated in vacuo. The residue is purified by preparative HPLC to give 10 mg of [7-(1-ethyl-propyl)-6-(1-methoxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine.

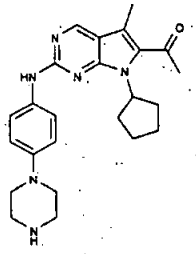
LCMS: 423.4 $(M+H)^+$.

Examples 379 - 382

By repeating the procedures described in example 378, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

Example	Structure	MS found (M+1)
379		451.3
380		436.3
381		509.4
382		409.3

Example 383
(7-Cyclopentyl-6-isopropenyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine



(5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)cyclopentylamine is prepared from cyclopentyl amine and 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine using a method similar to that for the preparation of (5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amine given in Example 137.

To a solution of (5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)cyclopentylamine (1g, 3.616mmol) is added lithium chloride (153.7 mg, 3.616 mmol) and potassium acetate (887.12 mg, 9.03 mmol) in DMF (50 mL). The solution is degassed and back-filled with N_2. Palladium(II) acetate (40.6 mg, 0.18 mmol) is added and the solution is degassed and back-filled with nitrogen three times. 3-pentyn-2-ol (1.0 mL, 10.8 mmol) is added and the reaction solution is heated at 120°C for 5 hours. LC-MS analysis indicated the absence of starting material and the formation of a pair of regio-isomeric products. After cooling to room temperature, the mixture is filtered through Celite, diluted with water, and extracted with ethyl acetate EtOAc three times. The organic layers are combined, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is evaporated and the crude material is purified using silica gel chromatography(30% ethyl acetate / 70% hexanes to give 1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-ethanol as a pale powder (150mg, 14.8%). $[M+H]^+$=280.07.

1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-ethanone is prepared by Dess-Martin periodinane oxidation of 1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-ethanol using a procedure similar to that described for 1-[2-chloro-7-(1-ethyl-propyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-ethanone in the synthesis of Example 376. $[M+H]^+$=278.03.

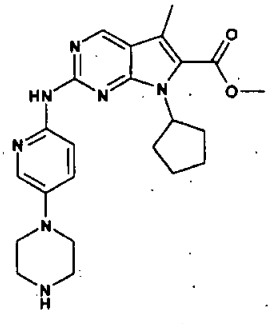
A solution of 1-(2-Chloro-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-ethanone (40 mg, 0.144 mmol), 1-[4-(4-Amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (37.9 mg, 0.172 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6.7 mg, 0.007 mmol), BINAP (9.15 mg, 0.014 mmol) and NaOtBu (20.7mg, 0.216mmol) in 1,4-dioxane (4 mL) is degassed and back-filled with nitrogen three times. The reaction mixture is heated to 80 °C for 2 hours. After cooling to room

temperature water is added and the reaction mixture is extracted with ethyl acetate three times. The organic layers are combined, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is evaporated and the crude material is purified by preparative HPLC t o provide 1-{2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-cyclopentyl-5methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl}-ethanone (16mg, 24%). $[M+H]^+$=461.13.

To a solution of 1-{2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7-cyclopentyl-5methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl}-ethanone (12 mg, 0.026 mmol) in methanol (3 mL) is added HCl (2 mL, 2M in dioxane), dropwise. The solution is heated to reflux for 2 h. The solvent is evaporated and the crude product is purified on HPLC to give a TFA salt of (7-Cyclopentyl-6-isopropenyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amine as a yellow solid (7 mg, 42%). $[M+H]^+$=419.17.

Example 384

7-Cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester



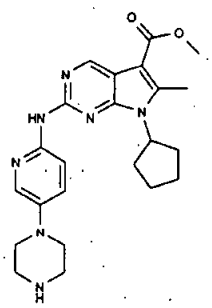
A solution of (5-Bromo-2-chloro-pyrimidin-4-yl)cyclopentylamine (8g, 28.93mmol), lithium chloride (1.23 g, 28.9 mmol), potassium carbonate (10 g, 72 mmol) and palladium acetate (324.68 mg, 1.45 mmol) in DMF (300 mL) is degassed and back-filled filled with nitrogen three times. Methyl-2-butynoate(8.5 mL, 87 mmol) is added and the reaction solution is heated at 120 °C for 5 h. LC-MS indicated the formation of two regioisomers and no starting material remaining. After cooling to room temperature the solution is filtered through Celite, diluted with water and extracted with ethyl acetate three times. The organic layers are combined, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is evaporated and the crude product is purified using silica gel chromatography (~20% ethyl acetate / 80%hexane) to give 2-chloro-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester as a yellow solid (2.11g, 25%). $[M+H]^+$=294.04.

A mixture of 2-chloro-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester (110 mg, 0.374 mmol), 4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (114.66 mg, 0.412 mmol), $Pd_2(dba)_3$(17.144 mg, 0.02 mmol), Xantphos (21.67mg, 0.037 mmol) and cesium carbonate (183 mg, 0.562 mmol) in dioxane (5 mL) is degassed and back- filled with nitrogen three times. The reaction mixture is heated to 100°C for 4 h. Water is added and the solution is extracted with ethyl acetate three times. The organic layers are combined, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is evaporated and the crude product is dissolved in a small amount of ethyl acetate. White solid precipitates out and filters to give 2-[5-(4-tert-Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester as a white solid (35mg, 17%) which was carried onto the next step without further purification. $[M+H]^+$=536.35.

To a solution of 2-[5-(4-tert-Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester (35 mg, 0.065 mmol) in DCM (8 mL) is added TFA (2 mL) dropwise. The solution is stirred at room temperature for 2 hours. Solvent is evaporated and the crude material is purified by preparative HPLC to give the TFA salt of 7-Cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester as yellow solid (32mg, 74%). $[M+H]^+$=436.2458.

Example 385:

7-Cyclopentyl-6-methyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester

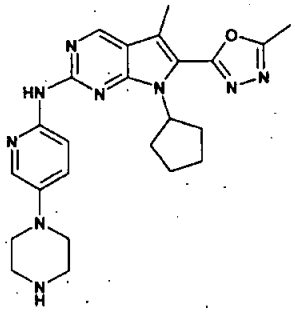


2-chloro-7-cyclopentyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester is prepared using the procedure shown for the preparation of its regio-isomer 2-chloro-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester given in the procedure for the synthesis of Example 384.

7-Cyclopentyl-6-methyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester is prepared from 2-chloro-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester using a procedure similar to that given for the preparation of 7-Cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester, Example 384. $[M+H]^+$=436.25.

Example 386

[7-Cyclopentyl-5-methyl-6-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-2-yl]-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amine



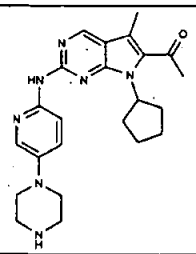
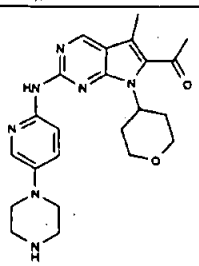
To a suspension of 2-[5-(4-tert-Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester (250 mg, 0.467 mmol) (prepared as described in the procedure for the synthesis of Example 384), in MeOH/H_2O/DCM (70 mL) is added a solution of lithium hydroxide (39.2 mg, 0.93 mmol) in water (15 mL). The reaction mixture is heated to reflux for 4 hours. The reaction mixture is allowed to cool to room temperature and concentrated in vacuo. The resulting solution is acidified to pH~3 using saturated aqueous citric acid solution. The solution is evaporated and the residue is purified by preparative HPLC to give 2-[5-(4-tert-Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid as a yellow solid (105 mg, 53%). $[M+H]^+$=522.3

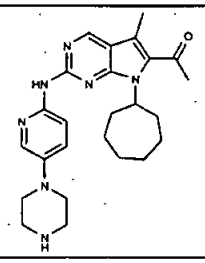
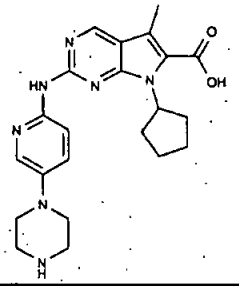
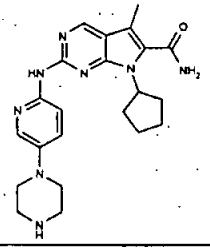
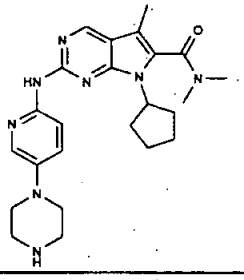
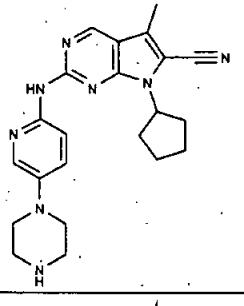
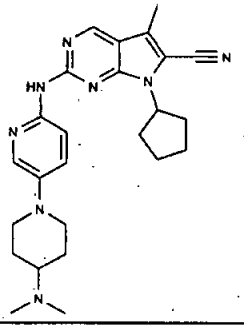
To a solution of 12 2-[5-(4-tert-Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid (120 mg, 0.23 mmol), HBTU (130.9 mg, 0.345 mmol) and HOAt (46.97 mg, 0.345 mmol) in dry DMF (15 mL) is added a solution of acetic hydrazide (34.09 mg, 0.46 mmol) and diisopropylethylamine (121ul, 0.693 mmol) in dry DMF (5 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is diluted with water and

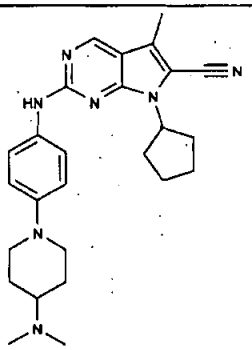
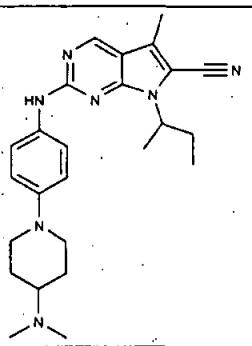
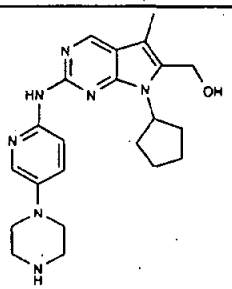
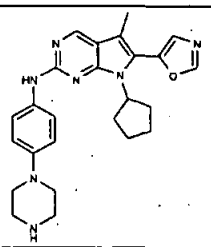
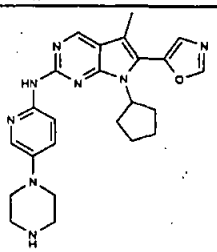
extracted with ethyl acetate three times. The organic layers are combined, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is evaporated and the crude product is purified by preparative HPLC to give 4-{6-[6-(N'-Acetyl-hydrazinocarbonyl)-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-3-yl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow solid (120mg, 75.4%). $[M+H]^+$=578.32.

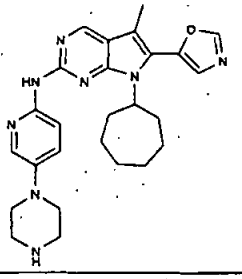
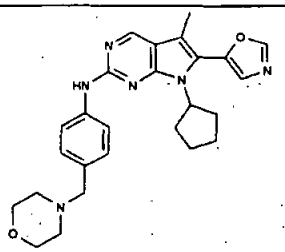
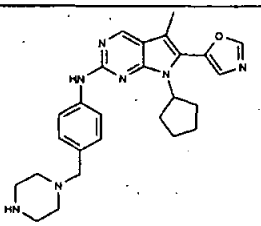
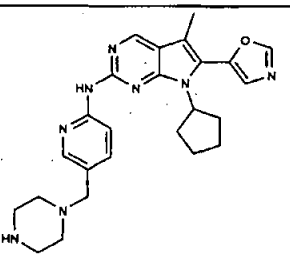
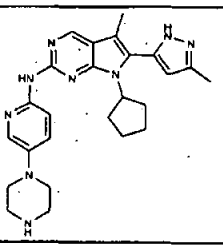
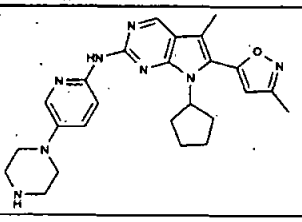
A mixture of 4-{6-[6-(N'-Acetyl-hydrazinocarbonyl)-7-cyclopentyl-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-3-yl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (80mg, 0.139mmol) and polyphosphoric acid (20 mL) os heated to 120°C for 1 h. The reaction mixture is diluted with cold water in an ice-water bath and neutralized to pH~8 with 6 N sodium hydroxide solution. The aqueous solution is extracted with ethyl acetate three times. The organic layers are combined, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is evaporated and the crude product is washed with MeOH to give [7-Cyclopentyl-5-methyl-6-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-2-yl]-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amine as a yellow solid (28 mg). The methanolic solution is purified by preparative HPLC to give a TFA salt of [7-Cyclopentyl-5-methyl-6-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-2-yl]-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amine as a yellow solid (20 mg). $[M+H]^+$=460.2572.

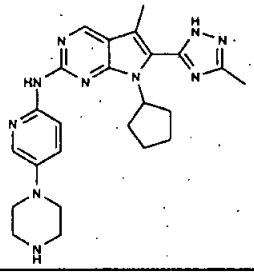
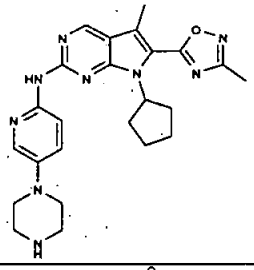
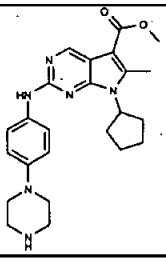
Examples 387 – 408 are prepared using methods similar to those described in the syntheses of Examples 383-386 and standard synthetic methodology used in the synthesis of azole heterocycles with appropriate choice of starting materials.

Example	Structure	MS found (M+1)
387		420.25
388		436

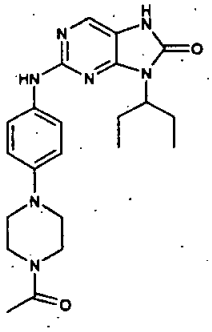
389		448.3
390		422.23
391		421.25
392		449.28
393		403.24
394		awaited

395		Awaited
396		Awaited
397		333.2
398		444.25
399		445.25

400		473.3
401		459.25
402		458.26
403		459.26
404		458.23
405		459.26

406		459.27
407		460.26
408		435.25

Example 409
2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one



To a solution of 2,4-dichloro-5-nitro-pyrimidine (2 g, 10.3 mmol) in anhydrous EtOH (20 mL) is added 1-ethylpropylamine (1.3 mL, 11.3 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (2.7 mL, 15.5 mmol) at 0 °C. The reaction mixture is stirred for 8 h and concentrated in vacuo. The residue is dissoloved with EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO_2, EtOAC/Hexane 1:3) gives 1.5 g of (2-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine. LCMS: 245.1 $(M+H)^+$

To a solution of (2-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (1 g, 4.1 mmol) in anhydrous EtOH (50mL) is added Tin(II) chloride (2.3 g, 12.3 mmol) and concentrated HCl (1mL) at ambient temperature. The reaction is heated to 80 °C for 1 h and quenched with 1N NaOH at 0 °C. The mixture is extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo to give 0.5 g of (2-chloro-5-amino-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine. The crude is used as is.

LCMS: 215.2 $(M+H)^+$

To a microwave vial is added the crude (2-chloro-5-amino-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (0.5 g, 2.3 mmol) and anhydrous DMF (15mL) followed by 1,1'-carbonyldiimidazole (1.1 g, 7.0 mmol). Sealed vial and microwave are heated at 100 °C for 10 min. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. Purification with column chromatography (SiO_2, EtOAC/Hexane 1:1) gives 0.3 g of 2-chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one. LCMS: 241.1 $(M+H)^+$

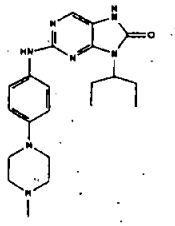
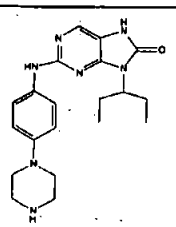
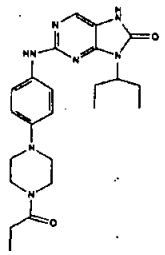
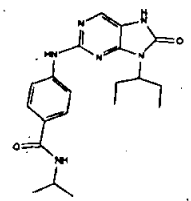
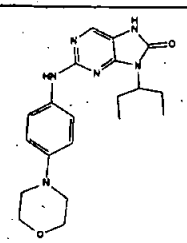
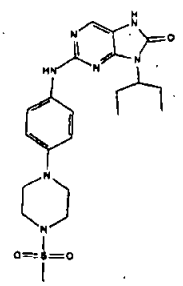
To a mixture of 2-chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one (95 mg, 0.4 mmol) and TsOH (1.6 mL, 0.2 M in 1,4-dioxane) in DMF (0.25 mL) is added 1-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (105 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture is sealed in a microwave reactor and heated at 140 °C for 30 min. The mixture is diluted with EtOAc and washed with $NaHCO_3$ aqueous solution and brine. The organic layer is dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product is purified by preparative HPLC to give 52 mg of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one as a brown solid.

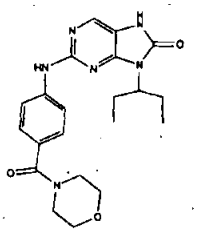
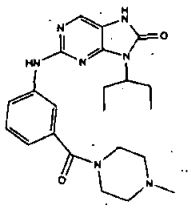
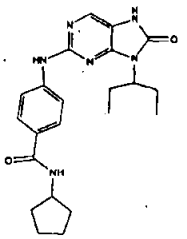
LCMS: 424.2 $(M+H)^+$

Examples 410 - 418

By repeating the procedures described in example x1, using appropriate starting materials, the following compounds are obtained.

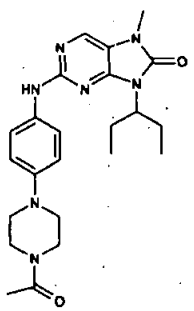
Example	Structure	MS found (M+1)

410		395.5
411		382.2
412		438.2
413		383.2
414		383.2
415		460.2

416		411.2
417		424.2
418		409.2

Example 419

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-9-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-7,9-dihydro-purin-8-one



To a solution of 2-chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one (100 mg, 0.41 mmol) in anhydrous DMF (2 mL) is added methyl iodide (21 uL, 0.41 mmol) and NaH (50% dispersion in mineral oil, 22 mg, 0.46 mmol). The reaction is stirred for 1.5 h. The reaction mixture is quenched with ice water and extracted with EtOAc. The extracts are dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give 104 mg of 2-chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-7,9-dihydro-purin-8-one. The crude product is used as is.

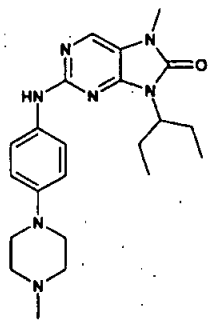
LCMS: 255.1 $(M+H)^+$

To a mixture of 2-chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-7,9-dihydro-purin-8-one (102 mg, 0.4 mmol) and TsOH (1.6 mL, 0.2 M in 1,4-dioxane) in DMF (0.25 mL) is added 1-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (105 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture is sealed in a microwave reactor and heated at 140 °C for 30 min. The mixture is diluted with EtOAc and washed with $NaHCO_3$ aqueous solution and brine. The organics are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product is purified by preparative HPLC to give 50 mg of 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one.

LCMS: 437.6 $(M+H)^+$

Example 420

9-(1-Ethyl-propyl)-7-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7,9-dihydro-purin-8-one

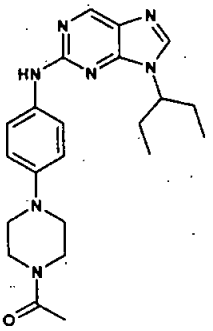


By repeating the procedures described in example x11, using appropriate starting materials, 9-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-7,9-dihydro-purin-8-one is obtained.

LCMS: 409.5 $(M+H)^+$

Example 421

1-(4-{4-[9-(1-Ethyl-propyl)-9H-purin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone



To a solution of 2-chloro-9-(1-ethyl-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one (0.5 g, 2.3 mmol) in DMF (5 mL) is added triethyl orthoformate (3.8 mL, 23 mmol) and TsOH (0.88 g, 2.6 mmol). The reaction is stirred overnight. The reaction mixture is quenched with ice water and extracted with EtOAc. The extracts are dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (SiO_2, EtOAC/Hexane 1:3) gives 0.39 g of 2-chloro-9-(1-ethyl-propyl)-9H-purine.

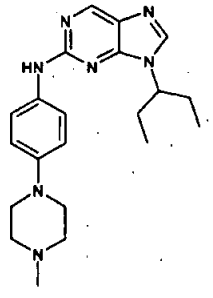
LCMS: 225.1 $(M+H)^+$

To a mixture of 2-chloro-9-(1-ethyl-propyl)-9H-purine (90 mg, 0.4 mmol) and TsOH (1.6 mL, 0.2 M in 1,4-dioxane) in DMF (0.25 mL) is added 1-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (105 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture is sealed in a microwave reactor and heated at 140 °C for 30 min. The mixture is diluted with EtOAc and washed with $NaHCO_3$ aqueous solution and brine. The organics are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product is purified by preparative HPLC to give 40 mg of 1-(4-{4-[9-(1-ethyl-propyl)-9H-purin-2-ylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethanone.

LCMS: 407.5 $(M+H)^+$

Example 422

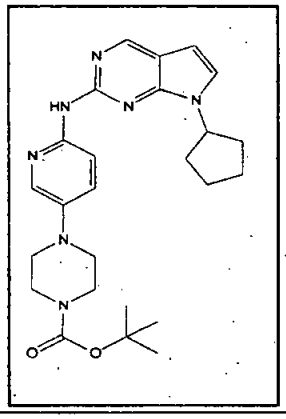
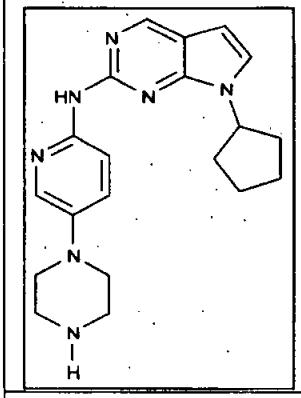
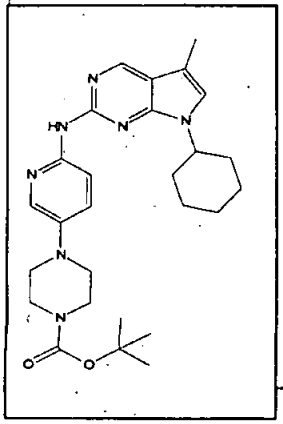
[9-(1-Ethyl-propyl)-9H-purin-2-yl]-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine

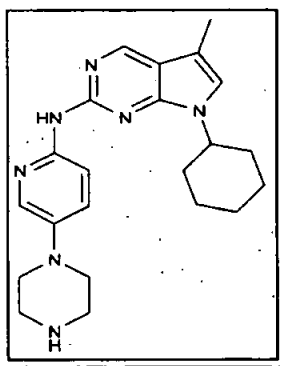
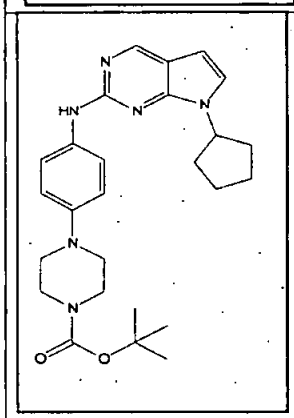
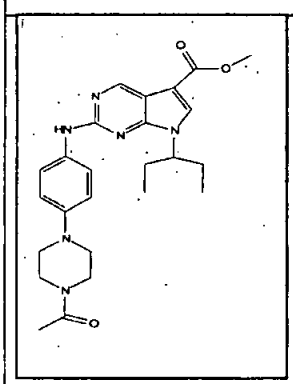


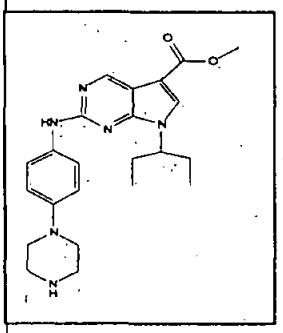
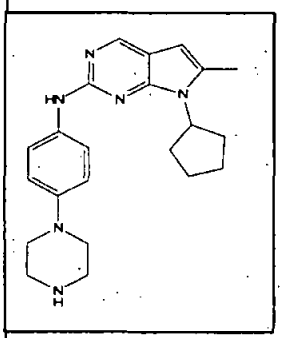
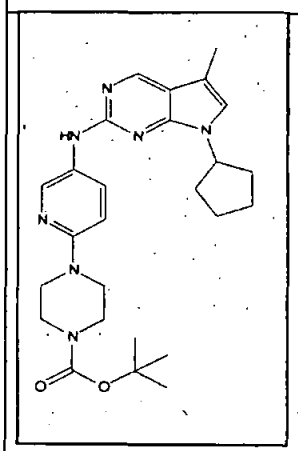
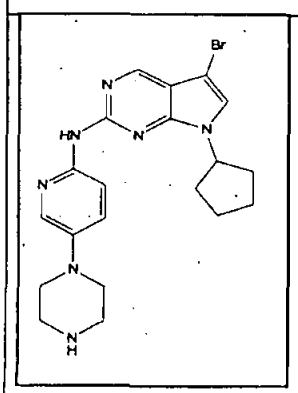
By repeating the procedures described in example x13, using appropriate starting materials,[9-(1-ethyl-propyl)-9H-purin-2-yl]-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amine is obtained.

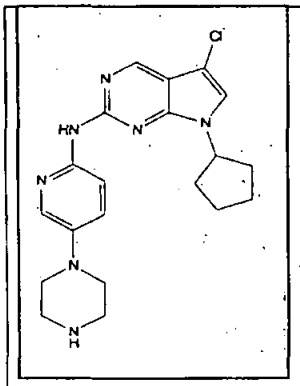
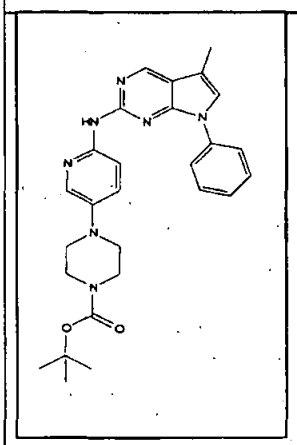
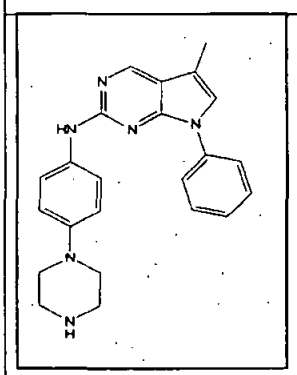
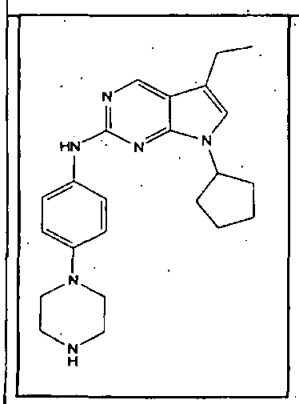
LCMS: 379.5 $(M+H)^+$

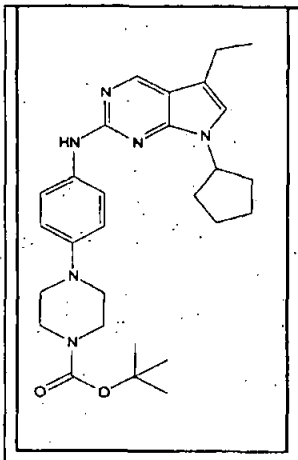
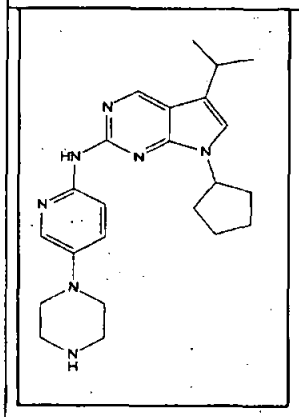
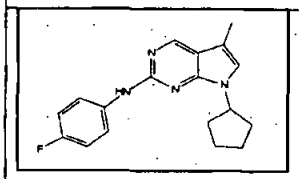
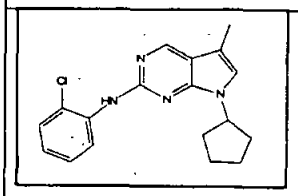
The following examples of compounds were also produced using the materials and methods as described above.

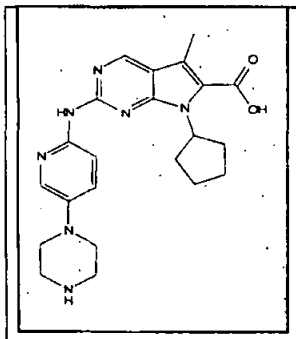
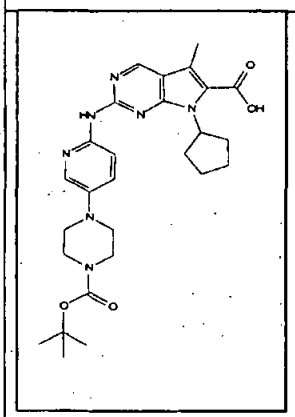
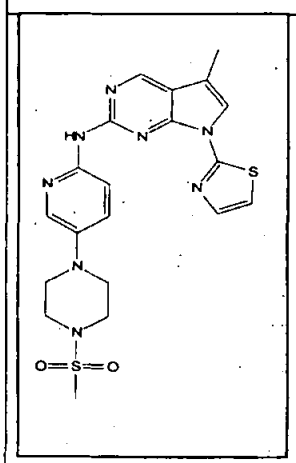
Structure	Example Number	MS
	423	464
	424	364
	425	492.3075

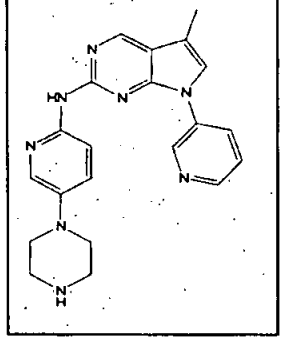
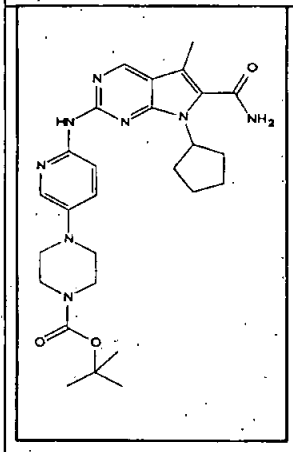
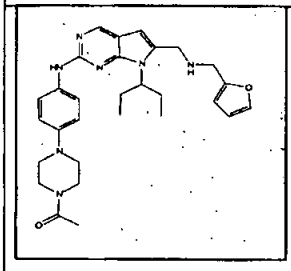
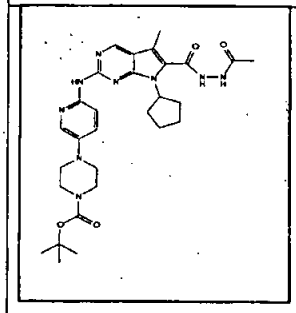
	426	392.2561
	427	463.2818
	428	

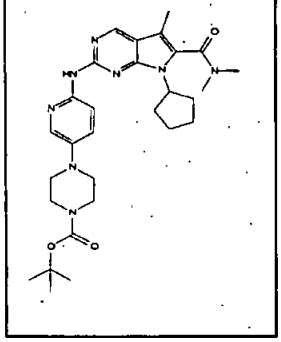
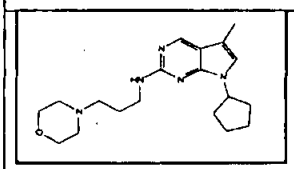
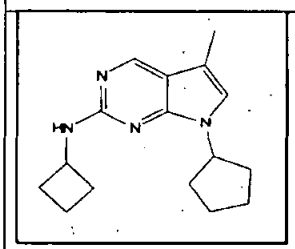
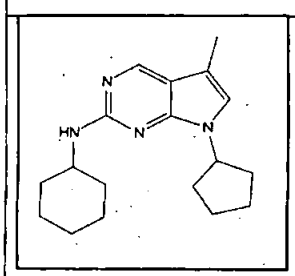
	429	
	430	377.1
	431	478.2925
	432	442.1345

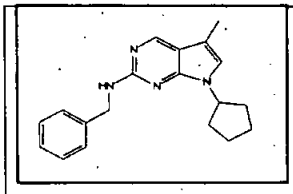
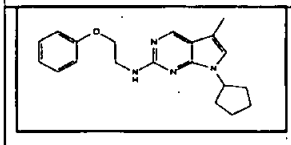
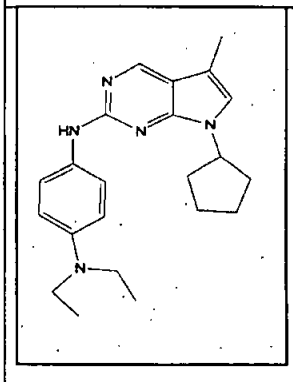
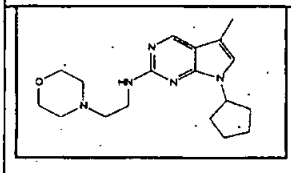
	433	398.1864
	436	486.22
	437	385.2
	438	391.2605

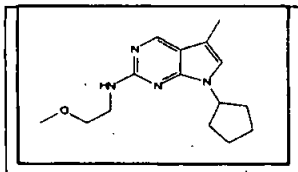
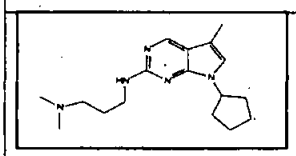
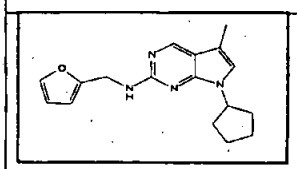
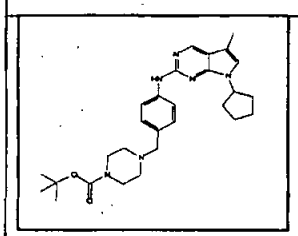
	439	491.3114
	440	406.21
	442	
	443	

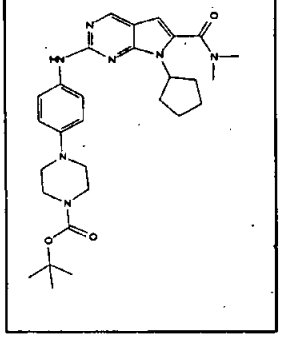
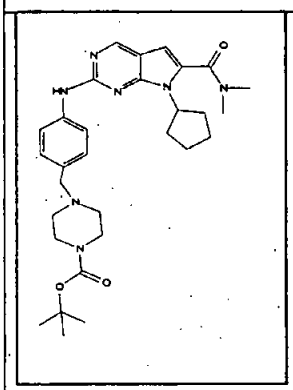
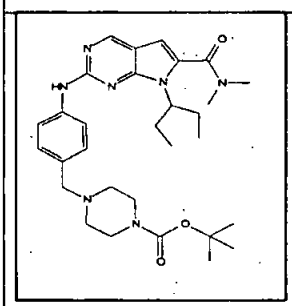
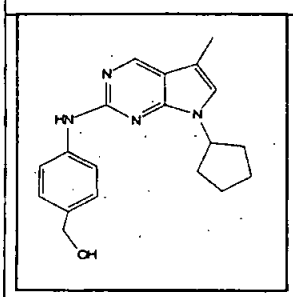
	444	422.2306
	445	522.283
	446	471

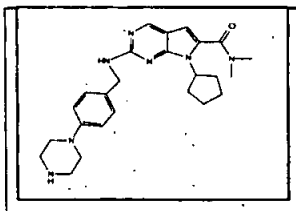
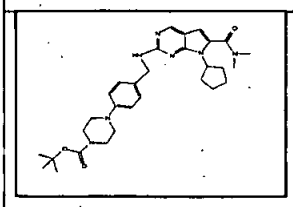
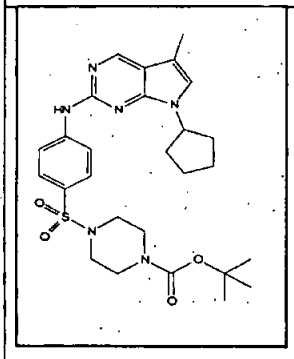
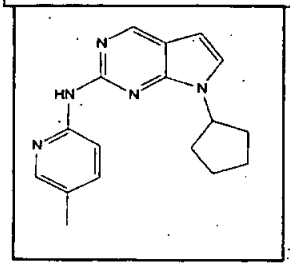
	447	387.04
	448	521.298
	449	
	450	578.3204

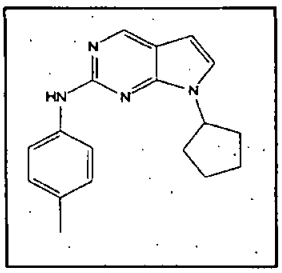
	451	549.3301
	452	
	453	
	454	

	455	
	456	
	457	
	458	

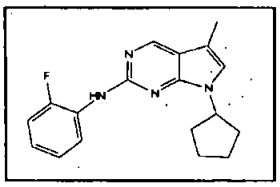
	459	
	460	
	461	
	462	491.3124

	463	534.32
	464	548.34
	465	550.3506
	466	323.19

	467	448.28
	468	548.34
	469	541.2626
	434	294.1718



435 293.1757



441

BIOLOGICAL ACTIVITY

Binding of cytokines and certain growth factors to their respective receptors trigger activation of Janus kinases, which phosphorylate members of the STAT family. Phosphorylated STAT molecules dimerize and migrate to the nucleus where they bind to DNA and initiate transcription of responsive genes. Inhibitors of pathways downstream of cytokine/growth factor receptors have therapeutic potential for several indications. An enzymatic assay for JAK-3 and JAK-2 has been developed to identify T-cell selective inhibitors. GST fusion constructs of the kinase domains of both enzymes are used and a biotinylated, tyrosine containing peptide serves as substrate. Phosphorylation of this peptide by the respective kinase is quantified with an europium-labeled anti-phosphotyrosine antibody (Eu-PT66) as energy donor and a streptavidin-allophycocyanine conjugate (SA-APC) as energy acceptor. The assay has been established in a 384 well format.

In the JAK LANCE™ assay, a biotinylated peptide is incubated together with compounds and ATP in buffer. The phosphorylation reaction starts after addition of JAK kinase. After incubation at RT the reaction is stopped with EDTA and the product detected by addition Streptavidin-Allophycocyanin and Europium-labeled antiphosphotyrosine antibody. The signal is measured using an EnVision Reader. Exc: 320nm, Em, Donor: 615nm and Em, Acceptor: 665nm in time resolved fashion with a delay of 60s and a window of 100s.

Data acquired for the compounds of the invention using these assays are shown in Tables A and B.

In order to test the CDK4 activity of the compounds of the invention, an ELISA based assay can be utilized, where the enzyme is a purified active CDK4/Cyclin-D1 kinase complex and the substrate is a purified Retinoblastoma (Rb) protein. The active CDK4/Cyclin-D1 kinase complex phosphorylates the Rb substrate at Serine780 residue, and then the phosphorylated Rb/S780 is detected via an antibody specific to the phosphorylated site. The compounds that inhibit the CDK4 kinase activity would inhibit the signal output of the assay. Data acquired for the compounds of the invention using this assay are shown in Table C.

In order to test the CDK2 activity of the compounds of the invention, the CDK2 assay is a flourescence polarization assay, where the enzyme is a purified active CDK2/Cyclin-A kinase complex and the substrate is a synthesized peptide derived from Histone H1. This assay utilizes the IMAP technology from Molecular Devices. The active CDK2/Cyclin-A complex phosphorylates the peptide substrate, which is conjugated with the TAMRA tag. The phosphorylated site is then recognized by a metal containing molecule that interacts with the TAMRA tag to induce a high flourescence polarization. The compounds that inhibit the CDK2 kinase activity would inhibit the flourescence output of the assay. Data acquired for the compounds of the invention using this assay are shown in Table C.

p-pRb/S780 ELISA Cellular Assay

Maxisorp plates (Nunc 442404) are coated with 50ul of 1ug/mL total phospholated Retinoblast Protein (pRb) antibody (4H1 Cell Signaling 9309L) diluted in DPBS (Phosphate Buffered Saline) overnight at 4°C. The next day plates are blocked with Superblock in TBST (Pierce 37535) for one hour to overnight – changing block once during that time. Cells are plated at 50-60% confluency in a 96 well plate (Corning 3585) in 100uL complete media (media containing fetal bovine serum (Gibco 1600-044), 2mM L-Glutamine (Gibco 25030), and 1% Penicillin/Streptomycin (Gibco 15140-122) and grown overnight in a humidified chamber at 37°C and 5% CO_2. Compounds (in DMSO) are diluted in media to create a 7 point dilution series of compound with concentrations ranging from 110uM to 0.027uM. 10ul of the diluted compounds are added to the cells, with final concentrations on cells ranging from 10uM to 0.002uM. Cells are treated for 24 hrs in a humidified chamber at 37°C and 5% CO_2. Following compound incubation, cells are lysed with 40uL/well lysis buffer (50mM Tris-HCL pH 7.5 (Invitrogen 15567-027), 120mM NaCl (Promega V4221), 1mM EDTA (Gibco 15575-038), 6mM EGTA (Fisher 02783-100), 1% Nonidet P40 (Fluka R02771). Plates are placed on Titerplate shaker (Labline model 4625) for 5 minutes at 4°C to

lyse cells. After lysis, 10ul of cell lysate and 50ul 1xPBS/10% Superblock (Gibco 10010 and Pierce 37535) is added to each well of the precoated and blocked Maxisorp plate and allowed to bind at room temperature for 2 hours on Oribtron Rotator II (Boekel Industries Model 260250). Plates are then washed 3x with 1x TBST (Teknova T9201) using Biotek platewasher equipped with a Biostack. The final wash is not aspirated. The final wash is removed by flicking off and tapping plate on paper towels. ppRbS780 antibody (Cell Signaling 9307L) is diluted 1:1000 in 1xPBS/10% Superblock (Gibco 10010 and Pierce 37535) and 50ul is added to each well. Plates are then incubated 1 hour on Oribtron Rotator II (Boekel Industries Model 260250). Plates are then washed as previously described. Goat anti-rabbit HRP (Promega W401B) is diluted 1:2500 1xPBS/10% Superblock (Gibco 10010 and Pierce 37535) and 50ul is added to each well. Plates are then incubated 30 minutes on Oribtron Rotator II. Plates are then washed as previously described. 50uL Ultra TMB ELISA (Pierce 34028) is then added to each well. Plates are incubated 5-20 minutes until blue color develops. 50ul 2M Sulfuric acid (Mallinckrodt 2468-46) is then added to each well to stop the reaction. Absorbance at 450nm for each plate is read on Spectramax Plus (Molecular Devices). The results of this assay are summarized in Table E.

BrdU assay

Cell Proliferation ELISA BrdU (colorimetric) kit from Roche Diagnostic (Cat. #: 11647229001, 9115 Hague Road, Indianapolis, IN 50414) is used for this assay. Briefly, cells are plated in 96 well plates at 50-60% confluency in RMPI 1640 media. The next day, cells are treated with compounds at a desired concentration range and then incubated for 24 hrs in a humidified chamber at 37°C and 5% CO_2. Following the protocol provided by the kit, cells are labeled with BrdU labeling agent for 2 hrs, and then fixed with 200uL of FixDenat for 30 min at room temperature. 100uL of anti-BrdU antibody is added to the cells and incubated for 2 hrs at room temperature. The cells are then washed three times with 200uL/well of PBS, and then 100uL of color developing solution is added per well. After 5-10 min incubation, the absorbance is read at 370nM using Spectramax Plus (Molecular Devices). The results of this assay are summarized in Table E.

TABLE E

Example Number	CDK4 ELISA assay IC50 [umol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [umol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [umol l-1]	hCDK1/B / IC50 [umol l-1]
201			<10	
201A	<10		<1	
205	<10		<10	
206	> 10		> 10	
207	<10		> 10	
208	<10		<10	
209	<10		<10	
210	> 10			
211	<10		<10	
212	<10		<1	
213	<10		<1	
214	<10		> 10	
215	> 10			
216	<10		<10	
265	<10		<10	
266		<1	<10	<10
266A	<1	<1	<10	<10
267	<10	<10	> 10	> 10
217	> 10			
218	> 10			
263	> 10		> 10	
269	<10		> 10	
264	> 10		> 10	
423	> 10			
424	> 10	<1	> 10	
252	> 10		> 10	
253	<10		<10	
254	> 10		<1	
330	> 10		<1	
255	> 10	<10	> 10	
269			> 10	
319	> 10			
360	> 10		> 10	
361	<1	<1	<1	
362	> 10		<1	
274			> 10	
270			> 10	
271	<10		> 10	
331	> 10		<1	
329	> 10		<1	
426	<10	<1	> 10	

275	8	> 10	> 10	
379	> 10	<10	> 10	
380	> 10	<10		
381	> 10	> 10		
382	> 10	<1	<10	
427	> 10	> 10		
364	> 10	<1	<10	
256	<10	<1	<10	
276	<10	> 10	> 10	
373	<10	<10	<10	
280	<10	> 10	> 10	
375	<1	<1	<1	
374	<1	<1	<1	
428	> 10			
383	<1	<1	<1	
429	> 10			
257	<10		<10	
387	<1	<1	10	
430	<1	<1	<1	
326	> 10	10		
333	<10	10	10	
219	<10	<10	<10	
220	> 10	> 10		
221	<10	<10	<10	
222	<10	<10	<10	
223	<10	<10	> 10	
224	> 10	> 10		
225	<1	<1	<10	
226	<10	<10	> 10	
227		<10	<10	
228		<10	<10	
229		<10		
230		<1	<10	
231		<1	> 10	
232		<1	<1	
376		<1	<10	
377		<1	<1	
398		<1	<1	<1
234		<10	> 10	
235		<10	> 10	
399		<1	<10	
399A		<1	<10	<10
399C		<1	> 15	<10
432		> 10	> 10	
433		<1	> 10	
283		<10	> 10	
285		<10	<10	
258		> 10	<10	

202		<1	<10	
434		> 10	> 10	
435		> 10	<10	
261		> 10	<10	
262		> 10	<10	
385		> 10	> 10	
408		> 10	> 10	
273		> 10	> 10	
437		<10	> 10	
236		<10	<1	
237		<10	<10	
438		<10	<10	
238		<1	<10	<10
384		<1	> 10	
239		<1	<10	<1
440		<10	> 10	
320		<10	>10	
240		<1	<10	
241		<10	<10	
242		<1	<10	
388		<10	> 10	
246		<1	<1	
321		<10	> 10	
287		10	> 10	
404		<1	> 10	
405		<10	> 10	
243		<1	<1	
244		<1	<1	
245		<1	<1	
378		<1	<10	
441		10	> 10	
336		<10	> 10	
337		<10	> 10	
442		10	<10	
443		10	>10	
363		<1	<1	
247		<1	<1	<1
335		<1	<10	
343		<10	> 10	
344		<10	> 10	
444		<1	>10	
446		10	<10	
286		<10	<10	
447		10	> 10	
345		<1	<10	
345A		<1	<10	<1
288		<10	<1	
322		<10	> 10	

293		10	> 10	
334		<1	> 10	
248		<1	<10	
249		<10	<10	
366		<10	<10	
367		<10	<10	
294		10	<10	
295		10	> 10	
296		10	> 10	
297		10	> 10	
299		10	<10	
300		<10	<1	
301		10	> 10	
298		<10	<1	
346		<1	<10	<10
250		<1	<1	<1
303		> 10	> 10	> 10
304		> 10	> 10	> 10
391		<1	> 10	> 10
305		> 10	<10	<10
406		<1	> 10	> 10
368		<1	<1	<10
449		<10	<10	<10
369		<10	<10	<10
370		<10	<10	<10
371		<10	<10	<1
372		<10	<1	<10
232		> 10	> 10	> 10
306		> 10	> 10	> 10
324		<1	> 10	> 10
325		<10	> 10	> 10
389		<1	<10	> 10
400		<1	<1	<1
386		<1	<10	<10
386A		<1	> 10	<10
277		> 10	> 10	> 10
278		<10	> 10	> 10
312		<10	<10	<10
392		<10	<10	> 10
279		<1	<10	<10
393		<1	<10	<10
407		<1	<10	<10
302		<10	> 10	> 10
457		> 10	> 10	> 10
311		<10	> 10	> 10
313		<1	<10	<10
347		<1	> 10	>10
348		<1	> 15	> 15

349		<10	> 15	> 15
350		<1	> 15	>10
782		<1	> 15	<10
351		<1	<10	<10
352		<1	>10	<10
353		<1	> 15	> 15
282		> 10	> 15	> 15
284		> 10	> 15	> 15
462		<10	> 15	> 15
354		<10	> 15	> 15
314		<1	<10	<10
356		<1	<10	<10
357		<1	<10	<10
358		<1	> 15	> 15
359		<1	<10	<10
397		<1	> 15	> 15
281		<10	<10	<10
401		<1	<1	<1
402		<1	<1	<1
315		<1	<1	<10
315A		<1	<10	<10
316		<1	<1	<10
463		<1	<10	<10
338		<1	<10	<10
339		<1	>10	>10
340		<1	<10	<10
290		<1	<10	<10
465		<1	<10	<10
291		<1	>10	<10
341		<1	>10	<10
342		<1	<10	<10
292		<10	<10	<10
403		<1	<10	<10
466		<10	<10	<10
467		<10	> 15	> 15
468		> 10	> 15	> 15
394		<1	>10	> 15
395		<1	<1	<1
396		<1	<1	<1

Equivalents

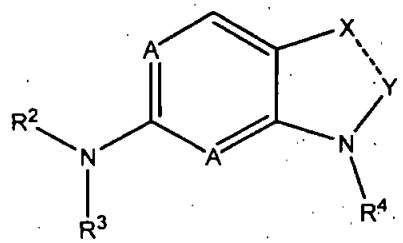
Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments and methods described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the scope of the following claims.

Incorporation by Reference

The entire contents of all patents, published patent applications and other references cited herein are hereby expressly incorporated herein in their entireties by reference.

CLAIMS

1. A method of regulating, modulating, or inhibiting protein kinase activity which comprises contacting a protein kinase with a compound of Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

the dashed line indicates a single or double bond;

A is N or CR^5, wherein R^5 is hydrogen or C_1-C_3-alkyl;

R^2 and R^3 are each, independently, selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted C_1-C_3-alkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl and substituted heteroaryl;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_8-alkyl, substituted C_1-C_8-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

when the bond between X and Y is a single bond, X is CR^6R^7, NR^8 or C=O, and Y is CR^9R^{10} or C=O;

when the bond between X and Y is a double bond, X is N or CR^{11}, and Y is CR^{12};

wherein R^6 and R^7 are each, independently selected from the group consisting of aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, and substituted heterocyclyl;

R^8 is hydrogen, C_1-C_3-alkyl, and C_3-C_8-cycloalkyl;

R^9 and R^{10} are each, independently, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, or C_3-C_8-cycloalkyl;

R^{11} and R^{12} are each, independently, selected from the group consisting of halo, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_1-C_3-alkoxy, CN, C=NOH, $C=NOCH_3$, C(O)H, $C(O)C_1$-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted C_1-C_3-alkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl, substituted heteroaryl, $-BNR^{13}R^{14}$, $-BOR^{13}$, $-BC(O)R^{13}$, $-BC(O)OR^{13}$, $-BC(O)NR^{13}R^{14}$; wherein B is a bond, C_1-C_3-alkyl or branched C_1-C_3-alkyl; wherein R^{13} and R^{14} are each, independently, selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl, and substituted heteroaryl.

2. The method of claim 1, wherein R^4 is branched or linear C_1-C_5-alkyl, wherein the branched C_1-C_5-alkyl group may be interrupted by one or more heteroatoms, and/or substituted with one or more heteroatoms, halogens, C_3-C_8 cycloalkyl groups, substituted C_3-C_8 cycloalkyl groups, C_3-C_8 hetrocyclyl groups, aryl groups, heteroaryl groups, substituted aryl groups, or substituted heteroaryl groups.

3. The method of claim 1, wherein when R^{12} is not hydrogen, R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_8-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_3-C_8-substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, and substituted heteroaryl.

4. The method of claim 3, wherein when R^{12} is not hydrogen, R^4 is branched or linear C_1-C_5-alkyl, wherein the branched C_1-C_5-alkyl group may be interrupted by one or more heteroatoms, and/or substituted with one or more heteroatoms, halogens, C_3-C_8 cycloalkyl groups, substituted C_3-C_8 cycloalkyl groups, C_3-C_8 hetrocyclyl groups, aryl groups, heteroaryl groups, substituted aryl groups, or substituted heteroaryl groups.

5. The method of claim 1, wherein A is N.

6. The method of claim 1, wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, branched C_1-C_5-alkyl, branched C_1-C_5-alkyl substituted by phenyl and C_3-C_6-cycloalkyl.

7. The method of claim 1, wherein R^4 is $C(H)(CH_2CH_3)_2$, $C(H)(CH_2CH_3)Ph$, CH_2CH_3, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

8. The method of claim 1, wherein the dashed line is a single bond, X is CH_2, $C(C_1$-C_3-alkyl$)_2$ or $N(C_1$-C_3-alkyl), and Y is C=O.

9. The method of claim 8, wherein the dashed line is a single bond, X is CH_2 or $C(CH_3)_2$ and Y is C=O.

10. The method of claim 1, wherein the dashed line is a double bond, X is CH, N, C-$C(O)C_1$-C_3-alkyl or C-(C_1-C_3-alkyl), and Y is CH, C-CHO, C-C_1-C_3-alkyl, C-C_1-C_3-alkoxy, C-$C(O)C_1$-C_3-alkyl, C-C=NOH or C-C=$NOCH_3$,.

11. The method of claim 1, wherein R^2 is H.

12. The method of claim 1, wherein R^3 is an aryl group, which is further independently substituted one or more times by halogen, C_1-C_4-alkoxy, R^{15}-amine, R^{15}-heterocycle, or R^{15}-

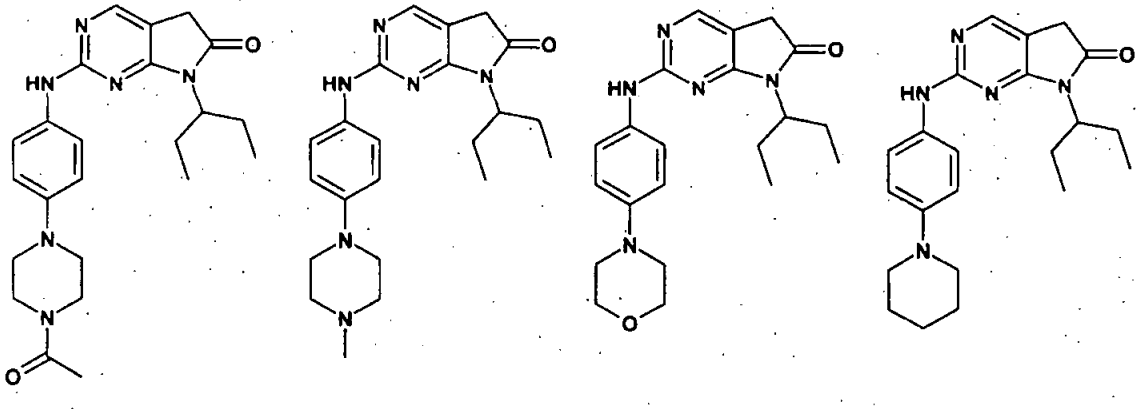
heteroaryl, wherein R^{15} is a bond, C(O), N(H)C(O), $N(H)SO_2$, OC(O) or $(CH_2)_{1-4}$, wherein the $(CH_2)_{1-4}$ group may be interrupted by O, $N(CH_3)$ or N(H).

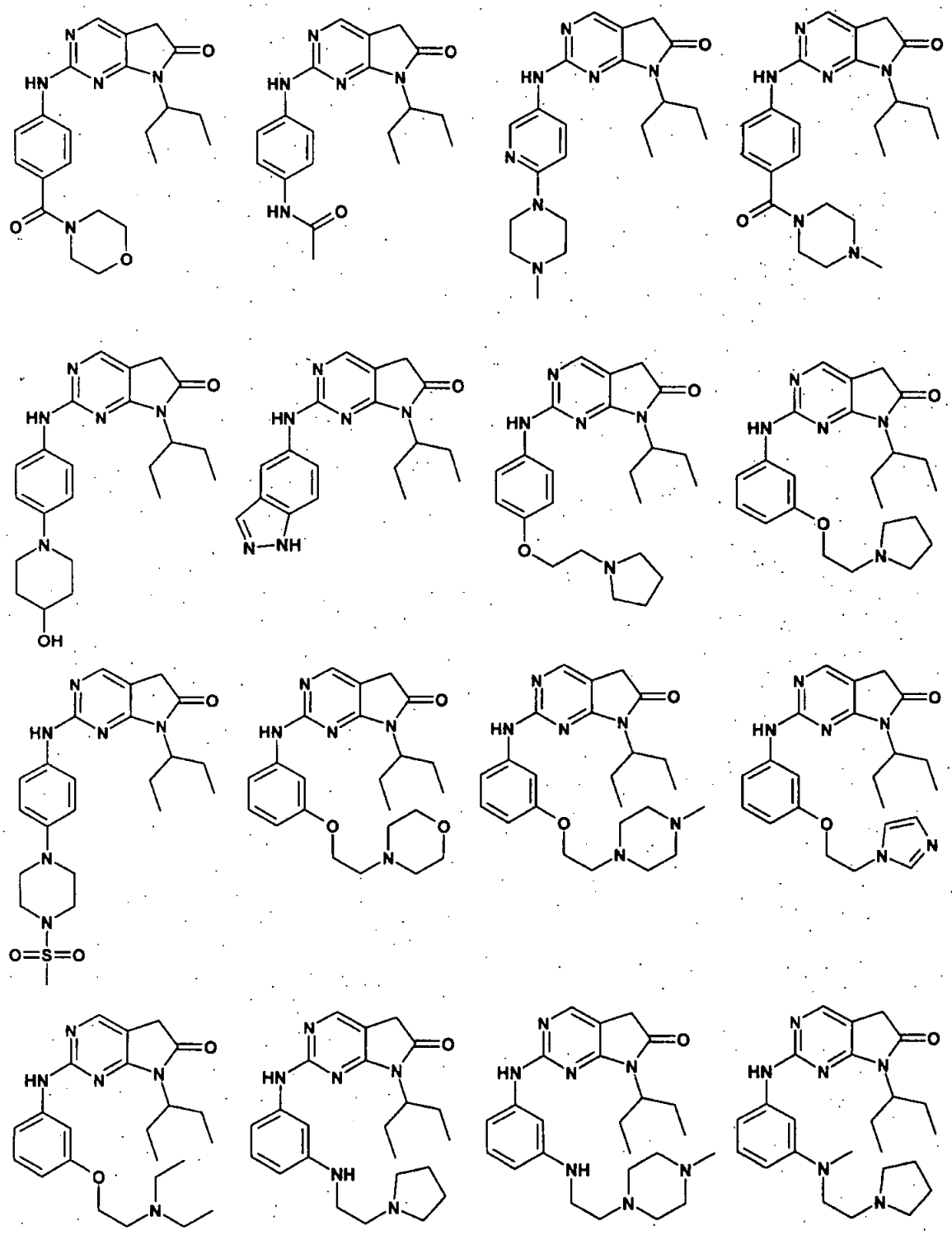
13. The method of claim 12, wherein the aryl group is phenyl.

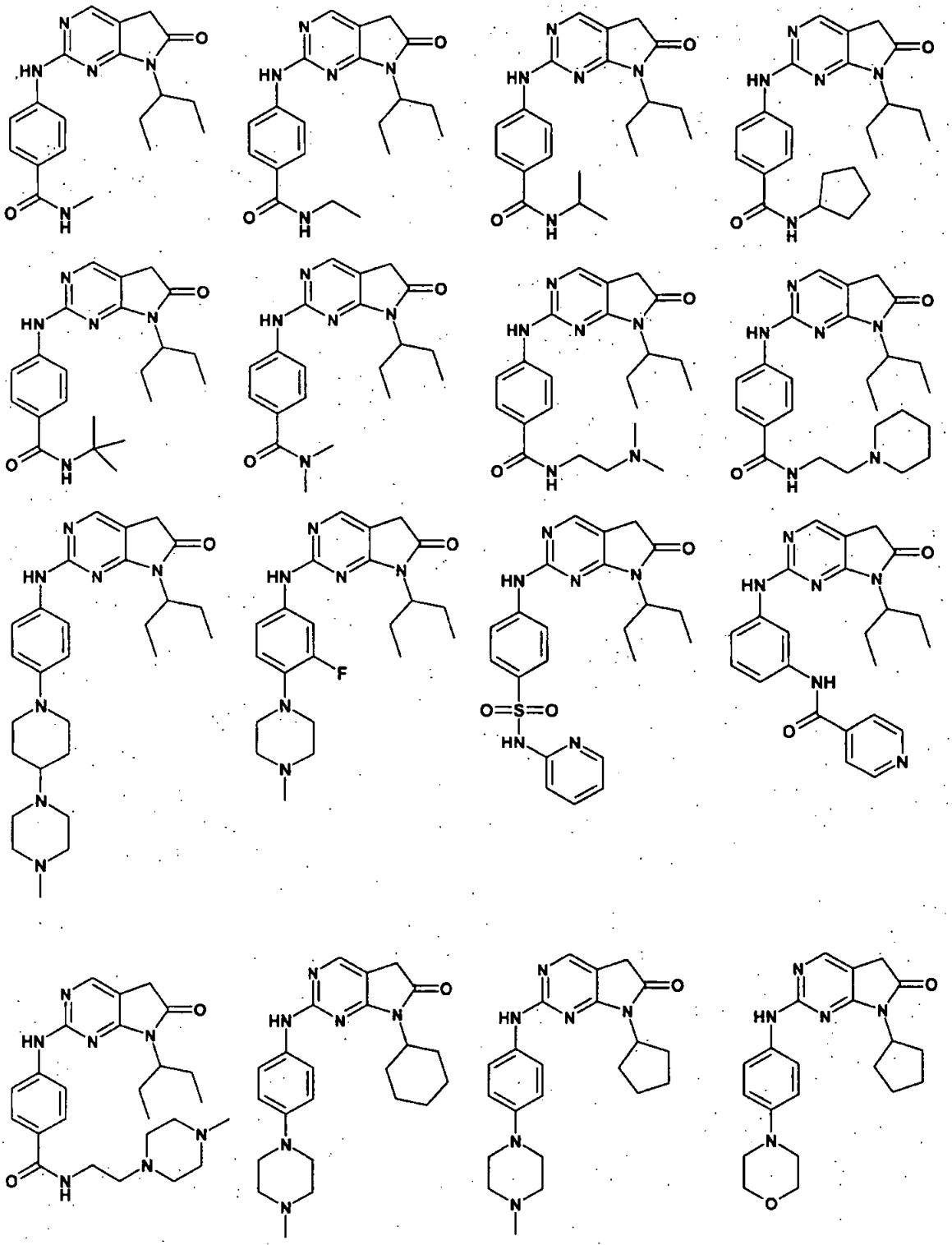
14. The method of claim 13, wherein the phenyl group is independently substituted one or more times with fluoro, methoxy, diethylamine, R^{15}-piperazinyl, R^{15}-morpholinyl, R^{15}-piperidinyl, R^{15}-triazolyl, R^{15}-phenyl, R^{15}-pyridinyl, R^{15}-piperazinyl, R^{15}-indazolyl, R^{15}-pyrrolidinyl or R^{15}-imidazolyl, wherein the piperazinyl, morpholinyl, piperidinyl, triazolyl, phenyl, pyridinyl, piperazinyl, indazolyl, pyrrolidinyl or imidazolyl groups may be further substituted with C_1-C_4-alkyl, $C(O)C_1$-C_4-alkyl, $S(O)_2C_1$-C_4-alkyl, OH, $C(O)(CH_2)_{1-3}CN$ or $N(H)C(O)C_1$-C_4-alkyl.

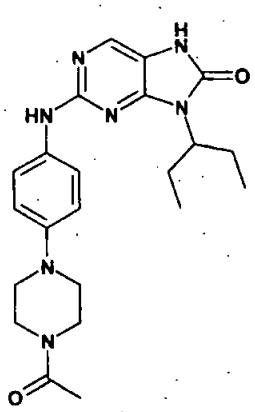
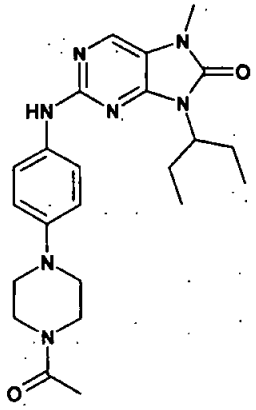
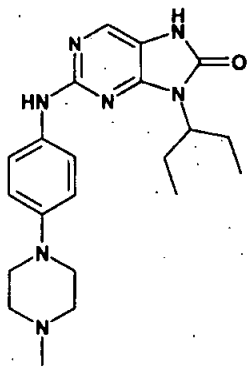
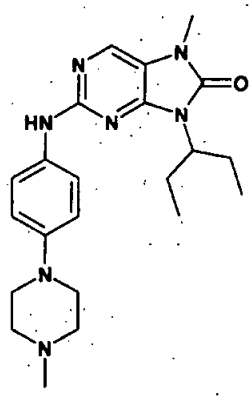
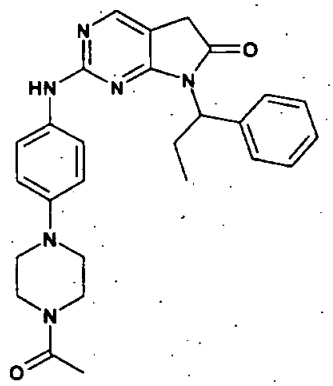
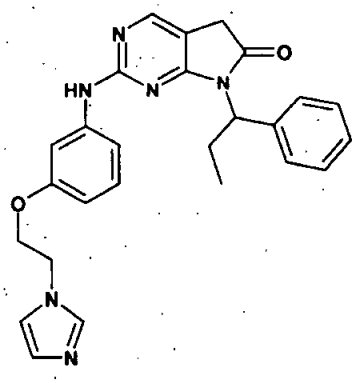
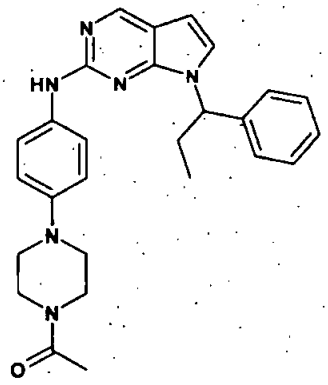
15. The method of claim 13, wherein the phenyl group is substituted by N(H)C(O)aryl, $C(O)N(H)C_1$-C_4-alkyl, $C(O)N(C_1$-C_4-alkyl$)_2$ or $C(O)N(H)C_3$-C_6-cycloalkyl.

16. The method of claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of

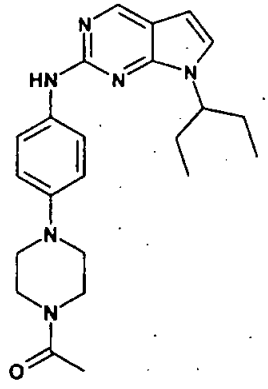
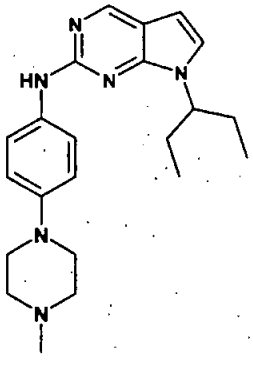
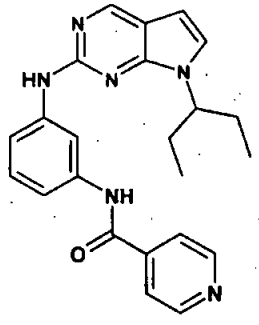
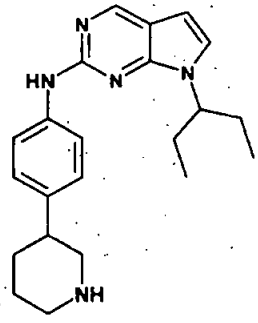


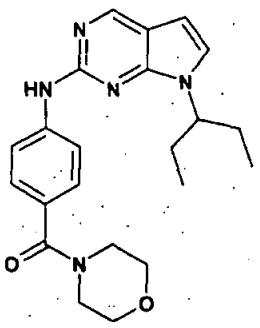
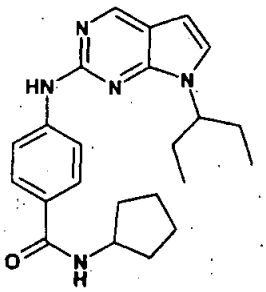
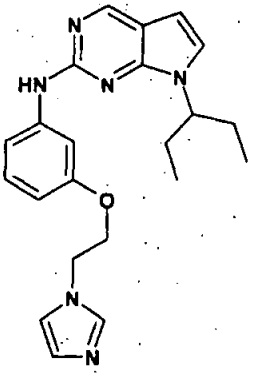
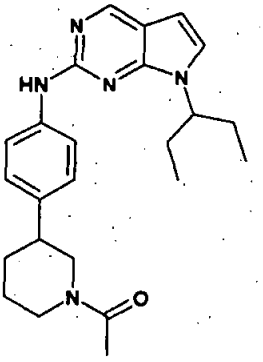
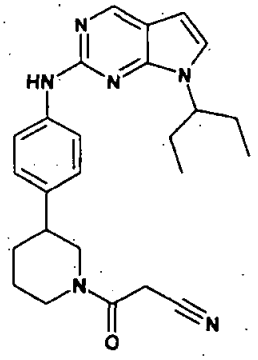
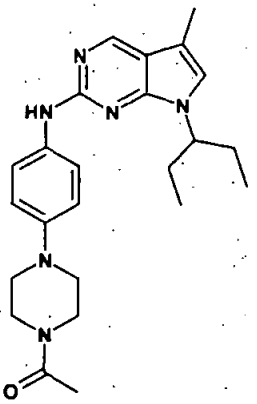
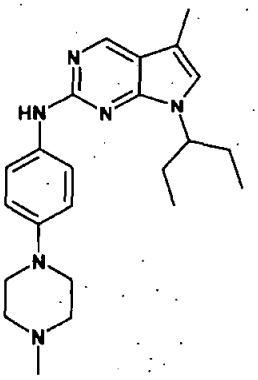
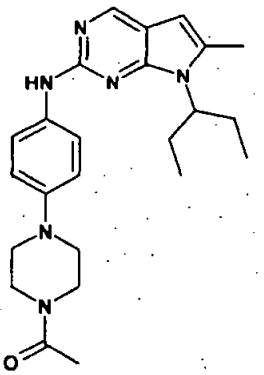




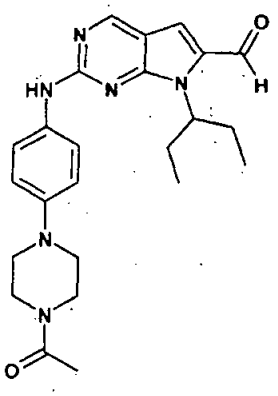
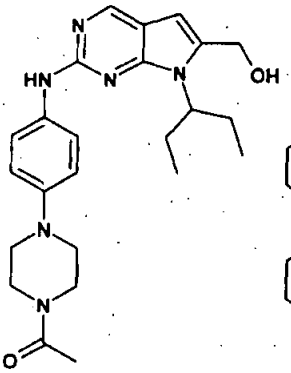
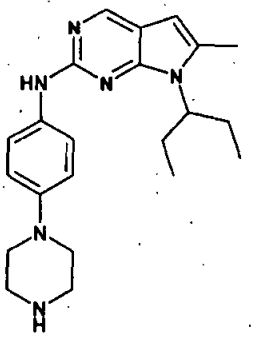
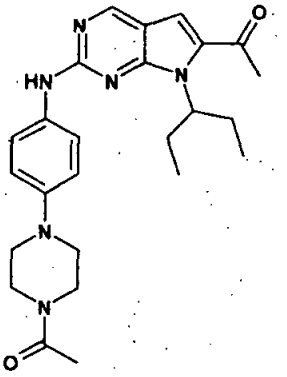








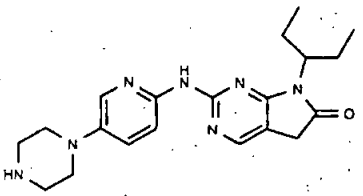
5

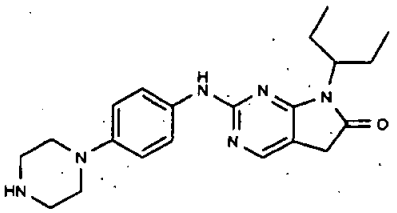





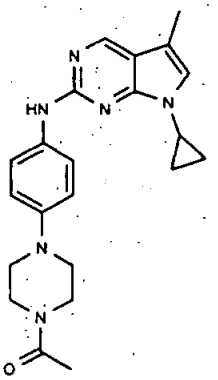









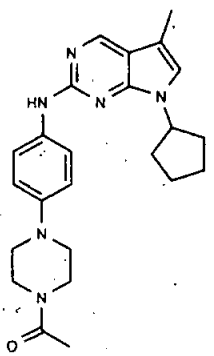
5

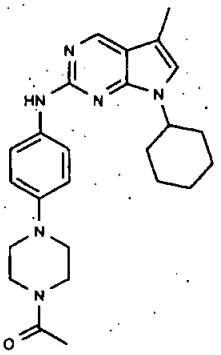





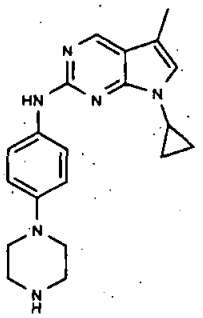


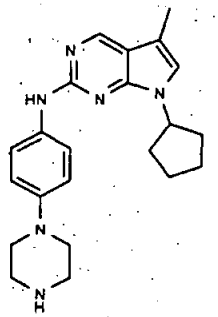


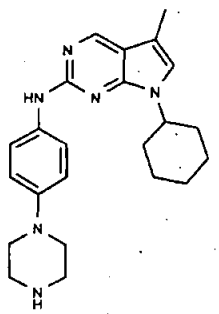


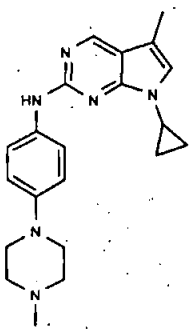


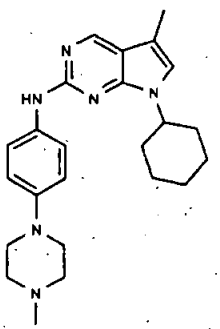


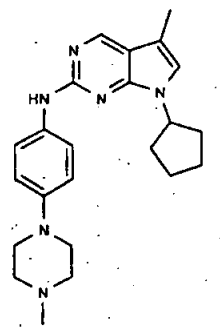


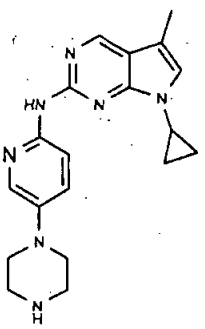


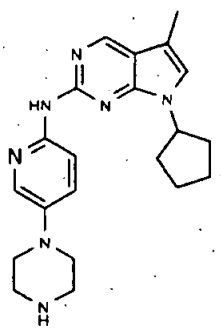


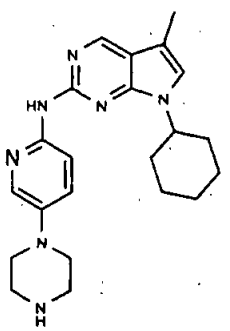


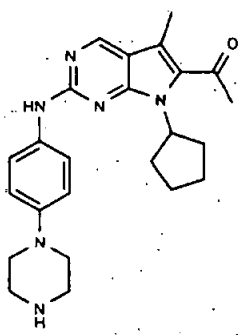


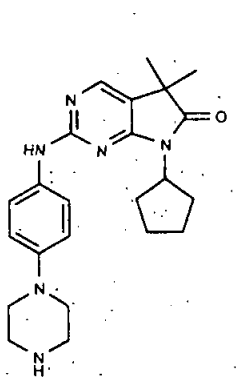
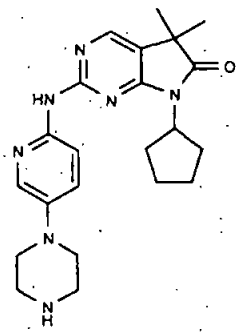
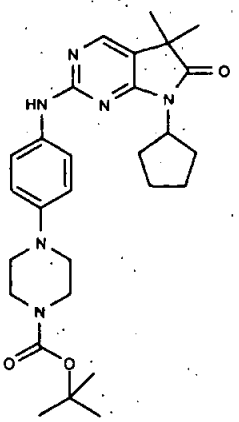
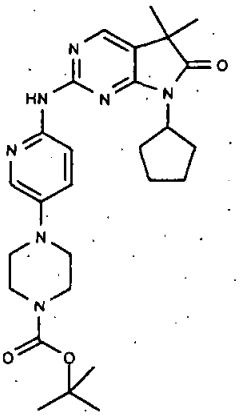
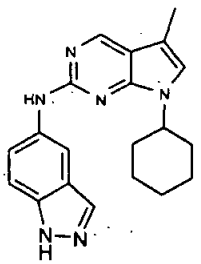
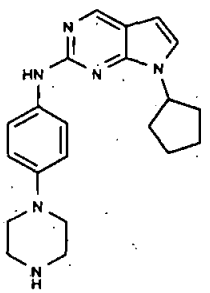
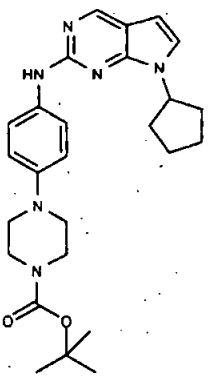
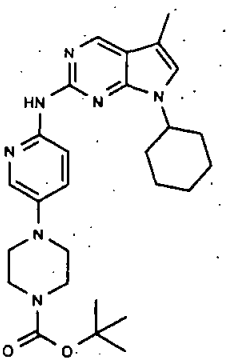
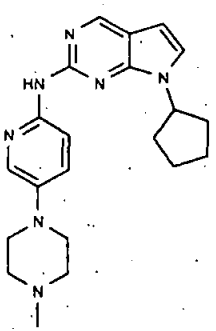
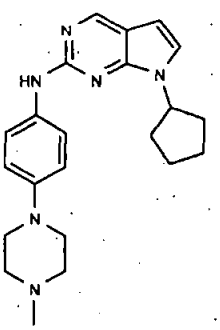
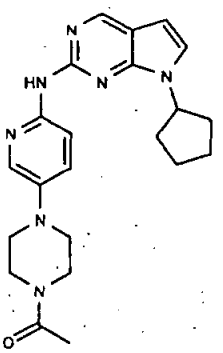
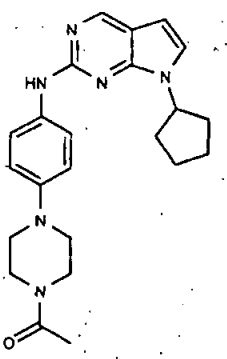




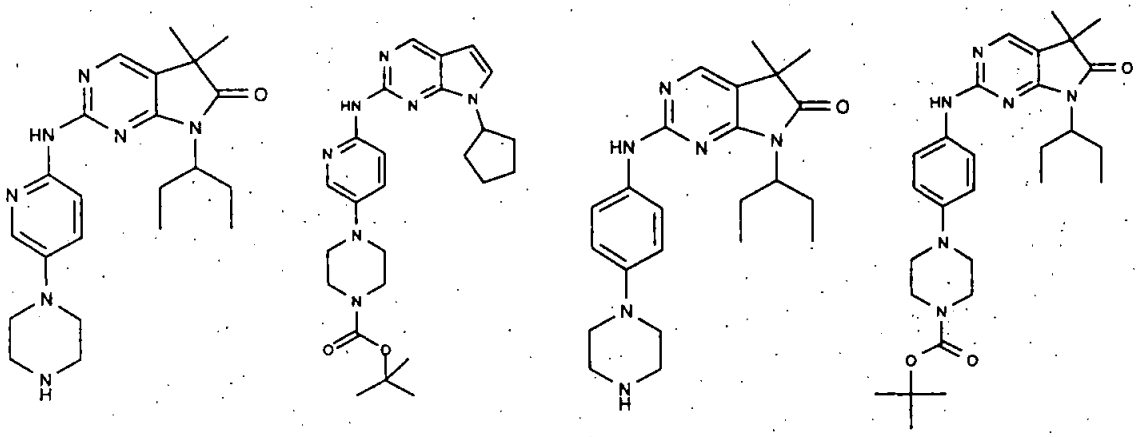


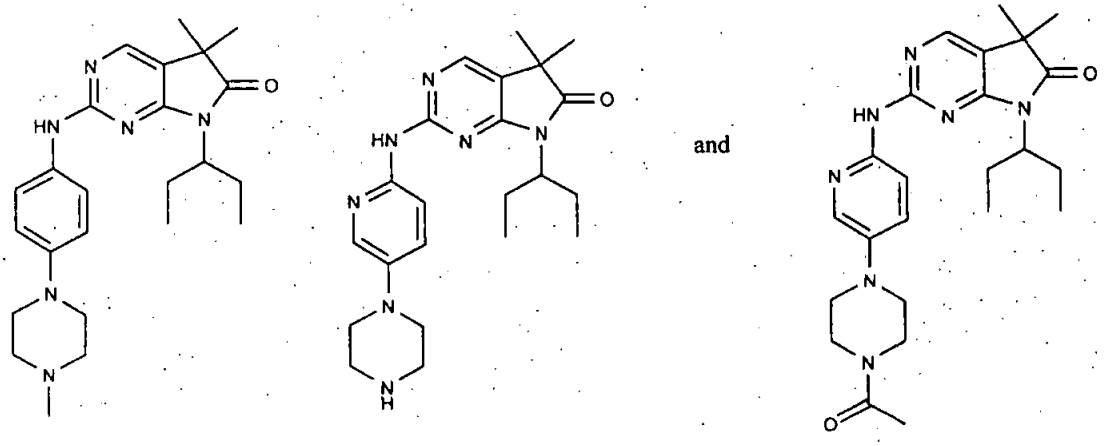




5





and

17. The method of claim 1, wherein the protein kinase is a protein tyrosine kinase.

18. The method of claim 1, wherein the protein kinase is selected from the group consisting of abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRafl, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFRI, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF-lR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'eII t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, and Zap70.

19. The method of claim 18, wherein the protein kinase is selected from the group consisting of CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9.

20. The method of claim 18, wherein the protein kinase is selected from the group consisting of Jak1, Jak2 and Jak3.

21. The method of claim 18, wherein the protein kinase is selected from the group consisting of Jak3 and CDK4.

22. The method of claim 1, wherein the protein kinase is in a cell culture.

23. The method of claim 1, wherein the protein kinase is in a mammal.

24. A method of treating a protein kinase-associated disorder comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound such that the protein kinase-associated disorder is treated, wherein the compound is a compound of the Formula I.

25. The method of claim 24, wherein the protein kinase is selected from the group consisting of CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9.

26. The method of claim 24, wherein the protein kinase is selected from the group consisting of Jak1, Jak2 and Jak3.

27. The method of claim 24, the protein kinase is selected from the group consisting of Jak3 and CDK4.

28. The method of claim 24, wherein the protein kinase-associated disorder is selected from the group consisting of blood vessel proliferative disorders, fibrotic disorders, mesangial cell proliferative disorders, metabolic disorders, allergies, asthma, thrombosis, nervous system diseases and cancer.

29. The method of claim 24, wherein the protein kinase-associated disorder is cancer.

30. The method of claim 29, wherein the cancer is selected from the group consisting of breast, stomach, ovary, colon, lung, brain, larynx, lymphatic system, genitourinary tract, ovarian, gastric, bone, and pancreatic cancer.

31. The method of claim 24, wherein the protein kinase-associated disorder is selected from the group consisting of organ transplant rejection, xeno transplantation, lupus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, Type 1 diabetes and complications from diabetes, cancer, asthma, atopic dermatitis, autoimmune thyroid disorders, ulcerative colitis, Crohn's disease, Alzheimer's disease and leukemia.

32. The method of claim 24, wherein the disease is selected from an immune response, an autoimmune disease, a neurodegenerative disease, or a solid or hematologic malignancy.

33. The method of claim 24, wherein the disease is selected from an allergic or type I hypersensitivity reaction, asthma, graft versus host disease, rheumatoid arthritis, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, Familial amyotrophic lateral sclerosis, leukemia, or lymphoma.

34. A method of treating an autoimmune disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound such that the autoimmune disease is treated, wherein the compound is a compound of the Formula I.

35. The method of claim 34, wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neonatal thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenia purpura, autoimmunocytopenia, hemolytic anemia, antiphospholipid syndrome, dermatitis, allergic encephalomyelitis, myocarditis, relapsing polychondritis, rheumatic heart disease, glomerulonephritis, multiple sclerosis, neuritis, uveitis ophthalmia, polyendocrinopathies, purpura, Reiter's Disease, Stiff-Man Syndrome, autoimmune pulmonary inflammation, autism, Guillain-Barre Syndrome, insulin dependent diabetes mellitis, autoimmune inflammatory eye, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, systemic lupus erhythematosus, Goodpasture's syndrome, Pemphigus, Receptor autoimmunities, autoinununе hemolytic anemia, autoimmune thrombocytopenic purpura, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, polymyositis/dermatomyositis, pernicious anemia, idiopathic Addison's disease, infertility, glomerulonephritis, bullous pemphigoid, Sjogren's syndrome, diabetes millitus, adrenergic drug resistance, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, vitiligo, vasculitis, post-MI, cardiotomy syndrome, urticaria, atopic dermatitis, asthma, inflammatory myopathies, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis and T-cell mediated hypersensitivity diseases.

36. A method of treating transplant rejection comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound such that the transplant rejection is treated, wherein the compound is a compound of the Formula I.

37. The method of claim 36, wherein the transplant rejection is selected from the group consisting of graft versus host disease, rejection related to xeno transplantation, rejection related to organ transplant, rejection related to acute transplant, heterograft or homograft rejection and ischemic or reperfusion injury incurred during organ transplantation.

38. A method of treating cancer comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound such that the transplant rejection is treated, wherein the compound is a compound of the Formula I.

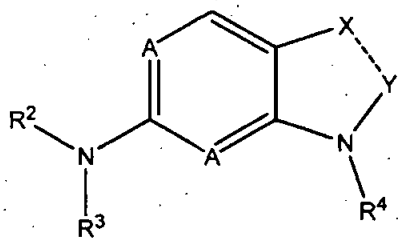
39. The method of claim 38, wherein the cancer is selected from the group consisting of bladder, head and neck, breast, stomach, ovary, colon, lung, brain, larynx, lymphatic system, genitourinary tract, gastrointestinal, ovarian, prostate, gastric, bone, small-cell lung, glioma, colorectal and pancreatic cancer.

40. The method of claims 1, 24, 34, 36 or 38, wherein said compound of the Formula I or salt thereof is administered, simultaneously or sequentially, with an antiinflammatory, antiproliferative, chemotherapeutic agent, immunosuppressant, anti-cancer, cytotoxic agent or kinase inhibitor other than a compound of the Formula I or salt thereof.

41. The method of claim 40, wherein said compound of the Formula I or salt thereof is administered, simultaneously or sequentially, with one or more of a PTK inhibitor, cyclosporin A, CTLA4-Ig, antibodies selected from anti-ICAM-3, anti-IL-2 receptor, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, and monoclonal antibody OKT3, agents blocking the interaction between CD40 and gp39, fusion proteins constructed from CD40 and gp39, inhibitors of NF-kappa B function, non-steroidal antiinflammatory drugs, steroids, gold compounds, antiproliferative agents, FK506, mycophenolate mofetil, cytotoxic drugs, TNF-α inhibitors, anti-TNF antibodies or soluble TNF receptor, rapamycin, leflunimide, cyclooxygenase-2 inhibitors, paclitaxel, cisplatin, carboplatin, doxorubicin, carminomycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexate, methopterin, mitomycin C, ecteinascidin 743, porfiromycin, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine, gemcitabine, cytosine arabinoside, podophyllotoxin, etoposide, etoposide phosphate, teniposide, melphalan, vinblastine, vincristine, leurosidine, epothilone, vindesine, leurosine, or derivatives thereof.

42. A packaged protein kinase-associated disorder treatment, comprising a protein kinase-modulating compound of the Formula I, packaged with instructions for using an effective amount of the protein kinase-modulating compound to treat a protein kinase-associated disorder.

43. A compound of Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

the dashed line indicates a single or double bond;

A is N or CR^5, wherein R^5 is hydrogen or C_1-C_3-alkyl;

R^2 and R^3 are each, independently, selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted C_1-C_3-alkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl and substituted heteroaryl;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_8-alkyl, substituted C_1-C_8-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

when the bond between X and Y is a single bond, X is CR^6R^7, NR^8 or C=O, and Y is CR^9R^{10} or C=O;

when the bond between X and Y is a double bond, X is N or CR^{11}, and Y is CR^{12};

wherein R^6 and R^7 are each, independently selected from the group consisting of aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, and substituted heterocyclyl;

R^8 is hydrogen, C_1-C_3-alkyl, and C_3-C_8-cycloalkyl;

R^9 and R^{10} are each, independently, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, or C_3-C_8-cycloalkyl;

R^{11} and R^{12} are each, independently, selected from the group consisting of halo, hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_1-C_3-alkoxy, CN, C=NOH, $C=NOCH_3$, C(O)H, $C(O)C_1$-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted C_1-C_3-alkyl, substituted C_3-C_8-cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl, substituted heteroaryl, $-BNR^{13}R^{14}$, $-BOR^{13}$, $-BC(O)R^{13}$, $-BC(O)OR^{13}$, $-BC(O)NR^{13}R^{14}$; wherein B is a bond, C_1-C_3-alkyl or branched C_1-C_3-alkyl; wherein R^{13} and R^{14} are each, independently, selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_3-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocyclyl, substituted aryl, and substituted heteroaryl.

COMPUESTOS DE PIRROLO-PIRIMIDINA Y SUS USOS

Antecedentes

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido en gran parte ayudada en los años recientes por un mejor entendimiento de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con las enfermedades. Otra clase importante de enzimas que han sido el sujeto de un estudio extenso es la de las cinasas de proteína.

Las cinasas de proteína constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. (Hardie, G. y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Se piensa que las cinasas de proteína han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las cinasas contienen un dominio catalítico similar de 250 a 300 aminoácidos. Las cinasas se pueden categorizar en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden en general a cada una de estas familias de cinasa (ver, por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton y colaboradores, Science 1991, 253, 407-414; Hiles y colaboradores, Cell 1992, 70, 419-429; Kunz y colaboradores, Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos y colaboradores, EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

En general, las cinasas de proteína median la señalización intracelular afectando a una transferencia de fosforilo desde un trifosfato de nucleósido hasta un aceptor de proteína que está involucrado en una senda de señalización. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína objetivo. Estos eventos de fosforilación son finalmente desencadenados en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y otros estímulos. Los ejemplos de estos estímulos incluyen las señales de tensión medio-ambiental y química (por ejemplo, choque osmótico, choque por calor, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, y H_2O_2), citoquinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)), y factores de crecimiento (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, migración y diferenciación celular, con la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas, y la regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con las respuestas celulares anormales desencadenadas por los eventos mediados por cinasa de proteína, como se describen anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y

neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas con las hormonas. De conformidad con lo anterior, ha habido un esfuerzo sustancial en la química medicinal por encontrar inhibidores de quinasa de proteína que sean efectivos como agentes terapéuticos.

Las cinasas Janus (JAK) son una familia de cinasas de tirosina que consisten en JAK1, JAK2, JAK3, y TYK2. Las JAKs tienen un papel crítico en la señalización de citoquina. Los sustratos corriente abajo de la familia de cinasas JAK incluyen el transductor de señales y el activador de la proteínas de transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales, tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplante, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, y esclerosis múltiple, así como en las malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas. Se ha revisado la intervención farmacéutica en la senda de JAK/STAT [Frank Mol. Med. 5: 432-456 (1999) y Seidel, y colaboradores, Oncogene 19: 2645-2656 (2000)].

JAK1, JAK2, y TYK2 se expresan ubicuitamente, mientras que JAK3 se expresa predominantemente en las células hematopoiéticas. JAK3 se enlaza exclusivamente con la cadena gamma del receptor de citoquina común (γ_c), y es activada por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, e IL-15. De hecho, se ha demostrado que la proliferación y sobrevivencia de los mastocitos de murino inducidos por IL-4 e IL-9, dependen de

la señalización de JAK3 y de 65_c [Suzuki y colaboradores, Blood 96: 2172-2180 (2000)].

La reticulación de los receptores de inmunoglobulina (Ig) E de alta afinidad de los mastocitos sensibilizados conduce a una liberación de mediadores pro-inflamatorios, incluyendo un número de citoquinas vasoactivas que dan como resultado reacciones de hipersensibilidad alérgica aguda, o inmediata (tipo I) [Gordon y colaboradores, Nature 346: 274-276 (1990) y Galli, N. Engl. J. Med., 328: 257-265 (1993)]. Se ha establecido un papel crucial para JAK3 en las respuestas de los mastocitos mediadas por el receptor de IgE *in vitro* e *in vivo* [Malaviya y colaboradores, Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 807-813 (1999)]. En adición, también se ha reportado la prevención de las reacciones de hipersensibilidad tipo I, incluyendo anafilaxis, mediada por la activación de los mastocitos a través de la inhibición de JAK3 [Malaviya y colaboradores, J. Biol. Chem. 274:27028-27038 (1999)].

También se ha demostrado que la familia de cinasas de tirosina JAK tiene un papel en la inmunosupresión y en la aceptación de aloinjerto [Kirken, Transpl. Proc. 33: 3268-3270 (2001)], en la artritis reumatoide [Muller-Ladner y colaboradores, J. Immunol. 164: 3894-3901 (2000)], en la esclerosis lateral amiotrófica familiar [Trieu y colaboradores, Biochem. Biophys. Res. Commun. 267: 22-25 (2000)], y en la leucemia [Sudbeck y colaboradores, Clin. Cancer Res. 5: 1569-1582 (1999)].

El inicio, progreso, y terminación del ciclo celular de mamífero

son regulados por diferentes complejos de cinasa dependiente de ciclina (CDK), los cuales son críticos para el crecimiento celular. Estos complejos comprenden cuando menos una subunidad catalítica (la CDK misma) y una reguladora (ciclina). Algunos de los complejos más importantes para la regulación del ciclo celular incluyen ciclina A (CDK1 - también conocida como cdc2, y CDK2), ciclina B1-B3 (CDK1) y ciclina D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), ciclina E (CDK2). Cada uno de estos complejos está involucrado en una fase particular del ciclo celular. Sin embargo, no todos los miembros de la familia CDK están involucrados exclusivamente en el control del ciclo celular. Por consiguiente, las CDKs 7, 8, y 9 están implicadas en la regulación de la transcripción, y CDK5 tiene un papel en la función celular neuronal y secretora.

La actividad de las CDKs es regulada después de la traducción, mediante asociaciones transitorias con otras proteínas, y mediante alteraciones de su localización intracelular. El desarrollo tumoral está estrechamente asociado con la alteración genética y la desregulación de las CDKs y sus reguladores, sugiriendo que los inhibidores de las CDKs pueden ser productos terapéuticos útiles contra el cáncer. En realidad, los resultados tempranos sugieren que las células transformadas y normales difieren en su requerimiento, por ejemplo, de ciclina A/CDK2, y que es posible desarrollar novedosos agentes antineoplásicos desprovistos de la toxicidad general al huésped observada con los fármacos citotóxicos y citostáticos convencionales. Aunque la inhibición de las CDKs

relacionadas con el ciclo celular es claramente relevante, por ejemplo en las aplicaciones de oncología, éste puede no ser el caso para la inhibición de las CDKs reguladoras de la polimerasa de ARN. Por otra parte, la inhibición de la función de CDK9/ciclina T fue recientemente ligada con la prevención de la réplica de VIH, y por consiguiente, el descubrimiento de la nueva biología de CDK continúa abriendo nuevas indicaciones terapéuticas para los inhibidores de CDK (Sausville, E. A. Trends Molec. Med. 2002, 8, S32-S37).

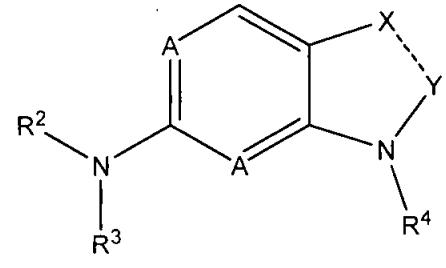
La función de las CDKs es fosforilar y por lo tanto activar o desactivar ciertas proteínas, incluyendo, por ejemplo, proteínas de retinoblastoma, laminas, histona H1, y los componentes del huso mitótico. El paso catalítico mediado por las CDKs involucra una reacción de fosfo-transferencia desde el ATP hasta el sustrato enzimático macromolecular. Se ha encontrado que varios grupos de compuestos (revisado, por ejemplo, en Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634) poseen propiedades anti-proliferativas en virtud del antagonismo del ATP específico de CDK.

Por consiguiente, existe una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar las enfermedades humanas. De acuerdo con lo anterior, existe una gran necesidad de desarrollar inhibidores de las cinasas de proteína, tales como Jak1, Jak2 y Jak3, así como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

Breve Descripción de la Invención

Sigue existiendo una necesidad de nuevos tratamientos y

terapias para los trastornos asociados con la cinasa de proteína. También existe una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o en la prevención o alivio de uno o más síntomas de cáncer, rechazos de trasplantes, y enfermedades autoinmunes. Adicionalmente, existe una necesidad de métodos para modular la actividad de las cinasas de proteína, tales como Jak1, Jak2 y Jak3, así como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, utilizando los compuestos proporcionados en la presente. En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



I

En un aspecto de la invención, la cinasa de proteína es una cinasa de proteína tirosina. En una modalidad, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRafl, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFRI, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'ell t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, y Zap70. En otra modalidad, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

En todavía otra modalidad, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak1, Jak2, y Jak3. En todavía otra modalidad, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak3 y CDK4.

En otro aspecto de la invención, la cinasa de proteína está en un cultivo celular. En todavía otro aspecto, la cinasa de proteína está en un mamífero.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno asociado con la cinasa de proteína, en donde el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, de tal manera que se trate el trastorno asociado con la cinasa de proteína. En una modalidad, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, Jak1, Jak2 y Jak3. En una modalidad particular, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak3 y CDK4.

En otra modalidad, el trastorno asociado con la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de las células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, y cáncer.

En otra modalidad, el trastorno asociado con la cinasa de proteína es cáncer. En todavía otra modalidad, el cáncer se

selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario (incluyendo de vejiga y próstata), de ovarios, gástrico, óseo, y pancreático.

En otra modalidad, el trastorno asociado con la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en rechazo de trasplante de órganos, xeno-trasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, diabetes Tipo 1 y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de tiroides, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, y leucemia.

En todavía otra modalidad, la enfermedad se selecciona a partir de una respuesta autoinmune, una enfermedad autoinmune, una enfermedad neurodegenerativa, o una malignidad sólida o hematológica. En todavía otra modalidad, la enfermedad se selecciona a partir de una reacción de hipersensibilidad alérgica o tipo 1, asma, enfermedad del injerto contra el huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica familiar, leucemia, o linfoma.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, de tal manera que se trate la enfermedad autoinmune. En una modalidad, la enfermedad autoinmune se selecciona a partir del

grupo que consiste en anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia neonatal autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, autoinmunocitopenia, anemia hemolítica, síndrome anti-fosfolípidos, dermatitis, encefalomielitis alérgica, miocarditis, policondritis recurrente, cardiopatía reumática, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, neuritis, uveítis, oftalmia, poliendocrinopatías, púrpura, Enfermedad de Reiter, Síndrome de Stiff-Man, inflamación pulmonar autoinmune, autismo, Síndrome de Gillain-Barre, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedad inflamatoria autoinmune de los ojos, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, pénfigo, autoinmunidades de receptores, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, artritis reumatoide, enfermedad de tejido conectivo mixto, polimiositis/dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad idiopática de Addison, infertilidad, glomerulonefritis, penfigoide buloso, síndrome de Sjogren, diabetes mellitus, resistencia a fármacos adrenérgicos, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitiligo, vasculitis, síndrome posterior a infarto de miocardio, síndrome de cardiotomía, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, y enfermedades de hipersensibilidad mediadas por las células-T.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de rechazo de trasplante, en donde el tratamiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad

farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, de tal manera que se trate el rechazo de trasplante. En una modalidad, el rechazo de trasplante se selecciona a partir del grupo que consiste en enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo relacionado con xeno-trasplante, rechazo relacionado con trasplante de órganos, rechazo relacionado con trasplante agudo, rechazo de heteroinjerto o de homoinjerto, y lesión isquémica o por reperfusión incurrida durante trasplante de órganos.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de cáncer, en donde el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, de tal manera que se trate la enfermedad o el trastorno de cáncer. En una modalidad, el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cabeza y cuello, mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario, gastrointestinal, de ovarios, próstata, gástrico, óseo, pulmonar de células pequeñas, glioma, colo-rectal, y pancreático.

En otro aspecto de la invención, la Fórmula I o la sal de la misma se administra, de una manera simultánea o en secuencia, con un agente anti-inflamatorio, anti-proliferativo, quimioterapéutico, inmunosupresor, contra el cáncer, o citotóxico, o con un inhibidor de cinasa diferente de un compuesto de la Fórmula I o sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o la sal del mismo se administra, de una manera simultánea o en secuencia, con uno o

más de un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados a partir de anti-ICAM-3, anti-receptor de IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloqueen la interacción entre CD40 y gp39, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de la función de NF-kappa B, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, esteroides, compuestos de oro, agentes anti-proliferativos, FK506, micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF-α, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina, leflunimida, inhibidores de ciclo-oxigenasa-2, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorrubicina, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercapto-purina, gemcitabina, citosina-arabinosida, podofilotoxina, etoposida, fosfato de etoposida, teniposida, melfalano, vinblastina, vincristina, leurosidina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.

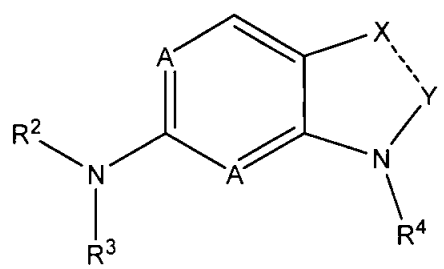
En otro aspecto, la invención proporciona un tratamiento de un trastorno asociado con cinasa de proteína empacado, en donde el tratamiento incluye un compuesto modulador de la cinasa de proteína de la Fórmula I, empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto modulador de cinasa de proteína con el fin de tratar un trastorno asociado con la cinasa de proteína.

Descripción Detallada de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos, por ejemplo

compuestos de pirrolo-pirimidina, y a intermediarios de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos, para utilizarse en el tratamiento de trastornos asociados con la cinasa de proteína. Esta invención también se refiere a los compuestos de la invención o a composiciones de los mismos, como moduladores de Jak1, Jak2 y Jak3, así como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9. La presente invención también se refiere a métodos de terapia de combinación para inhibir la actividad de la cinasa de proteína en las células, o para el tratamiento, la prevención, o el alivio de uno o más síntomas de cáncer, rechazos de trasplantes, y enfermedades autoinmunes en los pacientes que usen los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas, o kits de los mismos.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en donde:

la línea punteada indica un enlace individual o doble;

A es N o CR^5, en donde R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo sustituido, y hetero-arilo sustituido;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, arilo, arilo sustituido, hetero-arilo, y hetero-arilo sustituido;

cuando el enlace entre X e Y es un enlace individual, X es CR^6R^7, NR^8 o C=O, e Y es CR^9R^{10} o C=O;

cuando el enlace entre X e Y es un doble enlace, X es N o CR^{11}, e Y es CR^{12};

en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, hetero-arilo, hetero-arilo sustituido, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, y hetero-ciclilo sustituido;

R^8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, CN, C=NOH, $C=NOCH_3$, C(O)H, C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo sustituido, hetero-arilo sustituido, $-BNR^{13}R^{14}$, $-BOR^{13}$, $-BC(O)R^{13}$, $-BC(O)OR^{13}$, $-BC(O)NR^{13}R^{14}$; en donde B es un enlace, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono ramificado; en donde R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo sustituido, y hetero-arilo sustituido.

En una modalidad, R^4 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado o lineal, en donde el grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos, y/o puede estar sustituido con uno o más heteroátomos, halógenos, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, grupos hetero-ciclilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos arilo, grupos hetero-arilo, grupos arilo sustituido, o grupos hetero-arilo sustituido.

En otra modalidad, R^{12} no es hidrógeno, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, arilo, arilo sustituido, hetero-arilo, y hetero-arilo sustituido.

En todavía otra modalidad, R^{12} no es hidrógeno, R^4 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado o lineal, en donde el grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos, y/o puede estar sustituido con uno o más heteroátomos, halógenos, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, grupos hetero-ciclilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos arilo, grupos hetero-arilo, grupos arilo sustituido, o grupos hetero-arilo sustituido.

En todavía otra modalidad, A es N.

En otra modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado sustituido por fenilo y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

En todavía otra modalidad, R^4 es $C(H)(CH_2CH_3)_2$, $C(H)(CH_2CH_3)Ph$, CH_2CH_3, ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En todavía otra modalidad, la línea punteada es un enlace individual, X es CH_2, C(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)$_2$, o N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), e Y es C=O. En otra modalidad, X es CH_2 o $C(CH_3)_2$, e Y es C=O. En todavía otra

modalidad, la línea punteada es un doble enlace, X es CH, N, C-C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o C-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), e Y es CH, C-CHO, C-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, C-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, C-C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, C-C=NOH o C-C=$NOCH_3$.

En otra modalidad, R^2 es H.

En todavía otra modalidad, R^3 es un grupo arilo, el cual está además independientemente sustituido una o más veces por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{15}-amina, R^{15}-heterociclo, o R^{15}-hetero-arilo, en donde R^{15} es un enlace, C(O), N(H)C(O), $N(H)SO_2$, OC(O) o $(CH_2)_{1-4}$, en donde el grupo $(CH_2)_{1-4}$ puede estar interrumpido por O, $N(CH_3)$ o N(H).

En todavía otra modalidad, el grupo arilo es fenilo.

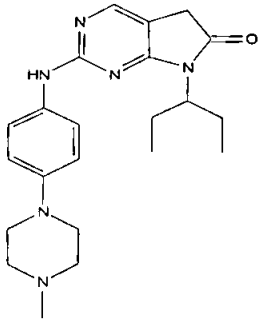
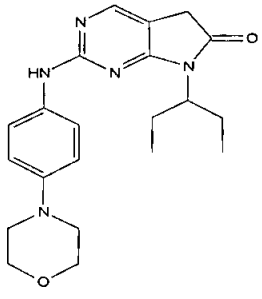
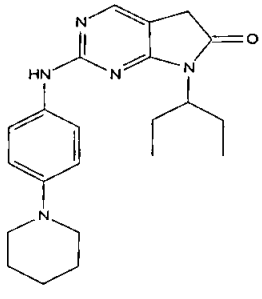
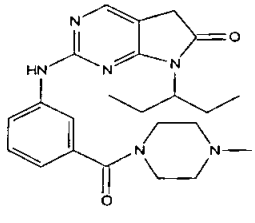
En otra modalidad, el grupo fenilo está independientemente sustituido una o más veces con flúor, metoxilo, dietil-amina, R^{15}-piperazinilo, R^{15}-morfolinilo, R^{15}-piperidinilo, R^{15}-triazolilo, R^{15}-fenilo, R^{15}-piridinilo, R^{15}-piperazinilo, R^{15}-indazolilo, R^{15}-pirrolidinilo, o R^{15}-imidazolilo, en donde los grupos piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, triazolilo, fenilo, piridinilo, piperazinilo, indazolilo, pirrolidinilo, o imidazolilo pueden estar adicionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $S(O)_2$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $C(O)(CH_2)_{1-3}CN$ o N(H)C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

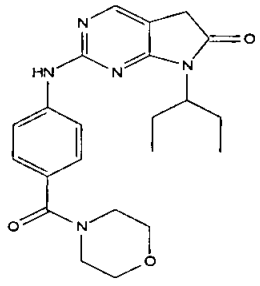
En todavía otra modalidad, el grupo fenilo está sustituido por N(H)C(O)-arilo, C(O)N(H)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

C(O)N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_2$ o C(O)N(H)-ciclo-alquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

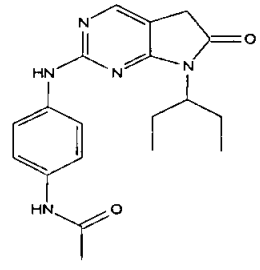
Las modalidades preferidas de la Fórmula I (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de las mismas), se muestran más adelante en la Tabla A, Tabla B, Tabla C, y Tabla D, y también se consideran como los "compuestos de la invención". Los compuestos de la invención también son referidos en la presente como "inhibidores de cinasa de proteína".

TABLA A

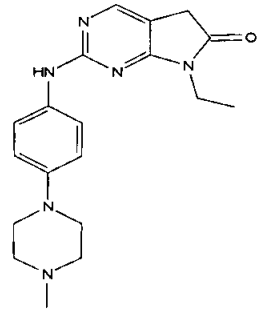
	Jak-3 / IC50(nM)
	*
	*
	**
	**



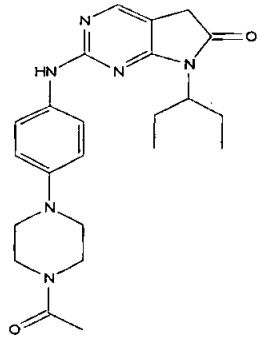
**



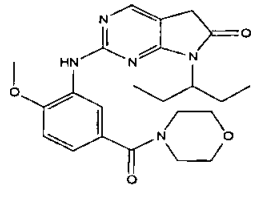
**



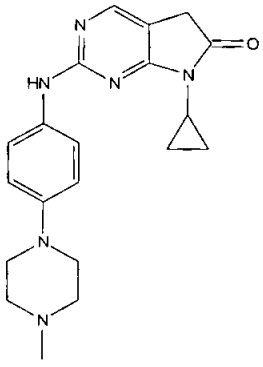
**



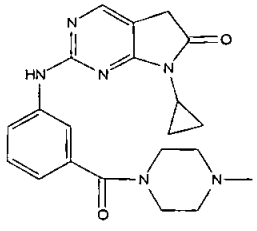
*



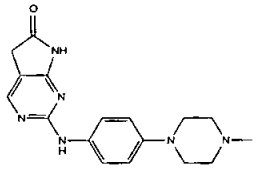
**



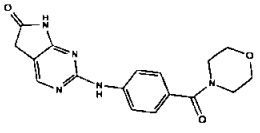
**



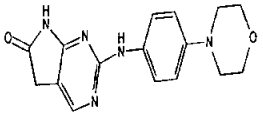
**



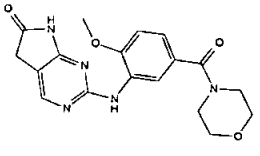
**



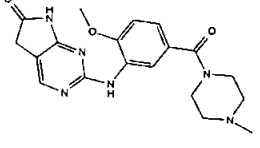
**

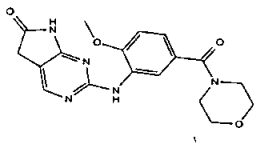


**

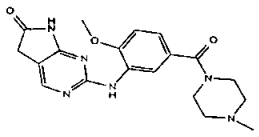


**

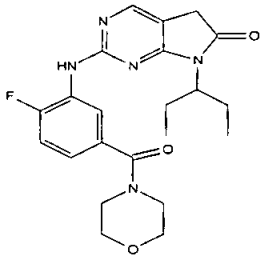




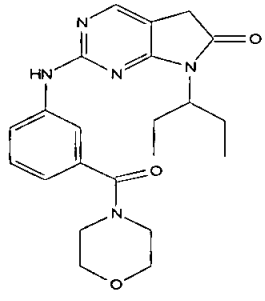
**



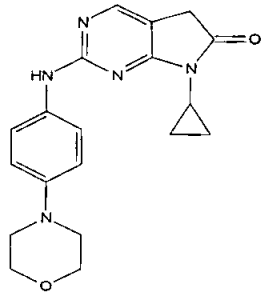
**



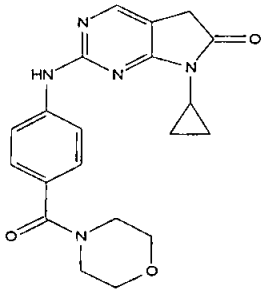
**



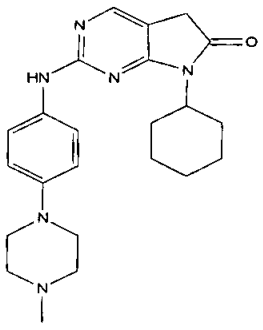
**



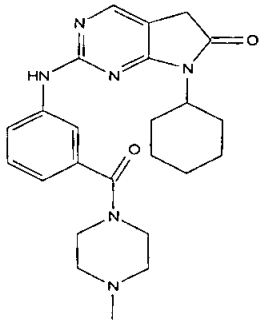
**



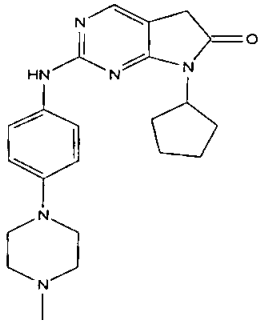
**



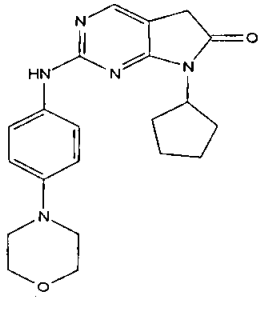
*



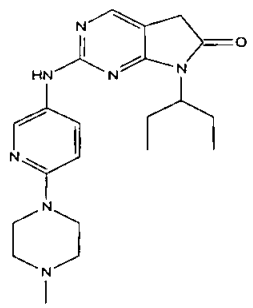
**



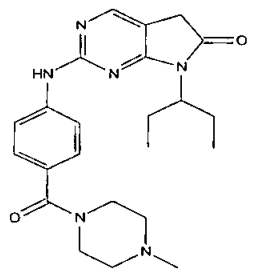
**



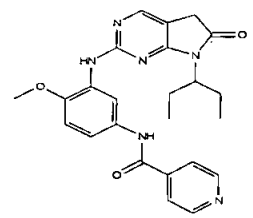
**



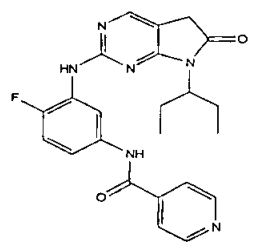
**



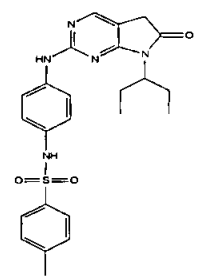
**



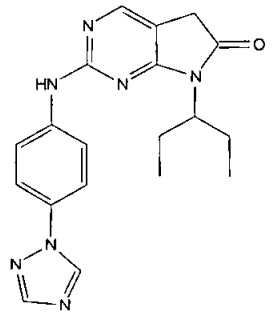
**



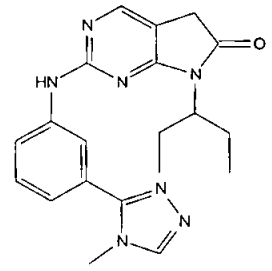
**



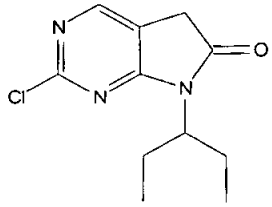
**



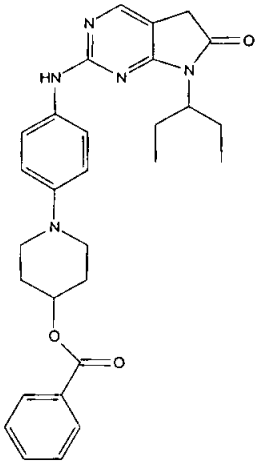
**



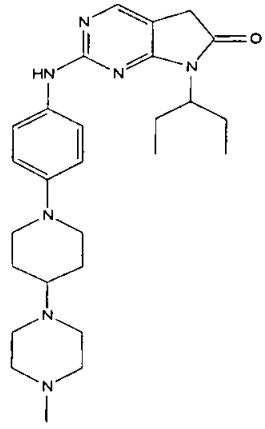
**



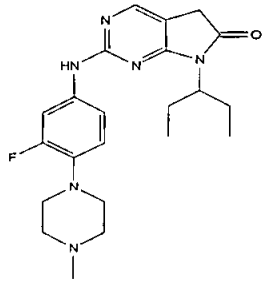
**



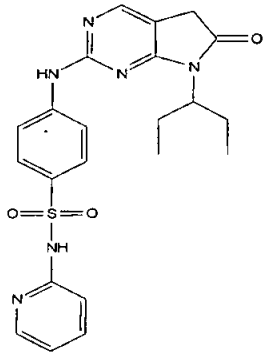
**



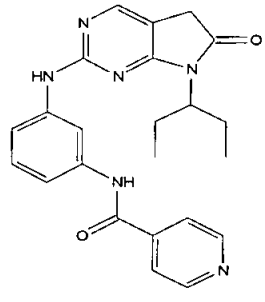
*



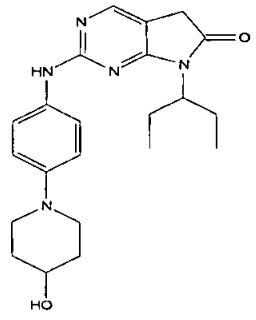
*



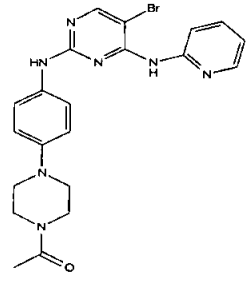
**



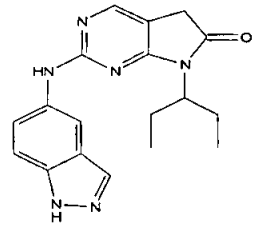
*



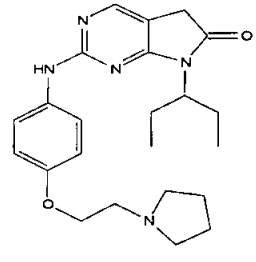
*



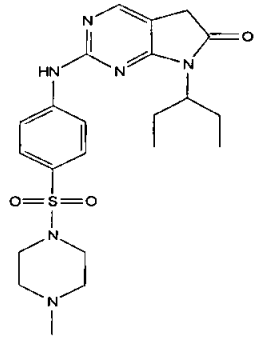
*



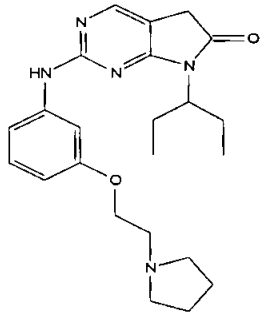
**



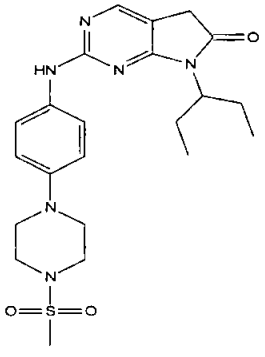
*



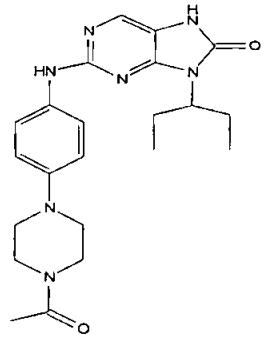
**



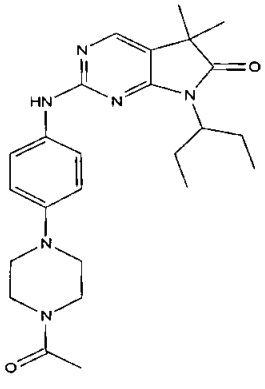
*



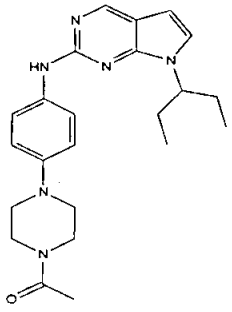
*



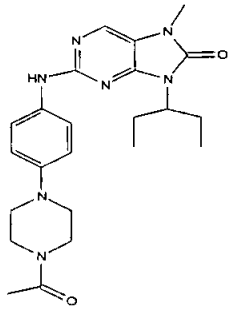
**



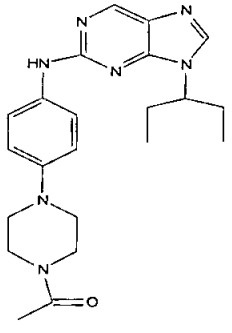
**



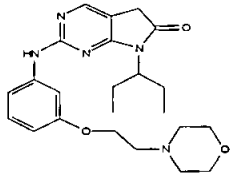
*



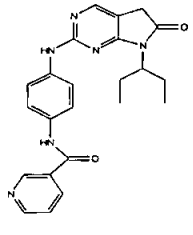
*



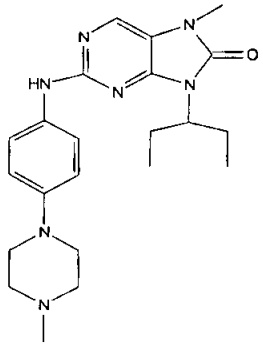
**



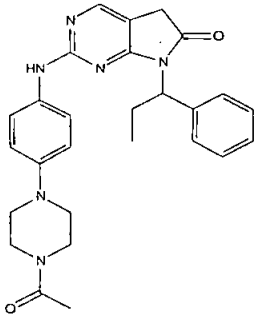
**



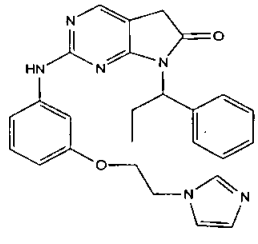
**



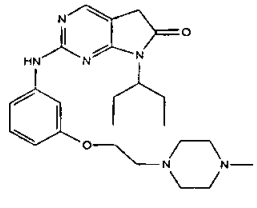
*



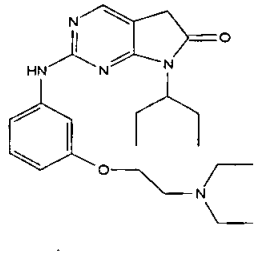
**



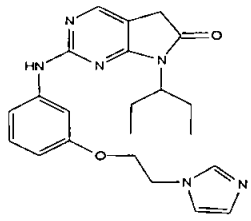
**



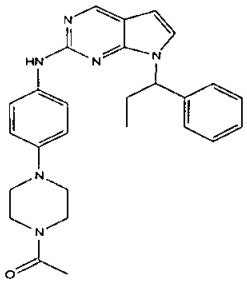
**



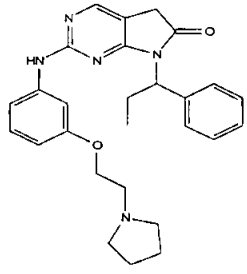
**



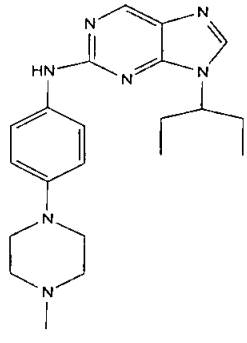
**



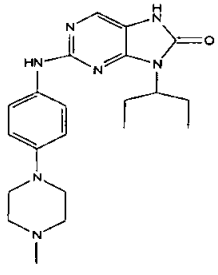
*



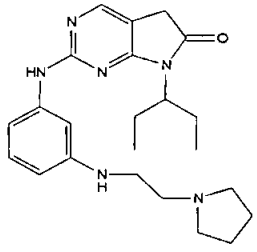
**



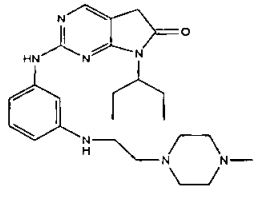
**



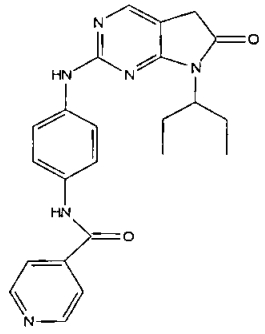
*



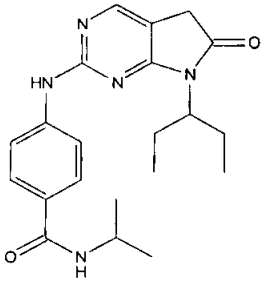
*



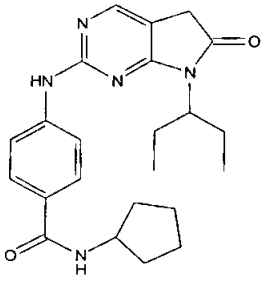
*



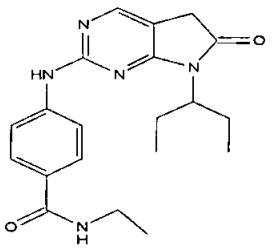
**



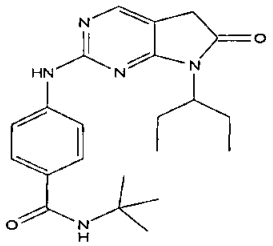
**



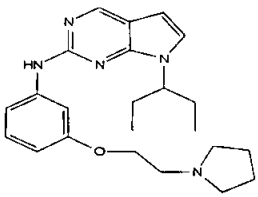
*



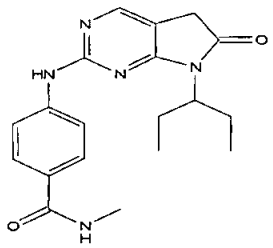
*



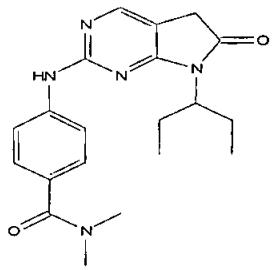
**



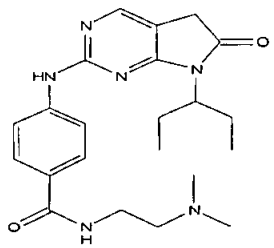
*



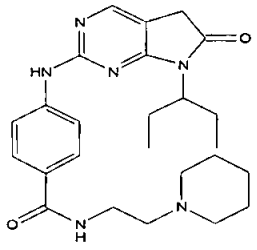
**



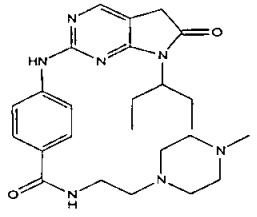
**



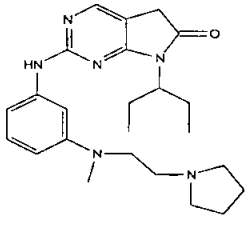
**



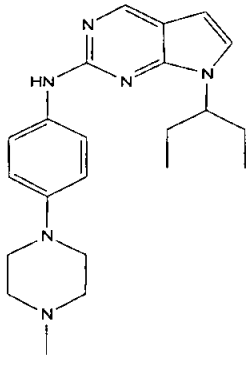
**



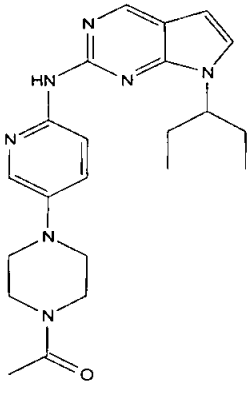
**



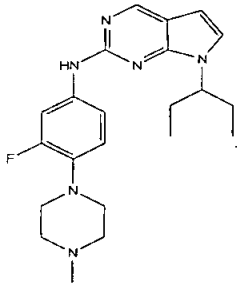
**



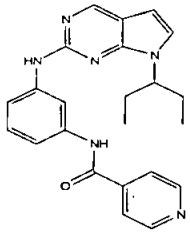
*



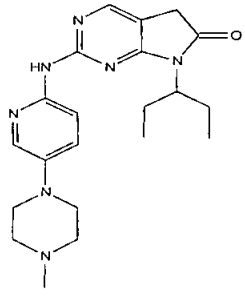
**



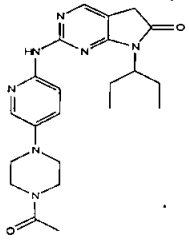
*



*



**



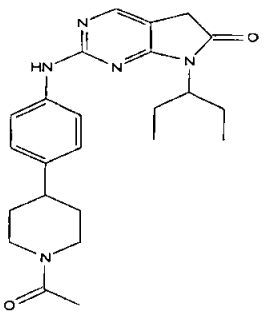
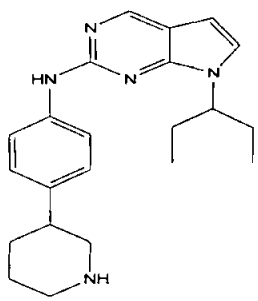
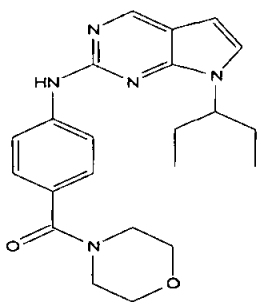
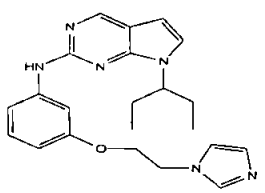
**

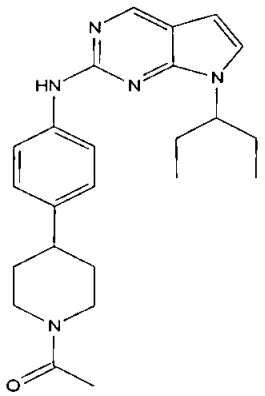
Clave Tabla A

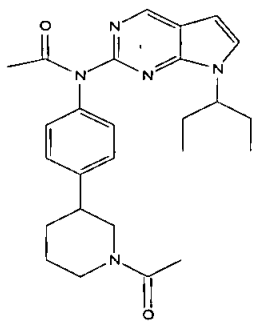
* ≤ 100nM

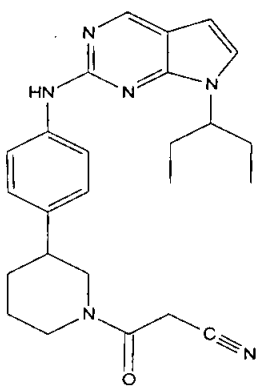
100nM≤ **

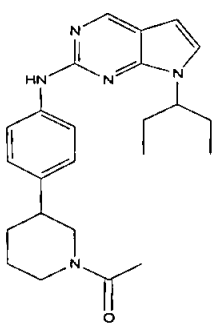
TABLA B

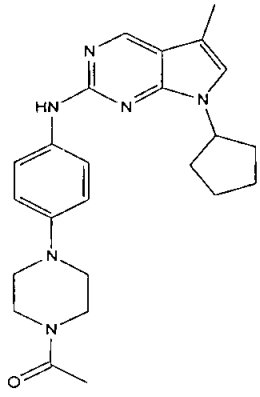
	Jak-3 Lance / IC50 [nmol l-1]
	
	
	
	

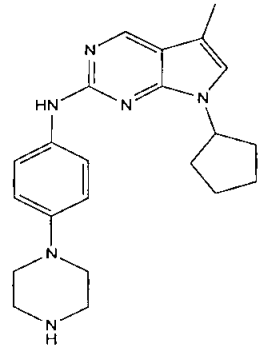


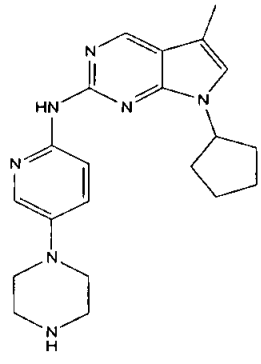




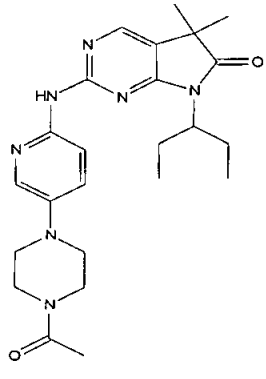


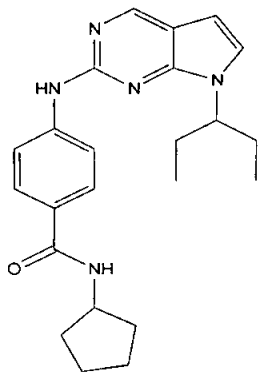




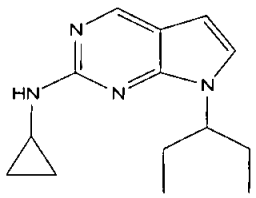


**

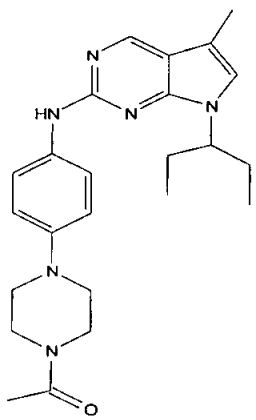




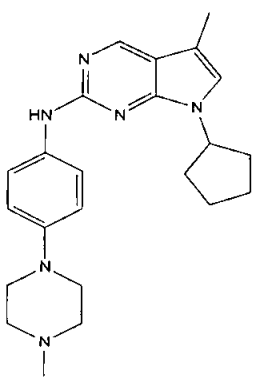
*



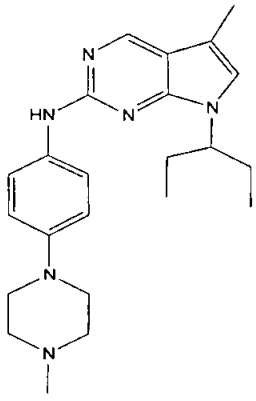
**



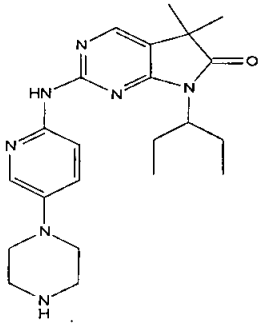
**



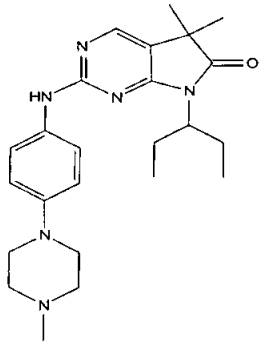
**



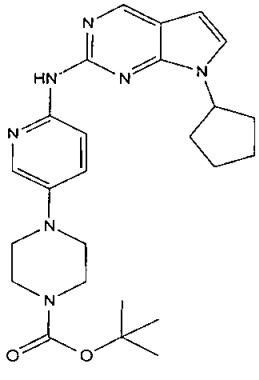
**

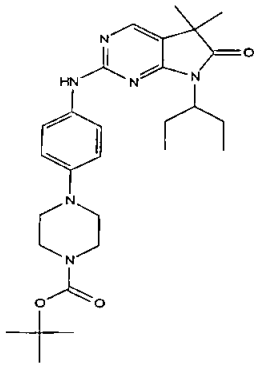


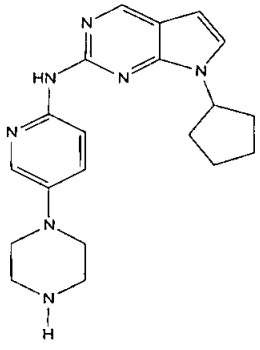
**

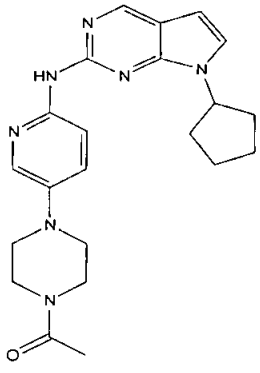


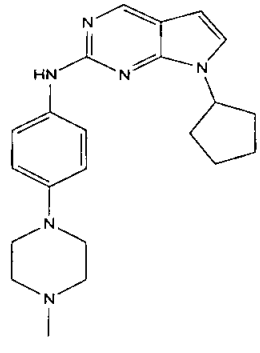
**

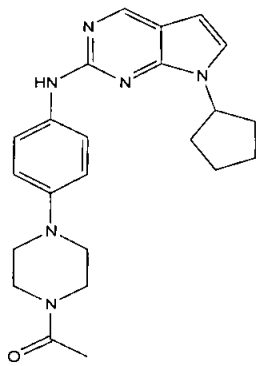




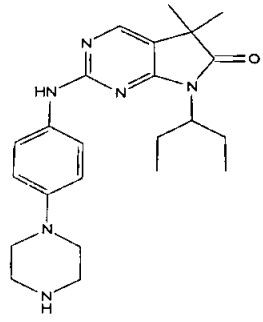




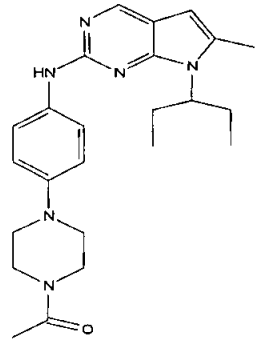


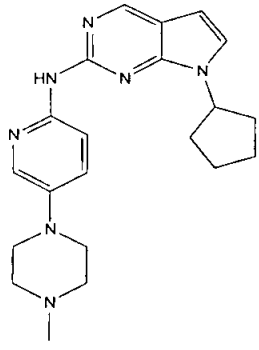


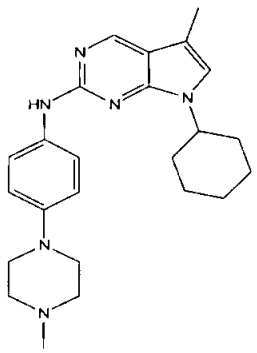
**



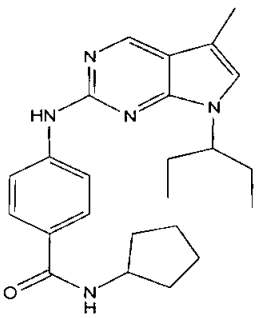
**



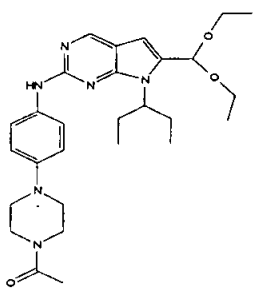




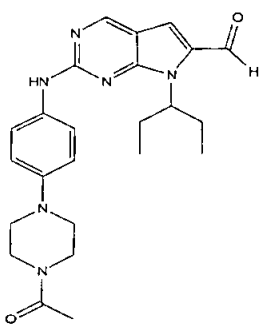
**



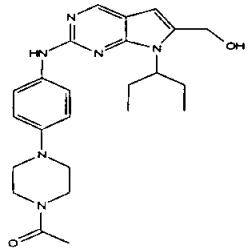
**



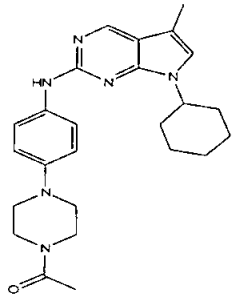
**



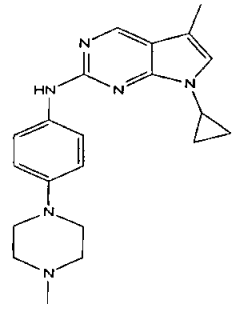
*



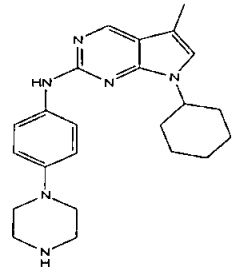
*



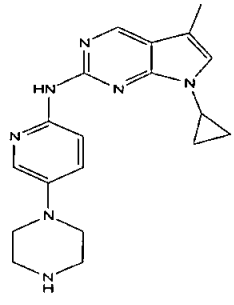
**



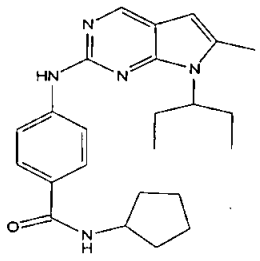
**



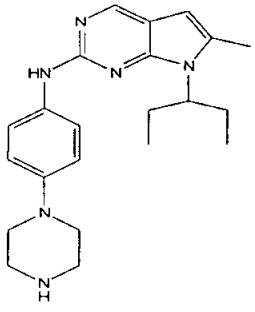
**



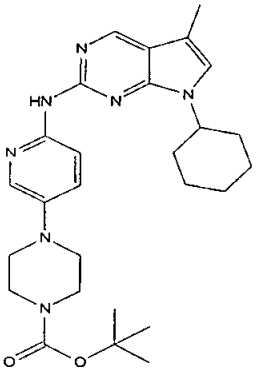
**

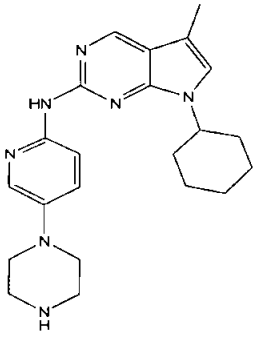


**

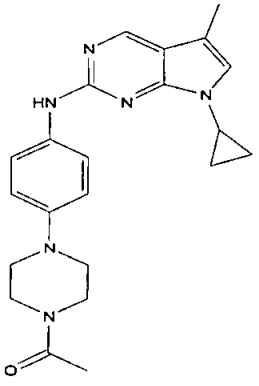


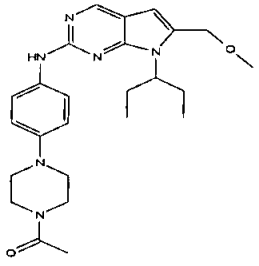
*

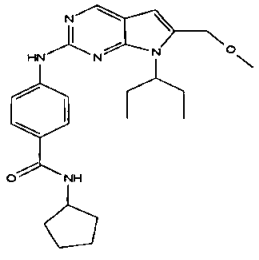


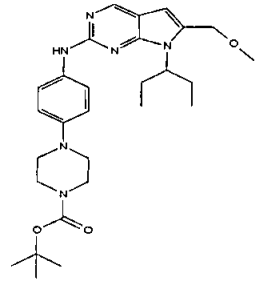


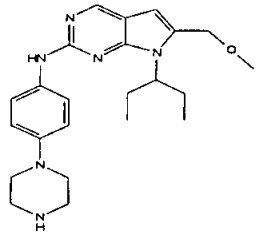
**

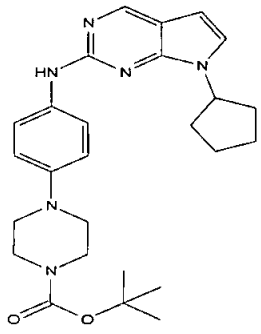


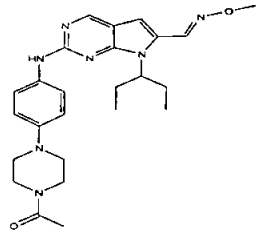


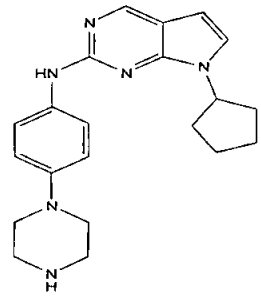


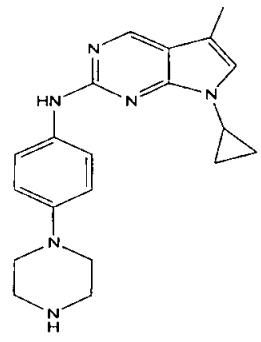


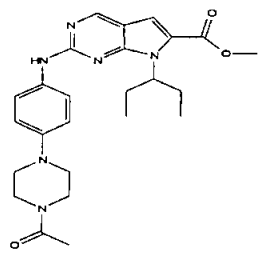


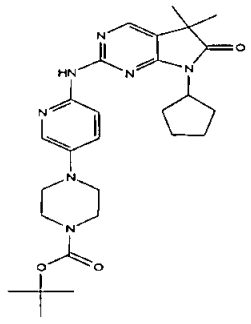


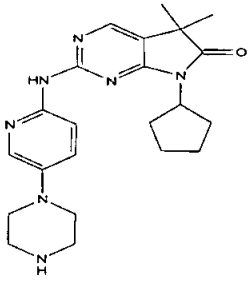


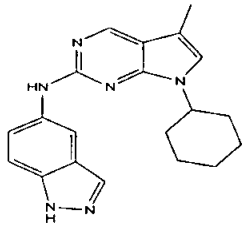


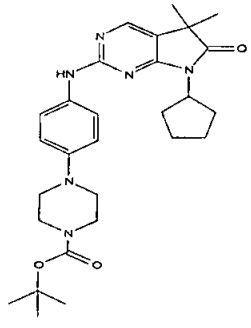


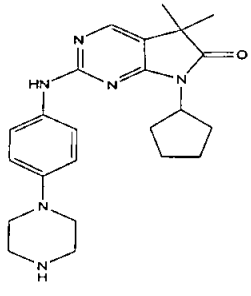


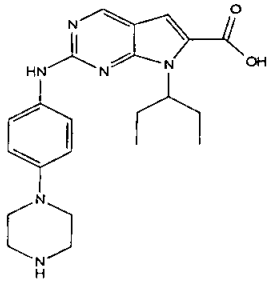


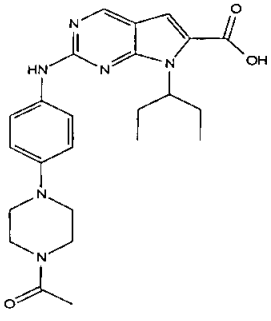


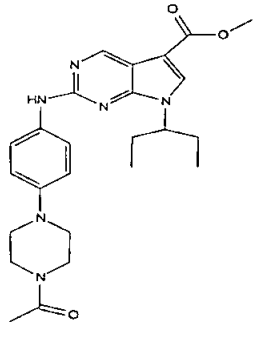


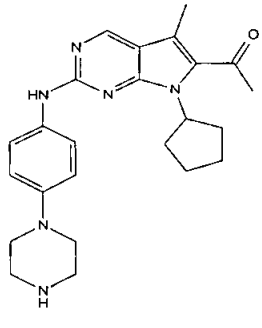










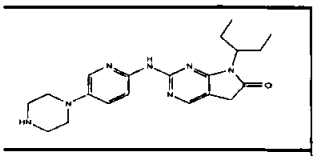
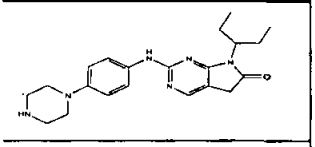
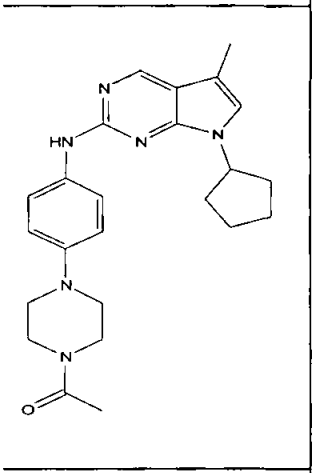
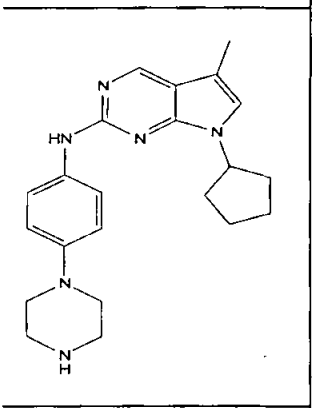
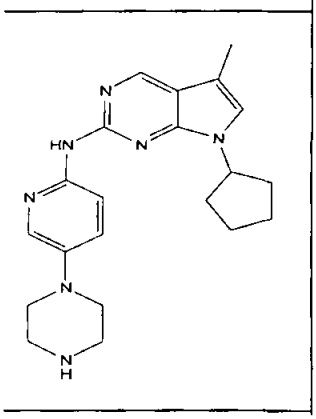


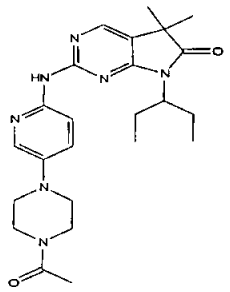
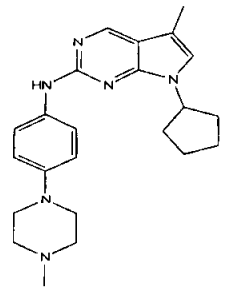
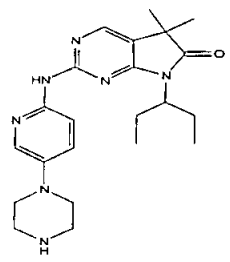
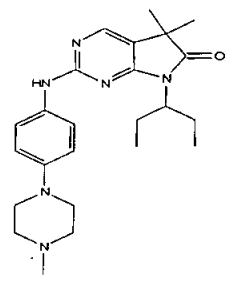
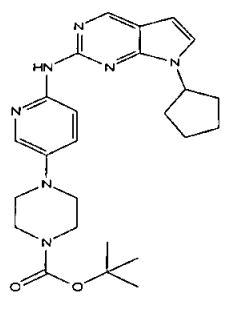
Clave Tabla B

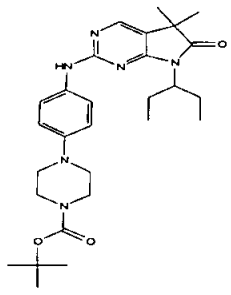
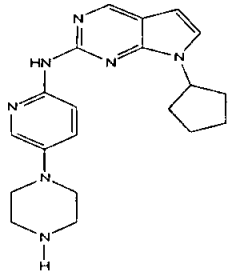
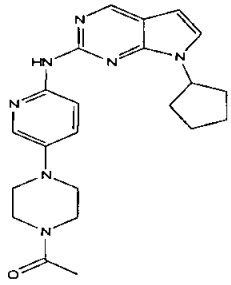
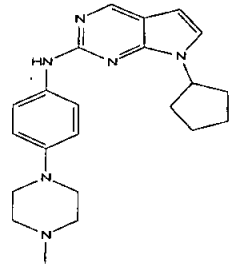
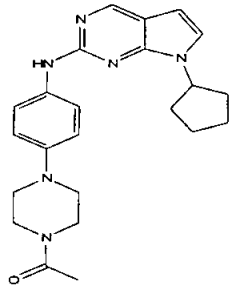
* ≤ 100 $nmol^{-1}$

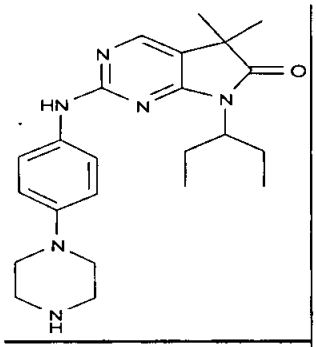
100 $nmol^{-1}$ ≤ **

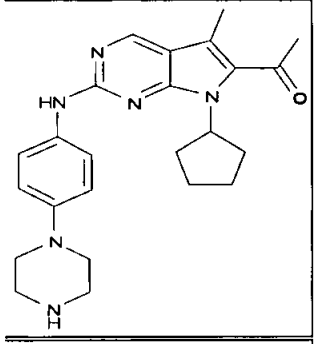
TABLA C

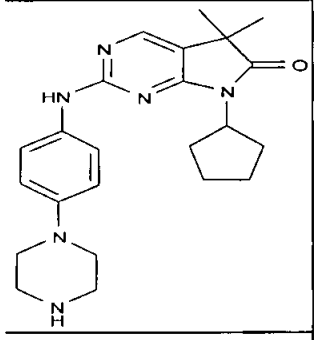
	CDK4 IC50, μM	CDK2 IC50, μM
	**	*
	*	
	*	*
	*	*
	*	**

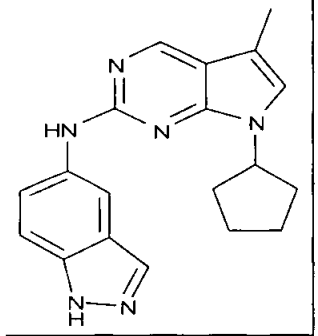
	**	**
	*	**
	*	**
	*	*
	**	

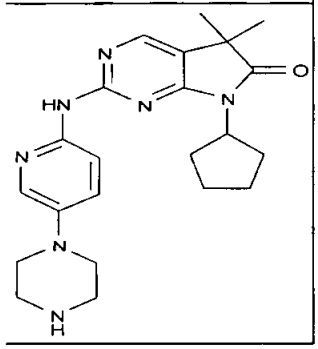
		**
		**
		**
		*
		**

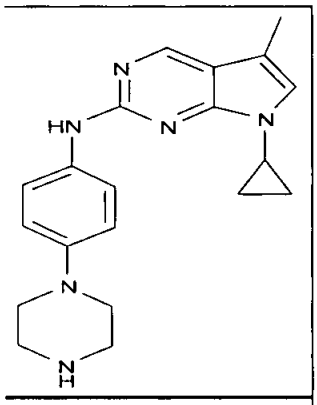

*

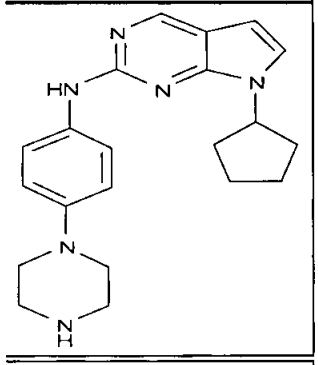


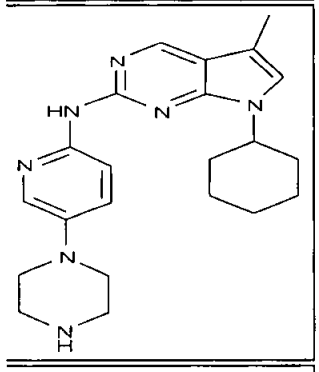


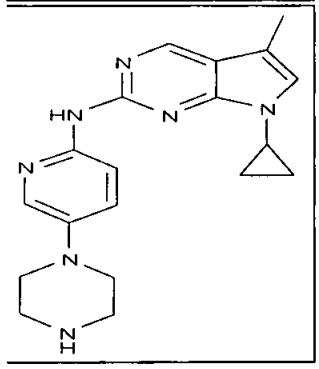

*


*


*


*


*

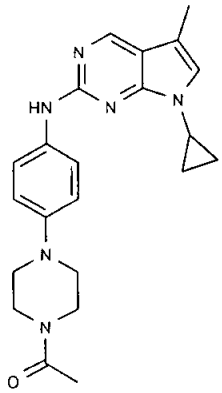

*

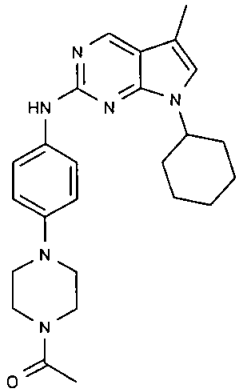
Clave Tabla C

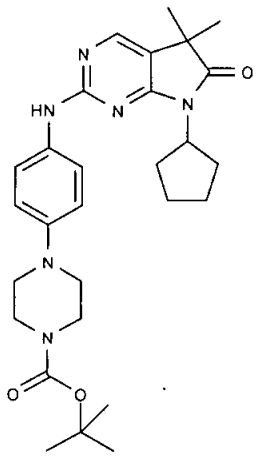
* ≤ 10μM

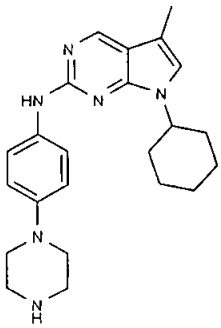
10μM ≤ **

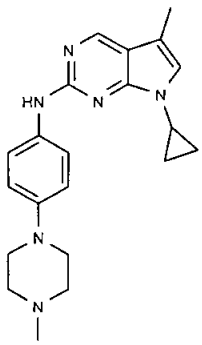
TABLA D

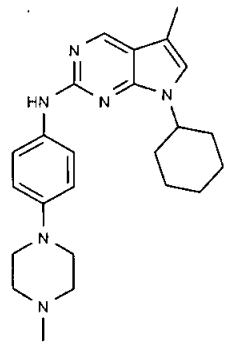


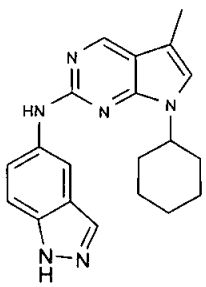


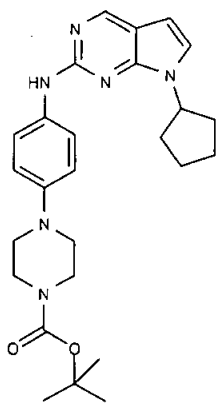


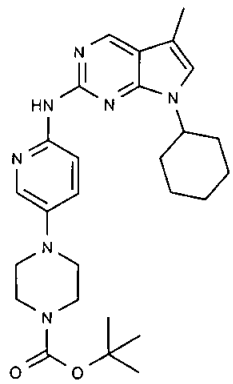


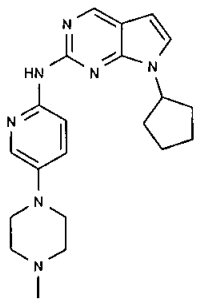












En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención se caracteriza además como un modulador de la cinasa de proteína, incluyendo, pero no limitándose a, las cinasas de proteína seleccionadas a partir del grupo que consiste en abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRafl, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFRI, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'ell t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, y Zap70.

En una modalidad preferida, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9. En otra modalidad preferida, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak1, Jak2, y Jak3. En una modalidad particularmente preferida, la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak3 y CDK4.

En otras modalidades, los compuestos de la presente invención se utilizan para el tratamiento de trastornos asociados con la cinasa de proteína. Como se utiliza en la presente, el término "trastorno asociado con la cinasa de proteína" incluye los trastornos y estados (por ejemplo un estado de enfermedad) que están asociados con la actividad de una cinasa de proteína, por ejemplo CDK4 y Jak3. Los ejemplos no limitantes de un trastorno asociado con la cinasa de proteína incluyen trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos,

trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de las células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, rechazo de trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes, y cáncer. En otra modalidad, el compuesto de la presente invención se caracteriza adicionalmente como un modulador de una combinación de cinasas de proteína, por ejemplo Jak3 y CDK4.

En ciertas modalidades, se utiliza un compuesto de la presente invenció para las enfermedades asociadas con la cinasa de proteína, y el uso del compuesto de la presente invención como un inhibidor de cualquiera o más cinasas de proteína. Se prevé que un uso puede ser un tratamiento para la inhibición de una o más isoformas de cinasas de proteína.

Los compuestos de la invención son inhibidores de las enzimas de cinasa dependiente de ciclina (CDKs). Si obligarse por la teoría, la inhibición del complejo de CDK4/ciclina D1 bloquea la fosforilación del complejo de Rb/E2F inactivo, impidiendo de esta manera la liberación del E2F activado, y bloqueando finalmente la transcripción del ADN dependiente de E2F. Esto tiene el efecto de inducir el paro del ciclo celular G_1. En particular, se ha demostrado que la senda de CDK4 tiene efectos de desregulación y citotóxicos específicos del tumor.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención tienen el potencial para bloquear la expansión de las células-T auto- o alo-reactivas, y por lo tanto, tienen efectos benéficos sobre las

enfermedades autoinmunes, así como en los rechazos de trasplantes.

La presente invención incluye el tratamiento de uno o más síntomas de cáncer, rechazos de trasplantes, y enfermedades autoinmunes, así como de trastornos asociados con la cinasa de proteína, como se describen anteriormente, pero la invención no pretende limitarse a la manera en la cual el compuesto lleva a cabo su función pretendida de tratamiento de una enfermedad. La presente invención incluye el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente de cualquier manera que permita que ocurra el tratamiento, por ejemplo cáncer, rechazos de trasplantes, y enfermedades autoinmunes.

En ciertas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En ciertas modalidades, la invención incluye a los compuestos como entidades químicas novedosas.

En una modalidad, la invención incluye el tratamiento de un trastorno asociado con la cinasa de proteína empacado. El tratamiento empacado incluye un compuesto de la invención empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un uso pretendido.

Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces en particular para el tratamiento de los trastornos asociados con la cinasa de proteína, por ejemplo cáncer, rechazos de trasplantes, y enfermedades autoinmunes. La composición farmacéutica en diferentes modalidades tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva del presente agente activo, junto con otros excipientes, vehículos, rellenos, diluyentes, y similares, farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad farmacéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, indica una cantidad necesaria para administrarse a un huésped, o a una célula, tejido, u órgano de un huésped, para lograr un resultado terapéutico, en especial la regulación, modulación, o inhibición de la actividad de la cinasa de proteína, por ejemplo la inhibición de la actividad de una cinasa de proteína, o el tratamiento de cáncer, rechazos de trasplantes, o enfermedades autoinmunes.

En otras modalidades, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad de una cinasa de proteína. El método incluye poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, el método dispone además que el compuesto esté presente en una cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una cinasa de proteína.

En otras modalidades, la presente invención proporciona un uso de cualquiera de los compuestos de la invención, para la

08-124716

fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, rechazos de trasplantes, o enfermedades autoinmunes en un sujeto.

En otras modalidades, la invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento, incluyendo la formulación de cualquiera de los compuestos de la presente invención, para el tratamiento de un sujeto.

Definiciones

El término "tratar", "tratado", "tratando", o "tratamiento", incluye la disminución o el alivio de cuando menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno, o la enfermedad que se esté tratando. En ciertas modalidades, el tratamiento comprende la inducción de un trastorno asociado con la cinasa de proteína, seguida por la activación del compuesto de la invención, la cual a su vez disminuiría o aliviaría cuando menos un síntoma asociado o causado por el trastorno asociado con la cinasa de proteína que se esté tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno, o la erradicación completa de un trastorno.

El término "sujeto" pretende incluir organismos, por ejemplo procariotes y eucariotes, que sean capaces de sufrir de, o de ser afligidos con, una enfermedad, trastorno, o condición asociada con la actividad de una cinasa de proteína. Los ejemplos de los sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales no humanos transgénicos. En ciertas modalidades, el

sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano que sufra de, que esté en riesgo de sufrir de, o potencialmente capaz de sufrir de cáncer, rechazos de trasplantes, y enfermedades autoinmunes, y para otras enfermedades o condiciones descritas en la presente. En otra modalidad, el sujeto es una célula.

El lenguaje "compuesto modulador de cinasa de proteína", "modulador de cinasa de proteína", o "inhibidor de cinasa de proteína", se refiere a los compuestos que modulan, por ejemplo inhiben, o alteran de otra manera, la actividad de una cinasa de proteína. Los ejemplos de los compuestos moduladores de cinasa de proteína incluyen los compuestos de la Fórmula I, así como los compuestos de la Tabla A, Tabla B, Tabla C, Tabla D, Tabla E, y otros ejemplos descritos en la presente (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos).

Adicionalmente, un método de la invención incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto modulador de la cinasa de proteína de la invención, por ejemplo, compuestos moduladores de la cinasa de proteína de la Fórmula I, así como los compuestos de la Tabla A, Tabla B, Tabla C, Tabla D, Tabla E, y otros ejemplos descritos en la presente (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, atropisómeros, o racematos de los mismos).

El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena recta (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, terbutilo, isobutilo, etc.), grupos cicloalquilo (alicíclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo), grupos cicloalquilo sustituido por alquilo, y grupos alquilo sustituido por cicloalquilo. El término "alquilo" también incluye grupos alquenilo y grupos alquinilo. Adicionalmente, la expresión "alquilo de **x** a **y** átomos de carbono", en donde **x** es de 1 a 5, e **y** es de 2 a 10, indica un grupo alquilo particular (de cadena recta o ramificada) de un intervalo particular de átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terbutilo, e isobutilo. Más aún, el término cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Como se discute más adelante, estos grupos alquilo, así como los grupos cicloalquilo, pueden estar adicionalmente sustituidos.

El término "halo", como se utiliza en la presente, significa halógeno, e incluye flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor y cloro.

El término alquilo incluye además los grupos alquilo que puede incluir adicionalmente átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno ó más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. En una modalidad, un grupo alquilo

de cadena recta o de cadena ramificada tiene 10 o menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono para la cadena recta, y de 3 a 10 átomos de carbono para la cadena ramificada), y más preferiblemente, 6 o menos átomos de carbono. De la misma manera, los grupos cicloalquilo preferidos tienen de 4 a 7 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 ó 6 átomos de carbono en la estructura del anillo.

Más aún, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.) incluye tanto "alquilo insustituido" como "alquilo sustituido", el último de los cuales se refiere a las fracciones de alquilo que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo, lo cual permite que la molécula lleve a cabo su función pretendida.

El término "sustituido" pretende describir las fracciones que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono, por ejemplo C, O, ó N, de una molécula. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, oxo, alquilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, alquil-tiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino,

carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, morfolino, fenol, bencilo, fenilo, piperizina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o una fracción aromática o hetero-aromática, y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos adicionales de sustituyentes de la invención, los cuales no pretenden ser limitantes, incluyen las fracciones seleccionadas a partir de grupos alquilo de cadena recta o ramificada (de preferencia de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo (de preferencia de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono), tioalquilo (de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono), alquenilo (de preferencia de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo (de preferencia de 2 a 6 átomos de carbono), heterocíclico, carbocíclico, arilo (por ejemplo, fenilo), ariloxilo (por ejemplo, fenoxilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxi-alquilo (por ejemplo, feniloxi-alquilo), aril-acetamidoílo, alquil-arilo, hetero-aralquilo, alquil-carbonilo, y aril-carbonilo y otro de estos grupos acilo, hetero-aril-carbonilo, o hetero-arilo, $(CR'R")_{0-3}NR'R"$ (por ejemplo, $-NH_2$), $(CR'R")_{0-3}CN$ (por ejemplo, -CN), $-NO_2$, halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, o -I), $(CR'R")_{0-3}C(halógeno)_3$ (por ejemplo, $-CF_3$), $(CR'R")_{0-3}CH(halógeno)_2$, $(CR'R")_{0-3}CH_2(halógeno)$, $(CR'R")_{0-3}CONR'R"$, $(CR'R")_{0-3}(CNH)NR'R"$, $(CR'R")_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R"$, $(CR'R")_{0-3}CHO$, $(CR'R")_{0-3}O(CR'R")_{0-3}H$, $(CR'R")_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (por

ejemplo, $-SO_3H$, $-OSO_3H$), $(CR'R")_{0-3}O(CR'R")_{0-3}H$ (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$ y $-OCH_3$), $(CR'R")_{0-3}S(CR'R")_{0-3}H$ (por ejemplo, -SH y $-SCH_3$), $(CR'R")_{0-3}OH$ (por ejemplo, -OH), $(CR'R")_{0-3}COR'$, $(CR'R")_{0-3}$(fenilo sustituido o insustituido), $(CR'R")_{0-3}$(cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono), $(CR'R")_{0-3}CO_2R'$ (por ejemplo, $-CO_2H$), o $(CR'R")_{0-3}OR'$, o la cadena lateral de cualquier aminoácido que se presente naturalmente; en donde R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono, o arilo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-tiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, oxima, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, o una fracción aromática o heteroaromática, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, se puede derivar una fracción de carbonilo (C=O) con una fracción de oxima, por ejemplo, se puede derivar una fracción de aldehído como su análogo de oxima (-C=N-OH). Será entendido por los expertos en la materia que las fracciones sustituidas sobre la cadena de

hidrocarburo pueden ellas mismas estar sustituidas, si es apropiado. Los grupos cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos, por ejemplo con los sustituyentes descritos anteriormente. Una fracción de "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenil-metilo (es decir, bencilo)).

El término "alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los grupos alquilo descritos anteriormente, pero que contienen cuando menos un doble enlace.

Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena recta (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (alicíclicos) (ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclo-octenilo), grupos cicloalquenilo sustituido por alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituido por cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquenilo incluye además grupos alquenilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono para la cadena recta, y de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). De la misma manera, los grupos cicloalquenilo pueden tener de 3 a 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 ó

6 átomos de carbono en la estructura del anillo. El término de 2 a 6 átomos de carbono incluye a los grupos alquenilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Más aún, el término alquenilo incluye tanto "grupos alquenilo insustituido" como "grupos alquenilo sustituido", los últimos de los cuales se refieren a fracciones de alquenilo que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, alquil-tiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o hetero-aromática.

El término "alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los grupos alquilo descritos anteriormente, pero que contienen cuando menos un triple enlace.

Por ejemplo, el término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de

cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc.), grupos alquinilo de cadena ramificada, y grupos alquinilo sustituido por cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquinilo incluye además grupos alquinilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono para la cadena recta, y de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). El término de 2 a 6 átomos de carbono incluye grupos alquinilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Más aún, el término alquinilo incluye tanto "grupos alquinilo insustituido" como "grupos alquinilo sustituido", los últimos de los cuales se refieren a fracciones de alquinilo que tienen sustituyente reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base del hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, alquil-tiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido),

amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o hetero-aromática.

El término "amina" o "amino" se debe entender para aplicarse ampliamente tanto a una molécula como a una fracción o un grupo funcional, como se entiende en general en la materia, y puede ser primaria, secundaria, o terciaria. El término "amina" o "amino" incluye a los compuestos en donde un átomo de nitrógeno se enlaza covalentemente a cuando menos un átomo de carbono, hidrógeno, o a un heteroátomo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, "alquil-amino", "aril-amino", "diaril-amino", "alquil-aril-amino", "alquil-amino-arilo", "aril-amino-alquilo", "alcamino-alquilo", "amida", "amido", y "amino-carbonilo". El término "alquil-amino" comprende grupos y compuestos en donde el nitrógeno se enlaza a cuando menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquil-amino" incluye a los grupos en donde el átomo de nitrógeno se enlaza a cuando menos dos grupos alquilo adicionales. Los términos "aril-amino" y "diaril-amino" incluyen a los grupos en donde el nitrógeno se enlaza a cuando menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "alquil-aril-amino", "alquil-amino-arilo", o "aril-amino-alquilo", se refiere a un grupo amino que está enlazado a cuando menos un grupo alquilo y a cuando menos un grupo arilo. El término "alcamino-alquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado a un átomo de nitrógeno, el cual también está enlazado a

un grupo alquilo.

El término "amida", "amido", o "amino-carbonilo" incluye a los compuestos o fracciones que contienen un átomo de nitrógeno que está enlazado al átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye a los grupos "alcamino-carbonilo" o "alquil-amino-carbonilo", los cuales incluyen a los grupos alquilo, alquenilo, arilo, o alquinilo enlazados a un grupo amino enlazado a un grupo carbonilo. Incluye a los grupos aril-amino-carbonilo y aril-carbonil-amino, los cuales incluyen a las fracciones de arilo o hetero-arilo enlazadas a un grupo amino, el cual está enlazado al átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquil-amino-carbonilo", "alquenil-amino-carbonilo", "alquinil-amino-carbonilo", "aril-amino-carbonilo", "alquil-carbonil-amino", "alquenil-carbonil-amino", "alquinil-carbonil-amino", y "aril-carbonil-amino", están incluidos en el término "amida". Las amidas también incluyen a los grupos urea (amino-carbonil-amino) y a los carbamatos (oxi-carbonil-amino).

El término "arilo" incluye a los grupos que incluyen grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros, que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye a los grupos arilo multicíclicos, por ejemplo tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol,

benzotiofeno, metilen-dioxi-fenilo, quinolina, isoquinolina, antrilo, fenantrilo, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina, los grupos que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden ser referidos como "aril-heterociclos", "heterociclos", "heteroarilos", o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con los sustituyentes descritos anteriormente, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, aralquil-amino-carbonilo, alquenil-amino-carbonilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, aralquil-carbonilo, alquenil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-tiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o hetero-aromática. Los grupos arilo también se pueden fusionar o puentear con anillos alicíclicos o heterocíclicos, los cuales son no aromáticos como para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término heteroarilo, como se utiliza en la presente, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde cuando menos un anillo es

aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N, y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Como con la definición de heterociclo que se encuentra más adelante, también se entiende que "heteroarilo" incluye al derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga nitrógeno. En los casos en donde el sustituyente de heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es por medio del anillo aromático o por medio del anillo que contiene al heteroátomo, respectivamente.

El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se utiliza en la presente, pretende significar un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N, y S, e incluye grupos bicíclicos. Por consiguiente, "heterociclilo" incluye a los hetero-arilos anteriormente mencionados, así como a los análogos de dihidro y tetrahidro de los mismos. Los ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo,

indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolo-piridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidro-azepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro-benzo-imidazolilo, dihidro-benzo-furanilo, dihidro-benzo-tiofenilo, dihidro-benzoxazolilo, dihidro-furanilo, dihidro-imidazolilo, dihidro-indolilo, dihidro-isoxazolilo, dihidro-isotiazolilo, dihidro-oxadiazolilo, dihidro-oxazolilo, dihidro-pirazinilo, dihidro-pirazolilo, dihidro-piridinilo, dihidro-pirimidinilo, dihidro-pirrolilo, dihidro-quinolinilo, dihidro-tetrazolilo, dihidro-tiadiazolilo, dihidro-tiazolilo, dihidro-tienilo, dihidro-triazolilo, dihidro-azetidinilo, metilendioxi-benzoílo, tetra-hidro-furanilo, y tetra-hidro-tienilo, y los N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente de heterociclilo puede ocurrir por medio de un átomo de carbono o por medio de un heteroátomo.

El término "acilo" incluye a los compuestos y fracciones que contienen al radical de acilo (CH_3CO-) o a un grupo carbonilo. El término "acilo sustituido" incluye a los grupos acilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-

carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, alquil-tiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término "acil-amino" incluye a las fracciones en donde una fracción de acilo está enlazada a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye a los grupos alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido.

El término "alcoxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituidos e insustituidos covalentemente enlazados con un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los grupos alcoxilo incluyen a los grupos metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, propoxilo, butoxilo, y pentoxilo, y pueden incluir a los grupos cíclicos, tales como ciclopentoxilo. Los ejemplos de los grupos alcoxilo sustituido incluyen a los grupos alcoxilo halogenado. Los grupos alcoxilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, alquil-tiocarbonilo, alcoxilo, fosfato,

fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los ejemplos de los grupos alcoxilo sustituido por halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, cloro-metoxilo, dicloro-metoxilo, tricloro-metoxilo, etc.

El término "carbonilo" o "carboxilo" incluye a los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, y sus formas tautoméricas. Los ejemplos de las fracciones que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término "fracción de carboxilo" o "fracción de carbonilo" se refiere a grupos tales como los grupos "alquil-carbonilo", en donde un grupo alquilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo; grupos "alquenil-carbonilo", en donde un grupo alquenilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo; grupos "alquinil-carbonilo", en donde un grupo alquinilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo; grupos "aril-carbonilo", en donde un grupo arilo se une covalentemente al grupo carbonilo. Adicionalmente, el término también se refiere a los grupos en donde uno o más heteroátomos se enlazan covalentemente a la fracción de carbonilo. Por ejemplo, el

término incluye fracciones tales como, por ejemplo, fracciones de amino-carbonilo (en donde un átomo de nitrógeno se enlaza al átomo de carbono del grupo carbonilo, por ejemplo una amida), fracciones de amino-carboniloxilo, en donde un átomo de oxígeno y de nitrógeno se enlazan ambos al átomo de carbono del grupo carbonilo (por ejemplo, también referidas como un "carbamato"). Además, los grupos amino-carbonil-amino (por ejemplo, ureas) también están incluidos, así como otras combinaciones de grupos carbonilo enlazados a heteroátomos (por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre, etc., así como átomos de carbono). Adicionalmente, el heteroátomo puede estar adicionalmente sustituido con una o más fracciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, acilo, etc.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxilo" incluye a los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre. El término "fracción de tiocarbonilo" incluye a las fracciones que son análogas a las fracciones de carbonilo. Por ejemplo, las fracciones de "tiocarbonilo" incluyen amino-tiocarbonilo, en donde un grupo amino se enlaza al átomo de carbono del grupo tiocarbonilo, y además otras fracciones de tiocarbonilo incluyen grupos oxi-tiocarbonilo (oxígeno enlazado con el átomo de carbono), amino-tiocarbonil-amino, etc.

El término "éter" incluye a los compuestos o fracciones que contienen un átomo de oxígeno enlazado con dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Por ejemplo, el término incluye "alcoxi-

alquilo", el cual se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo covalentemente enlazado con un átomo de oxígeno que está covalentemente enlazado con otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye a los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono o un heteroátomo enlazado a un átomo de oxígeno que está enlazado al átomo de carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye a los grupos alcoxi-carboxilo, tales como metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, butoxi-carbonilo, pentoxi-carbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo son como se definen anteriormente.

El término "tioéter" incluye a los compuestos y fracciones que contienen un átomo de azufre enlazado a dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Los ejemplos de los tioéteres incluyen, pero no se limitan a, alktioalquilos, alktioalquenilos, y alktioalquinilos. El término "alktioalquilos" incluye a los compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado a un átomo de azufre que está enlazado a un grupo alquilo. De una manera similar, el término "alktioalquenilos" y "alktioalquinilos" se refiere a los compuestos o fracciones en donde un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está enlazado a un átomo de azufre que está covalentemente enlazado a un grupo alquinilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u $-O^-$.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" se refiere en general a una fracción en

donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

Los términos "policiclilo" o "radical policíclico" incluyen a las fracciones con dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, y/o heterociclilos) en donde dos o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adjuntos, por ejemplo los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan como anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, aralquil-amino-carbonilo, alquenil-amino-carbonilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, aralquil-carbonilo, alquenil-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-tiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término "heteroátomo" incluye a los átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos

preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo.

Adicionalmente, la frase "cualquier combinación de los mismos" implica que se puede combinar cualquier número de los grupos funcionales y moléculas enlistados para crear una arquitectura molecular más grande. Por ejemplo, los términos "fenilo", "carbonilo" (u "=O"), "-O-", "-OH", y C_{1-6} (es decir, $-CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2-$), se pueden combinar para formar un sustituyente de ácido 3-metoxi-4-propoxi-benzoico. Se debe entender que, cuando se combinan grupos funcionales y moléculas para crear una arquitectura molecular más grande, se pueden remover o agregar hidrógenos, según se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo.

Se debe entender que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán además enlaces entre los átomos adyacentes y/o hidrógenos, como se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, se agregan enlaces y/o átomos de hidrógeno para proporcionar el siguiente número de enlaces totales para cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: de dos a seis enlaces.

Se observará que las estructuras de algunos de los compuestos de esta invención incluyen átomos de carbono asimétricos. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los isómeros que se presenten de esta asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, o racematos) están incluidos dentro del alcance de esta invención.

Estos isómeros se pueden obtener en una forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y fracciones discutidos en esta solicitud también incluyen a todos los tautómeros de los mismos. Los compuestos descritos en la presente se pueden obtener a través de estrategias de síntesis reconocidas en la técnica.

También se observará que los sustituyentes de algunos de los compuestos de esta invención incluyen estructuras cíclicas isoméricas. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los isómeros constitucionales de los sustituyentes particulares están incluidos dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otra manera. Por ejemplo, el término "tetrazol" incluye tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-tetrazol, 4H-tetrazol, y 5H-tetrazol.

Uso en cáncer, rechazos de trasplantes, y enfermedades auto-inmunes

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas, y son útiles en el tratamiento de enfermedades. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad proliferativa o cáncer.

Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualesquiera metástasis). Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de un tumor, el cual es un cáncer de mama, cáncer

genitourinario, cáncer pulmonar, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello, o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio, cáncer renal, cerebral o gástrico; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tal como un tumor epidermoide de cabeza y/o cuello, o un tumor de boca; un tumor pulmonar, por ejemplo un tumor pulmonar de células pequeñas o no de células pequeñas; un tumor gastrointestinal, por ejemplo un tumor colo-rectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo un tumor de próstata (en especial un tumor de próstata refractario a hormonas); o (ii) una enfermedad proliferativa que sea refractaria al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que sea refractario al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos debido a resistencia a múltiples fármacos.

En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa puede ser además una condición hiper-proliferativa, tal como leucemias, hiperplasias, fibrosis (en especial fibrosis pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, soriasis, ateroesclerosis, y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis en seguida de angioplastía.

Cuando se menciona un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma, o un cáncer, también se implica de una manera alternativa o en adición la metástasis en el órgano o tejido original, y/o en cualquier otra localización, cualquiera que sea la localización

del tumor y/o de la metástasis.

El compuesto de la invención es selectivamente tóxico o más tóxico para las células que proliferan rápidamente que para las células normales, en particular en las células de cáncer humanas, por ejemplo en los tumores cancerosos, el compuesto tiene efectos anti-proliferativos significativos y promueve diferenciación, por ejemplo paro del ciclo celular y apoptosis.

En otras modalidades, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de rechazos de trasplantes. Los ejemplos de los rechazos de trasplantes que pueden ser tratados por los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo relacionado con xeno-trasplante, rechazo relacionado con trasplante de órganos, rechazo relacionado con trasplante agudo, rechazo de heteroinjerto u homoinjerto y lesión isquémica o por reperfusión incurrida durante trasplante de órganos.

En todavía otras modalidades, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de las enfermedades autoinmunes que se van a tratar mediante los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia neonatal autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, autoinmuno-citopenia, anemia hemolítica, síndrome anti-fosfolípidos, dermatitis, encefalomielitis alérgica, miocarditis, policondritis recurrente, cardiopatía reumática, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, neuritis,

uveítis, oftalmia, poliendocrinopatías, púrpura, Enfermedad de Reiter, Síndrome de Stiff-Man, inflamación pulmonar autoinmune, autismo, Síndrome de Gillain-Barre, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedad inflamatoria autoinmune de los ojos, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, pénfigo, autoinmunidades de receptores, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, artritis reumatoide, enfermedad de tejido conectivo mixto, polimiositis/ dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad idiopática de Addison, infertilidad, glomerulonefritis, penfigoide buloso, síndrome de Sjogren, diabetes mellitus, resistencia a fármacos adrenérgicos, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitiligo, vasculitis, síndrome posterior a infarto de miocardio, síndrome de cardiotomía, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, y enfermedades de hipersensibilidad mediadas por las células-T.

El término "uso" incluye a cualquiera o más de las siguientes modalidades de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de trastornos asociados con la cinasa de proteína; el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo en la fabricación de un medicamento; métodos de uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas que tienen los compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y compuestos

de la invención para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y conveniente, si no se menciona de otra manera. En particular, las enfermedades que se van a tratar, y por lo tanto las preferidas para la utilización de un compuesto de la presente invención, se seleccionan a partir de cáncer, rechazos de trasplantes, o enfermedades autoinmunes, así como las enfermedades que dependan de la actividad de las cinasas de proteína. El término "uso" incluye además las modalidades de las composiciones de la presente que se enlazan con una cinasa de proteína suficientemente para servir como rastreadores o marcas, de tal manera que, cuando se acoplan con un flúor o una marca, o se hacen radioactivos, se pueden utilizar como un reactivo de investigación o como un agente de diagnóstico o de toma de imágenes.

Ensayos

La inhibición de la actividad de la cinasa de proteína mediante los compuestos de la invención se puede medir empleando un número de ensayos disponibles en este campo. Los ejemplos de estos ensayos se describen en la sección de Ejemplificación que se encuentra más adelante.

Composiciones Farmacéuticas

El lenguaje "cantidad efectiva" del compuesto, es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir un trastorno asociado con la cinasa de proteína, por ejemplo prevenir los diferentes síntomas morfológicos y somáticos de un trastorno asociado con la

cinasa de proteína, y/o una enfermedad o condición descrita en la presente. En un ejemplo, una cantidad efectiva del compuesto de la invención es la cantidad suficiente para tratar un trastorno asociado con la cinasa de proteína en un sujeto. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar lo que constituya una "cantidad efectiva". Un experto ordinario en la materia será capaz de estudiar los factores contenidos en la presente, y de tomar la determinación con respecto a la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin una indebida experimentación.

El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto ya sea antes o después del establecimiento de un estado asociado con la cinasa de proteína. Además, se pueden administrar varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones escalonadas, diariamente o en secuencia, o la dosis se puede infundir continuamente, o puede ser una inyección de bolo. Adicionalmente, las dosificaciones de los compuestos de la invención se pueden aumentar o reducir proporcionalmente, como sea indicado por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de estados, trastornos, o enfermedades como se describen en la presente, o para la fabricación de composiciones

farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades. Los métodos de uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades, o las preparaciones farmacéuticas que tengan los compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

El lenguaje "composición farmacéutica" incluye las preparaciones adecuadas para administrarse a mamíferos, por ejemplo a seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo seres humanos, se pueden dar por sí mismos, o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0.1 al 99.5 por ciento (más preferiblemente del 0.5 al 90 por ciento) de ingrediente activo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica, e incluye un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar los compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen rellenos líquidos o sólidos, diluyentes, excipientes, solventes o un material encapsulante, involucrados para portar o transportar al agente objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos

farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa, y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, etil-celulosa, y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soya; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; ágar; agentes reguladores del pH, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógeno; suero isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones reguladoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

También puede haber agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservadores y antioxidantes, presentes en las composiciones.

Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio,

metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxi-anisol butilado (BHA), hidroxi-tolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilen-diamina-tetra-acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquéllas adecuadas para administración oral, nasal, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, rectal, vaginal, y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar de una manera conveniente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una sola forma de dosificación, en general será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En términos generales, del 100 por ciento, esta cantidad estará en el intervalo desde aproximadamente el 1 por ciento hasta aproximadamente el 99 por ciento de ingrediente activo, de preferencia desde aproximadamente el 5 por ciento hasta aproximadamente el 70 por ciento, y más preferiblemente desde aproximadamente el 10 por ciento hasta aproximadamente el 30 por ciento.

Los métodos para la preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo, y

opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o con vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, pastillas, píldoras, tabletas, grageas (utilizando una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elíxir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia), y/o como enjuagues bucales, y similares, cada uno conteniendo una cantidad previamente determinada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario, o pasta.

En las formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos, y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o difosfato de calcio, y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona,

sacarosa, y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como ágar-ágar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, tabletas, y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores del pH. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en las cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxi-propil-metil-celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada), agente de actividad superficial o dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden hacer moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas, y otras formas de dosificación sólida de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, opcionalmente se pueden marcar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas utilizando, por ejemplo, hidroxi-propil-metil-celulosa en diferentes proporciones, para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas, y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se puedan disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usarse. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y pueden ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera demorada. Los ejemplos de las composiciones de empotramiento que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en una forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquida para administración oral de

los compuestos de la invención incluyen emulsiones, micro-emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elíxires farmacéuticamente aceptables. En adición al ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuate, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles, y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes, y conservadores.

Las suspensiones, en adición a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, ágar-ágar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, el cual se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos

no irritantes adecuados que comprendan, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios, o un salicilato, y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y que, por consiguiente, se fundan en el recto o en la cavidad vaginal y liberen el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan los vehículos conocidos en la técnica como apropiados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservadores, reguladores del pH, o propelentes que se puedan requerir.

Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, en adición al compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, en adición a un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, y polvo de

poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarbonos y los hidrocarburos insustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar el suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad, o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para los ojos, polvos, soluciones, y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones isotónicas acuosas o no acuosas estériles, farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se puedan reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse, los cuales pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor

pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de los vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de las dispersiones, y mediante la utilización de tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes de dispersión. Se puede asegurar la prevención de la acción de los microorganismos mediante la inclusión de diferentes agentes anti-bacterianos y anti-fúngicos, por ejemplo, parabeno, cloro-butanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares, en las composiciones. En adición, se puede provocar una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a

partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga una mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución, la cual a su vez puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De una manera alternativa, se lleva a cabo una absorción demorada de un fármaco parenteralmente administrado mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables, tales como polilláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco al polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli-(*orto*-ésteres) y poli-(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o en microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oralmente, parenteralmente, tópicamente, o rectalmente. Por supuesto, se dan mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de tabletas o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc.; mediante administración por inyección,

infusión, o inhalación; mediante administración tópica en loción o ungüento; y mediante administración rectal en supositorios. Se prefiere la administración oral y/o intravenosa.

Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se utilizan en la presente, significan los modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal, e intraesternal.

Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica", y "administrado periféricamente", como se utilizan en la presente, significan la administración de un compuesto, fármaco, u otro material, diferente de ser directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entre al sistema del paciente, y por lo tanto, esté sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y a otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo oralmente, nasalmente, por ejemplo, como un aerosol, rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intra-cisternalmente, y tópicamente, como polvos, ungüentos o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, los cuales se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un proceso particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxica para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, sal o amida del mismo, de la vía de administración, del tiempo de administración, del índice de excreción del compuesto particular que se esté empleando, de la duración del tratamiento, de otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, de la edad, sexo, peso, condición, salud general, e historia médica previa del paciente que se esté tratando, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Un médico o veterinario que tenga una experiencia ordinaria en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el

médico o veterinario podría iniciar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles más bajos que los requeridos con el objeto de lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Esta dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En términos generales, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilicen para los efectos analgésicos indicados, estará en el intervalo desde aproximadamente 0.0001 hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal al día, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo al día, y todavía de una manera muy preferible de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo al día. Una cantidad efectiva es la cantidad que trate un trastorno asociado con la cinasa de proteína.

Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a través de todo el día, y opcionalmente en formas de dosificación unitaria.

Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una

composición farmacéutica.

Procedimiento Sintético

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles, empleando los procedimientos conocidos por los expertos en este campo, incluyendo cualquiera o más de las siguientes condiciones, sin limitación:

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales por parte de estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como, por ejemplo, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2005, 41627 pp. (URL: http://www.science-of-synthesis.com (Versión Electrónica, 48 Volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, 4ª Edición,

Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H. D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, Péptidos, Proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de

preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de la manera acostumbrada en los compuestos libres; las sales de metal y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por sí misma en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización, y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice, o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo,

mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se puede obtener de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Condiciones generales del proceso

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados a través de toda esta divulgación.

Los pasos del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, incluyendo las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o por costumbre en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, los solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H^+, dependiendo de la naturaleza de la reacción, y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, de

aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos, o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2005.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol, o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina ó N-metil-pirrolidin-2-

ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o, por ejemplo, sus cristales pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso, se utiliza como material de partida, y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*.

Pro-fármacos

La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen, y métodos para en tratamiento de trastornos asociados con la cinasa de proteína a través de la

administración de, pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tengan grupos amino, amido, hidroxilo, o carboxílicos libres, se pueden convertir en pro-fármacos. Los pro-fármacos incluyen a los compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres, o cuatro) residuos de aminoácidos, se une covalentemente a través de un enlace de amida o de éster a un grupo amino, hidroxilo, o de ácido carboxílico libre de los compuestos de la invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos que se presentan naturalmente comúnmente designados por los símbolos de tres letras, y también incluyen 4-hidroxi-prolina, hidroxi-lisina, demosina, isodemosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-amino-butírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina, y metionina-sulfona. También se abarcan tipos de pro-fármacos adicionales. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivar como amidas o alquil-ésteres. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivar utilizando grupos que incluyen, pero no se limitan a, hemi-succinatos, fosfato-ésteres, dimetil-amino-acetatos, y fosforiloxi-metiloxi-carbonilos, como se ilustra en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. También se incluyen los pro-fármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino, así como los pro-fármacos de carbonato, sulfonato-ésteres, y sulfato-ésteres de los grupos hidroxilo. También se abarca la derivación de los grupos hidroxilo como (aciloxi)-metil- y (aciloxi)-etil-éteres, en donde el

grupo acilo puede ser un alquil-éster, opcionalmente sustituidos con grupos que incluyen, pero no se limitan a, las funcionalidades de éter, amina, y de ácido carboxílico, o en donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivar como amidas, sulfonamidas, y fosfonamidas. Todas estas fracciones de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a, las funcionalidades de éter, amina, y de ácido carboxílico.

Por consiguiente, se debe entender que cualquier referencia a un compuesto de la presente invención también se refiere a los profármacos correspondientes del compuesto de la presente invención, como sea apropiado y conveniente.

Combinaciones

También se puede utilizar un compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes, por ejemplo un inhibidor de cinasa de proteína adicional que sea o no un compuesto de la invención para el tratamiento de un trastorno asociado con la cinasa de proteína en un sujeto.

El término "combinación" significa ya sea una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o bien un kit de partes para la administración combinada, en donde un compuesto de la presente invención y un componente de combinación se pueden administrar de una manera independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan especialmente que los

componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar de una manera simultánea o en secuencia, con un agente anti-inflamatorio, anti-proliferativo, quimioterapéutico, inmunosupresor, contra el cáncer, citotóxico o un inhibidor de cinasa diferente de un compuesto de la Fórmula I o sal del mismo. Los ejemplos adicionales de los agentes que se pueden administrar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados a partir de anti-ICAM-3, anti-receptor de IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloqueen la interacción entre CD40 y gp39, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de la función de NF-kappa B, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, esteroides, compuestos de oro, agentes anti-proliferativos, FK506, micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF-α, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina, leflunimida, inhibidores de ciclo-oxigenasa-2, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorrubicina, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercapto-purina, gemcitabina, citosina-arabinosida, podofilotoxina, etoposida, fosfato de etoposida, teniposida, melfalano, vinblastina, vincristina, leurosidina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los

mismos.

El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. De una manera alternativa, con el fin de reducir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación, y el agente adicional se puede formular junto en otra forma de dosificación. Cualesquiera formas de dosificación separadas se pueden administrar al mismo tiempo o en diferentes tiempos.

De una manera alternativa, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe en la presente. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones en combinación, o en una sola composición.

Ejemplificación de la Invención

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no deben interpretarse como adicionalmente limitantes. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otra manera, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, e inmunología, las cuales están dentro de la experiencia en la materia.

MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en la materia, como se muestra en los siguientes ejemplos.

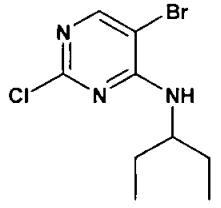
LISTA DE ABREVIATURAS

BINAP	(±)-(1,1'-binaftalen-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina).
DIEA	Dietil-amina.
DIPEA	Di-isopropil-etil-amina.
DMF	Dimetil-formamida.
HPLC	Cromatografía de líquidos a alta presión.
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución.
HBTU	Hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio.
HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol.
LC-MS	Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas.
NMM	N-metil-morfolina.

NMP	N-metil-pirrolidina.
RT	Temperatura ambiente.
THF	Tetrahidrofurano.
Et	Etilo.
NBS	N-bromo-succinimida.
DIAD	Azo-dicarboxilato de di-isopropilo.
Ts	Tosilo.
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butil-amonio.

Ejemplo 1

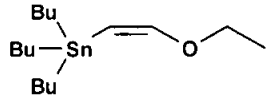
(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina



A una solución de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (4.56 gramos, 20 milimoles) en etanol (9 mililitros) se le agregan 1-etil-propil-amina (2.6 mililitros, 22 milimoles) y dietil-amina (7 mililitros, 40 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, acetato de etilo: hexano=3:97 a 30:70) para dar la (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina. MS (ESI)m/z 280 $(M+H)^+$. 1 hora RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ8.1(s, 1H), 5.24(d, 1H), 4.1(m, 1H), 1.58(m, 4H), 0.93(t, 6H).

Ejemplo 2

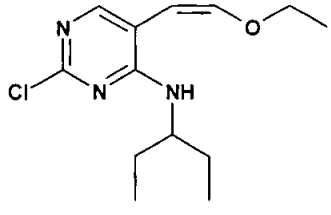
Tributil-((Z)-2-etoxi-vinil)-estanano



A una solución de etil-etinil-éter(2.26 mililitros, 50 por ciento en hexano, 15 milimoles) en tolueno (40 mililitros) se le agregan hidruro de tri-n-butilo (2.7 mililitros, 10 milimoles) y AIBN (81 miligramos, 0.5 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentra al vacío para dar el tributil-((Z)-2-etoxi-vinil)-estanano. El producto crudo se utiliza como está.

Ejemplo 3

[2-Cloro-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina

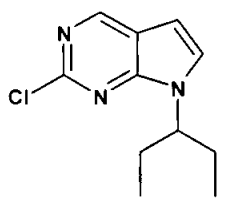


A una solución del compuesto crudo del Ejemplo 2 (4.25 gramos, aproximadamente 75 por ciento, 8.8 milimoles) en CH_3CN (10 mililitros) se le agregan (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (2.25 gramos, 8 milimoles), Et_4NCl (1.33 gramos, 8 milimoles) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (280 miligramos, 0.4 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purga con N_2, se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 100 °C durante 17 minutos. Después de enfriarse, la mezcla se concentra al vacío y el

residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, acetato de etilo : hexano = 5:95 a 40:60) para dar la [2-cloro-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina. MS (ESI)m/z 270 $(M+H)^+$. 1 hora RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ8.02(s, 1H), 6.26(d, 1H), 5.46(d, 1H), 4.91(d, 1H), 4.16(m, 1H), 3.99(q, 2H), 1.60-1.69(m, 2H), 1.43-1.52(m, 2H), 1.32(t, 3H), 0.92(t, 6H).

Ejemplo 7

2-Cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

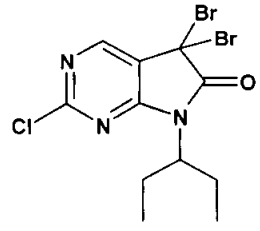


A una solución de [2-cloro-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina (1.1 gramos, 4.07 milimoles) en EtOH (8 mililitros) se le agrega HCl concentrado (0.1 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 100 °C durante 10 minutos. Después de enfriarse, la mezcla se concentra al vacío para proporcionar la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. El producto crudo se utiliza como está. El material se puede purificar mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc : Hexano = 1: 5).

MS (ESI)m/z 224 $(M+H)^+$. 1 hora RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ8.87(s, 1H), 7.30(d, 1H), 6.69(d, 1H), 4.69(m, 1H), 1.77-1.99(m, 4H), 0.77(t, 6H).

Ejemplo 8

5,5-Dibromo-2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona

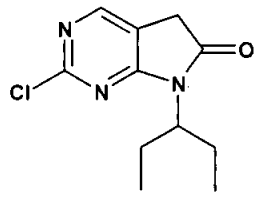


A una mezcla de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (cruda, aproximadamente 4.07 milimoles) en t-BuOH (7 mililitros) se le agregan 2 mililitros de H_2O a temperatura ambiente, luego se agrega N-bromo-succinimida (2.28 gramos, 12.8 milimoles) a la solución color naranja. La mezcla se agita a 28 - 30 °C durante 2.5 horas, luego se concentra, y se absorbe en acetato de etilo, se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$, y salmuera. Los orgánicos se secan con Na_2SO_4, se filtra y se concentra, para proporcionar la 5,5-dibromo-2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-ona. El producto crudo se utiliza como está.

MS (ESI)m/z 398 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9

2-Cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

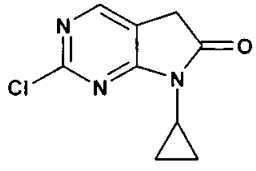
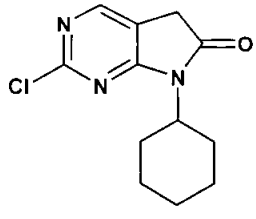
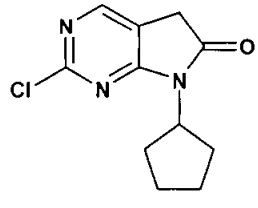
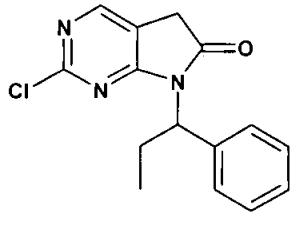


A una solución de 5,5-dibromo-2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (cruda, aproximadamente 5.3 milimoles) en ácido acético (6 mililitros) y tetrahidrofurano (4 mililitros) se le agrega polvo de Zn (1.37 gramos, 21 milimoles) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 2 minutos; luego se calienta a temperatura ambiente, agitando durante 30 minutos. La mezcla se filtra a través de Celite, y se enjuaga con acetato de etilo. El filtrado se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (acetato de etilo : hexano = 5:95 a 40:60), para dar la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.

MS (ESI)m/z 240 $(M+H)^+$. 1 hora RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ8.17(s, 1H), 4.20(m, 1H), 3.58(s, 2H), 2.10(m, 2H), 1.84(m, 2H), 0.84(t, 6H).

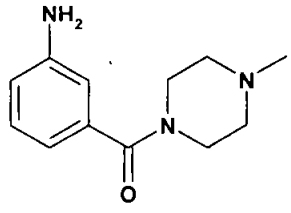
Ejemplos 10-13

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los Ejemplos 6-9, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

Estructura	MS(m/z) (M+1)
	210
	252
	238
	288

Ejemplo 14

(3-Amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

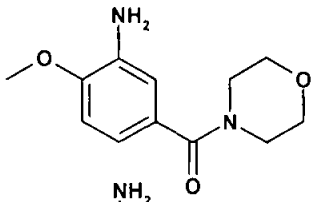
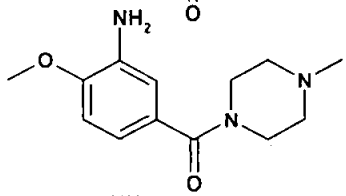
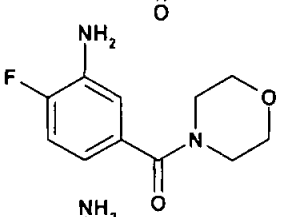
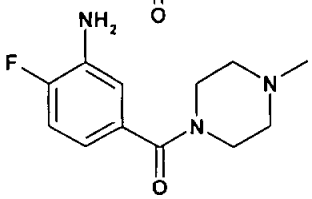
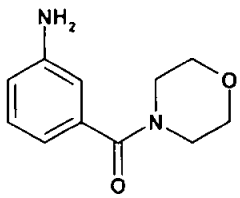
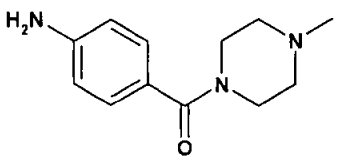


Una solución del ácido 3-amino-benzoico (1.51 gramos, 11 milimoles), 1-metil-piperazina (1.1 mililitros, 10 milimoles), EDCI·HCl (2.87 gramos, 15 milimoles) y Et_3N (2.8 mililitros, 20 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros) se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego se agrega una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2, y los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH: CH_2Cl_2 =0.7:99.3 a 6:93) para dar 1.75 gramos del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI)m/z 220 $(M+H)^+$.

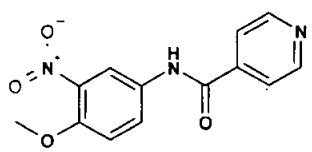
Ejemplos 15-20

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 14, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

Estructura	MS(m/z) (M+1)
	237
	250
	225
	238
	207
	220

Ejemplo 21

N-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-isonicotinamida

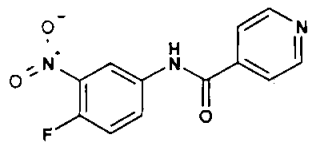


Una mezcla de 4-metoxi-3-nitro-anilina (168 miligramos, 1 milimol) y cloruro ácido de isonicotinoílo (267 miligramos, 0.2 M en 1.5 milimoles) en piridina (1 mililitro) se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 100 °C bajo radiación de microondas durante 5 minutos. Entonces, a la mezcla de reacción se le agrega una solución acuosa de NaOH 1N. Después de agitar a temperatura ambiente durante varios minutos, la mezcla se filtra. El sólido se lava con H_2O y se seca al aire para dar 263 miligramos del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI)m/z 274 $(M+H)^+$

Ejemplo 22

N-(4-Fluoro-3-nitro-fenil)-isonicotinamida

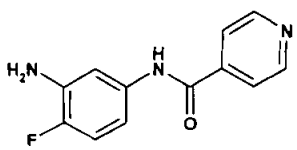


Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título como un sólido color rosado.

MS (ESI)m/z 262 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

N-(3-Amino-4-fluoro-fenil)-isonicotinamida



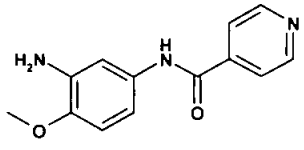
Una mezcla de 4-fluoro-3-nitro-anilina (100 miligramos, 0.38 milimoles) y cloruro de estaño (180 miligramos,0.95 milimoles) en EtOH (1 mililitro) con 4 gotas de HCl concentrado, se calienta a 80°C

durante 4 horas. Entonces se agrega una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrae con EtOAc, y los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, $MeOH:CH_2Cl_2$ = 1:99 a 10:90), para dar 55.5 miligramos del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI)m/z 232 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

N-(3-Amino-4-metoxi-fenil)-isonicotinamida

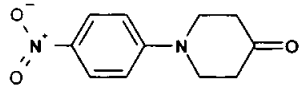


Se puede repetir el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 23 para dar el compuesto del título como un sólido color rosado.

MS (ESI)m/z 244 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25

1-(4-Nitro-fenil)-piperidin-4-ona



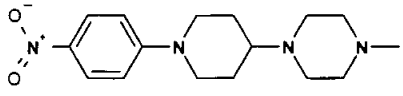
A una solución del 1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-ol (100 miligramos, 0.45 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros) se le agrega peryodinano Dess-Martin (286 miligramos, 0.675 milimoles) durante 2.5 horas. La reacción se apaga con una solución acuosa de NaOH

1N. La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2, y los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc: Hexano = 12:88 a 100:0) para dar 84 miligramos del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI)m/z 221 $(M+H)^+$

Ejemplo 26

1-Metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]piperazina

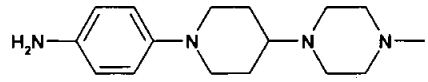


Una mezcla de 1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-ona (84 miligramos, 0.38 milimoles) y 1-metil-piperazina (0.085 mililitros, 0.76 milimoles) en MeOH (2 mililitros) se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Entonces, a la mezcla de reacción se le agregan 0.2 mililitros de HOAc, seguidos por $NaCNBH_3$ (72 miligramos, 1.14 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y luego se concentra. El residuo se absorbe en EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, NH_3 2N en MeOH:CH_2Cl_2 = 1:99 a 10:90) para dar 46 miligramos del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI)m/z 305 $(M+H)^+$

Ejemplo 27

4-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil-amina

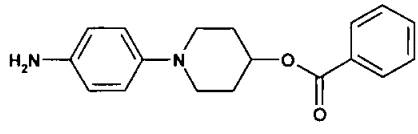


Una suspensión de 1-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-piperazina (46 miligramos, 0.15 milimoles) y Pd/C (al 10 por ciento, 8 miligramos) en MeOH (2 mililitros) se agita a temperatura ambiente bajo H_2 (presión de globo) durante 16 horas, luego se filtra a través de Celite, se lava con EtOAc, y se concentra bajo presión reducida para dar 42 miligramos del compuesto del título como un sólido color gris claro.

MS (ESI)m/z 275 $(M+H)^+$

Ejemplo 28

1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-il-éster del ácido benzoico

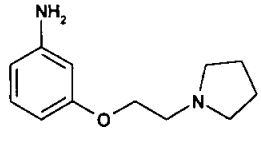


Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 23 para dar el compuesto del título como un sólido color rosado.

MS (ESI)m/z 297$(M+H)^+$.

Ejemplo 29

3-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amina



A una mezcla de PPh_3 (866 miligramos, 3.3 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros) se le agrega azo-dicarboxilato de di-isopropilo (0.65 mililitros, 3.3 milimoles) a 0°C. La suspensión se agita durante 10 minutos, luego se calienta a temperatura ambiente. A la mezcla, se le agregan 4-nitro-fenol (460 miligramos, 3.3 milimoles) y 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (0.26 mililitros,2.2 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se concentra. El residuo se absorbe en EtOAc, se lava con una solución acuosa de NaOH 1N y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH:CH_2Cl_2 = 1:99 a 10:90) para dar 277 miligramos de la 1-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina como un sólido blanco.

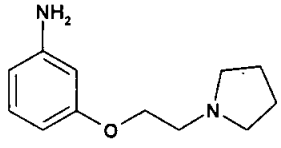
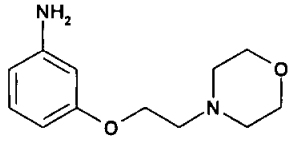
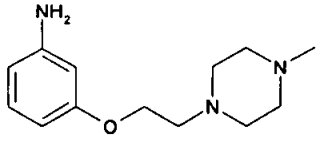
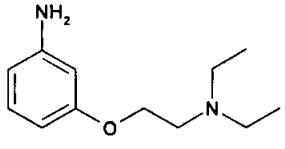
MS (ESI)m/z 237 $(M+H)^+$

Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 27 utilizando la 1-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina como un material de partida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

MS (ESI)m/z 207$(M+H)^+$.

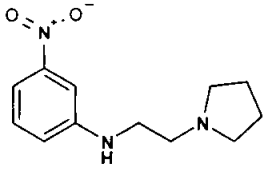
Ejemplos 30-33

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 29, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

Estructura	MS(m/z) (M+1)
	207
	223
	236
	209

Ejemplo 34

(3-Nitro-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina



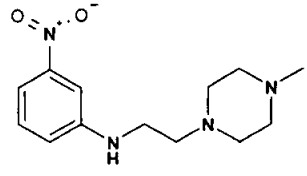
La mezcla de 1-fluoro-3-nitro-benceno (420 miligramos, 3 milimoles) en dimetil-formamida (1.5 mililitros), N-(2-aminoetil)-pirrolidina (514 miligramos,4.5 milimoles) y Cs_2CO_3 (977 miligramos, 3 milimoles) se calienta a 100°C bajo radiación de microondas durante 2.5 horas, y luego se concentra. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante

cromatografía en columna (SiO_2, $MeOH:CH_2Cl_2$ = 1:99 a 10:90) para dar 130 miligramos del compuesto del título como un aceite color café claro.

MS (ESI)m/z 236 $(M+H)^+$

Ejemplo 35

[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-(3-nitro-fenil)-amina

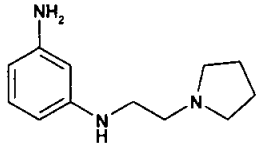


Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 34 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

MS (ESI)m/z 265$(M+H)^+$.

Ejemplo 36

N-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-bencen-1,3-diamina

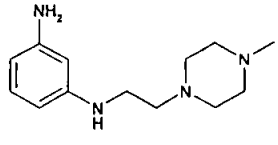


Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título como un aceite color café claro.

MS (ESI)m/z 206$(M+H)^+$.

Ejemplo 37

N-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-bencen-1,3-diamina

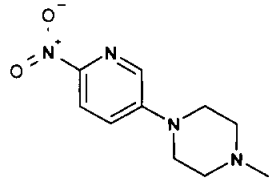


Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título como un aceite color café claro.

MS (ESI)m/z 235$(M+H)^+$.

Ejemplo 38

1-Metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina

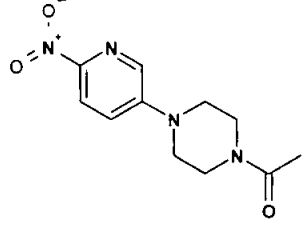


Una mezcla de 5-bromo-2-nitro-piridina (500 miligramos, 2.46 milimoles) y 1-metil-piperazina (1 mililitro) se calienta a 80°C durante 2 horas. Entonces se agrega agua. La capa acuosa se extrae con EtOAc, y los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH:CH_2Cl_2 = 0.7:99.3 a 6:93) para dar 520 miligramos del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI)m/z 223 $(M+H)^+$

Ejemplo 39

1-[4-(6-Nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etanona



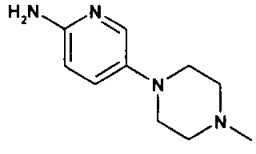
A una mezcla de 5-bromo-2-nitro-piridina (406 miligramos, 2

milimoles) y 1-acetil-piperazina (256 miligramos, 2 milimoles) en tolueno (5 mililitros) se le agrega Cs_2CO_3, y luego se agregan $Pd_2(dba)_3$ (74 miligramos, 0.08 milimoles) y (±)-(1,1'-binaftalen-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (100 miligramos, 0.16 milimoles). La mezcla se desgasifica, y se calienta a 100 °C durante 16 horas. Entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH:CH_2Cl_2 = 0.7:99.3 a 6:93) para dar 270 miligramos del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI)m/z 251 $(M+H)^+$

Ejemplo 40

5-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amina

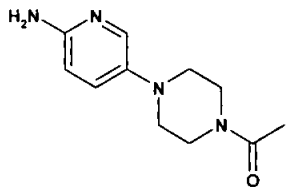


Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título como un sólido color café claro.

MS (ESI)m/z 193$(M+H)^+$.

Ejemplo 41

1-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etanona

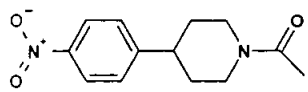


Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título como un sólido color café.

MS (ESI)m/z 221$(M+H)^+$.

Ejemplo 42

1-[4-(4-Nitro-fenil)-piperidin-1-il]-etanona

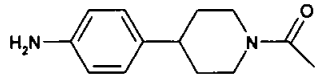


A una solución de 4-(4-Nitro-fenil)-piperidina (206 miligramos, 1 milimol) en CH_2Cl_2 (3 mililitros) se le agrega AcCl (0.106 mililitros, 1.5 milimoles) a 0°C. Entonces se agrega lentamente Et_3N (0.253 mililitros, 1.8 milimoles). La mezcla se agita a 0°C durante 10 minutos. Luego se agrega una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2, y los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH:CH_2Cl_2 = 0.7:99.3 a 6:93) para dar 273 miligramos del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI)m/z 249 $(M+H)^+$

Ejemplo 43

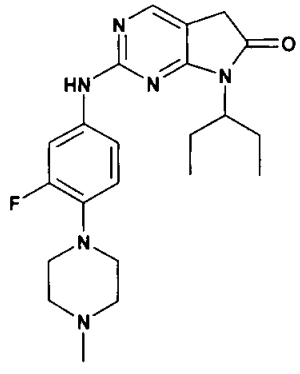
1-[4-(4-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona



Se repite el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI)m/z 219$(M+H)^+$.

Ejemplo 44

7-(1-Etil-propil)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



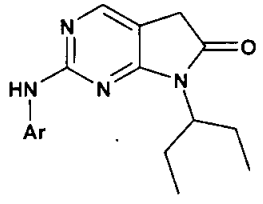
A una mezcla de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona (18 miligramos, 0.075 milimoles) y TsOH (1.12 mililitros, 0.2 M en 1,4-dioxano) se le agregan 3-fluoro-4-(4-metil-piperazin)-anilina (23.5 miligramos, 0.1125 milimoles), y dimetil-formamida (0.25 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación para dar 27 miligramos del compuesto del título como un sólido color café.

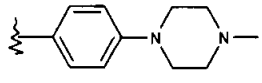
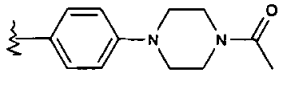
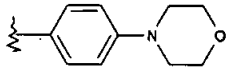
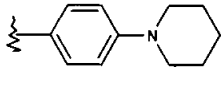
MS (ESI)m/z 413 $(M+H)^+$.

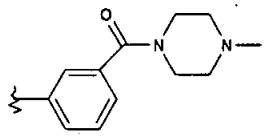
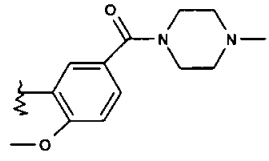
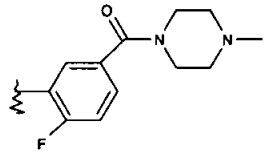
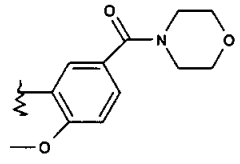
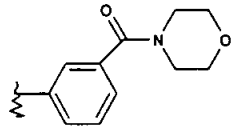
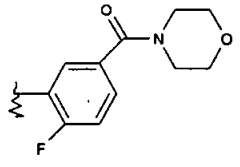
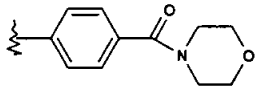
^{1}H RMN (DMSO, 400 MHz). δ9.48(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.34(d, 1H), 6.96(t, 1H), 4.08(m, 1H), 3.60(s, 2H), 2.96(s, 4H), 2.51(s, 2H), 2.10(m, 2H), 1.78(m, 2H), 0.79(t, 6H).

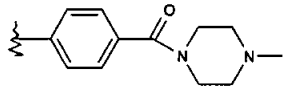
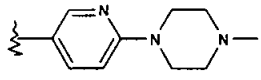
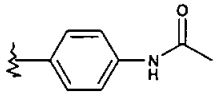
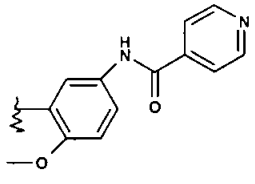
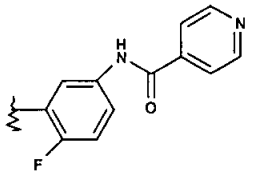
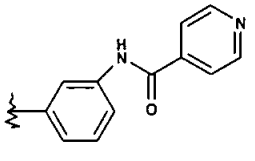
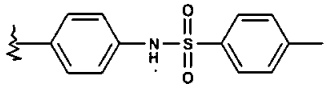
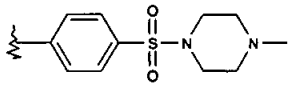
Ejemplos 45-90

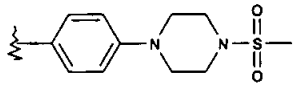
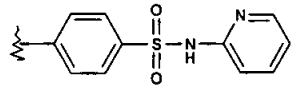
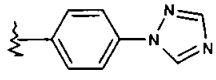
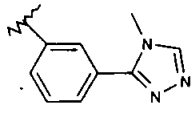
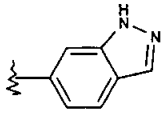
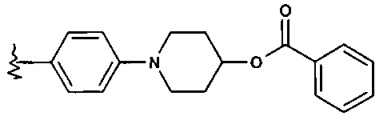
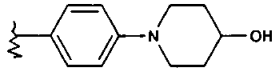
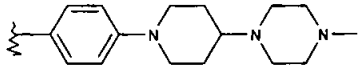
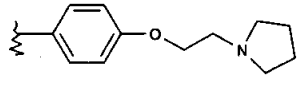
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

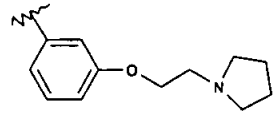
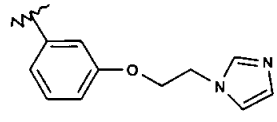
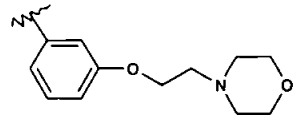
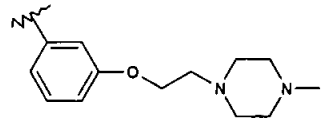
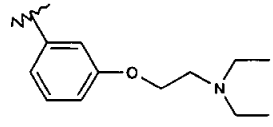
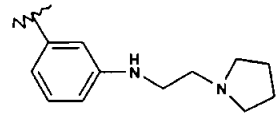
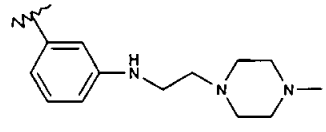


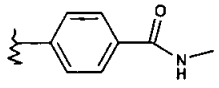
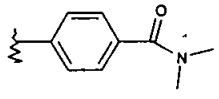
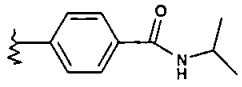
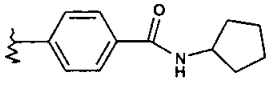
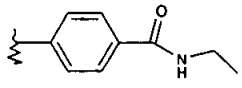
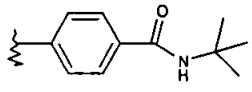
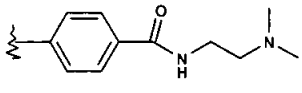
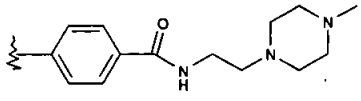
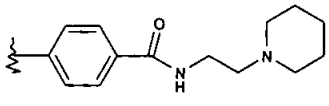
Ar	MS Encontrada (M+H)
	395
	423
	382
	380

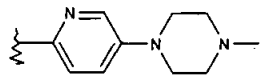
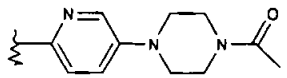
Ar	MS Encontrada (M+H)
	423
	453
	441
	440
	410
	428
	410

Ar	MS Encontrada (M+H)
	423
	396
	354
	447
	435
	417
	466
	459

Ar	MS Encontrada (M+H)
	459
	382
	364
	378
	337
	500
	396
	478
	410

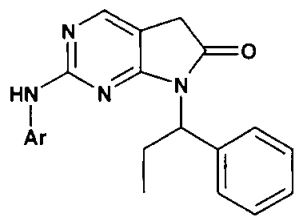
Ar	MS Encontrada (M+H)
	410
	407
	426
	439
	412
	409
	438

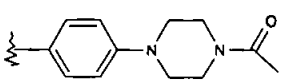
Ar	MS Encontrada (M+H)
	354
	368
	382
	408
	368
	396
	436
	466
	451

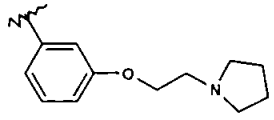
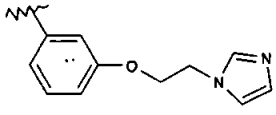
Ar	MS Encontrada (M+H)
	396
	424

Ejemplos 91-93

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

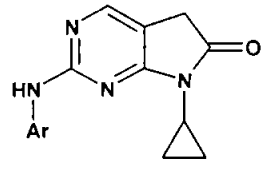


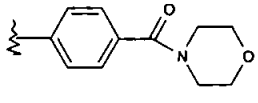
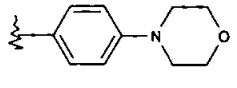
Ar	MS Encontrada (M+H)
	455

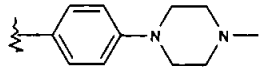
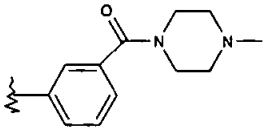
	458
	407

Ejemplos 94-97

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

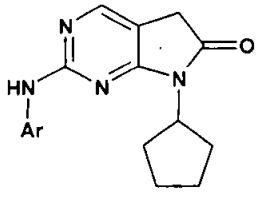


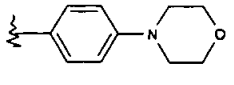
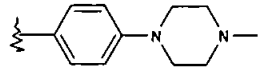
Ar	MS Encontrada (M+H)
	380
	352

	365
	393

Ejemplos 98-99

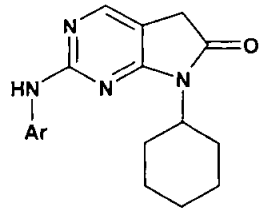
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

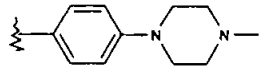
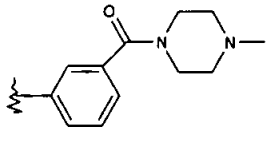


Ar	MS Encontrada (M+H)
	380
	393

Ejemplos 100-101

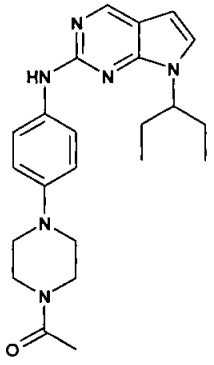
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.



Ar	MS Encontrada (M+H)
	407
	435

Ejemplo 102

1-(1-{4-[7-(1-Etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-piperidin-4-il)-etanona

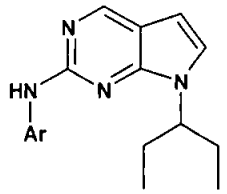


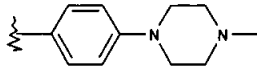
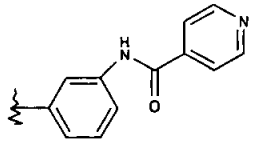
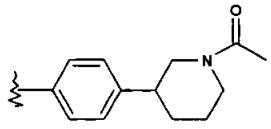
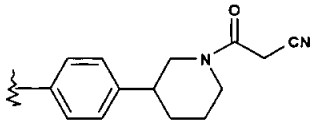
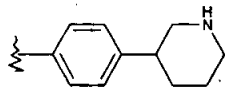
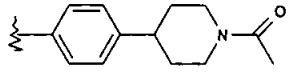
A una mezcla de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (70.5 miligramos, 0.32 milimoles) y NaOtBu (38.4 miligramos, 0.4 milimoles) en 1,4-dioxano (0.3 mililitros) se le agrega una solución de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (60 miligramos, 0.26 milimoles) en 1,4-dioxano (0.6 mililitros) y una suspensión de $Pd_2(dba)_3$ (12.2 miligramos, 0.013 milimoles) y (±)-(1,1'-binaftalen-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (16.6 miligramos, 0.026 milimoles). La mezcla se desgasifica, y se calienta a 100 °C durante 3 horas. Entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 84.9 miligramos del compuesto del título como un sólido blanco pálido.

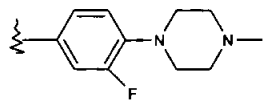
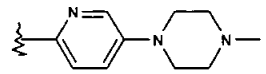
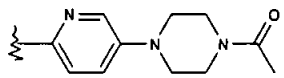
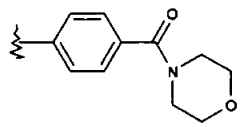
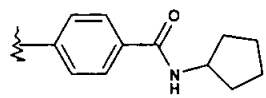
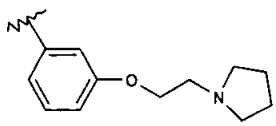
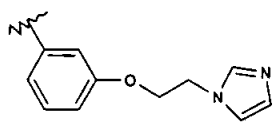
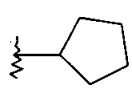
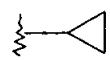
MS (ESI)m/z 407 $(M+H)^+$

Ejemplos 103-117

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 102, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

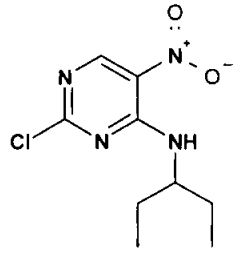


Ar	MS Encontrada (M+H)
	395
	417
	406
	431
	364
	406

Ar	MS Encontrada (M+H)
	397
	380
	408
	394
	392
	394
	391
	273
	245

Ejemplo 118

(2-Cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina

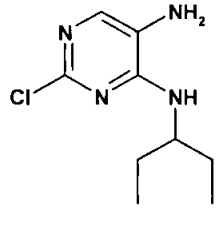


A una solución de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (2 gramos, 10.31 milimoles) en EtOH anhidro (20 mililitros), se le agrega 1-etil-propil-amina (1.322 mililitros, 11.341 milimoles) a 0°C (baño de hielo) bajo una atmósfera inerte. A esto se le agrega di-isopropil-etil-amina pura (2.694 mililitros, 15.465 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción s concentra al vacío, y el residuo se disuelve con EtOAc. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, 1:3 EtOAC/Hexano) da el producto deseado.

MS (ESI)m/z 245.1

Ejemplo 119

(2-Cloro-5-amino-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina



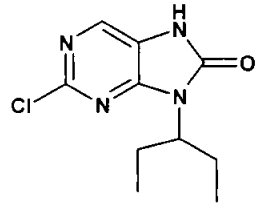
A una solución de (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-

amina (1 gramo, 4.087 milimoles) en EtOH anhidro (50 mililitros), se le agregan cloruro de estaño(II) (2.324 gramos, 12.2607 milimoles) y HCl concentrado, (1 mililitro) a temperatura ambiente. La reacción se calienta a 80°C durante 1 hora, y se apaga con NaOH 1N a 0°C. La mezcla se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío para dar el producto crudo. El crudo se utiliza como está.

MS(ESI)m/z 215.2

Ejemplo 120

2-Cloro-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona

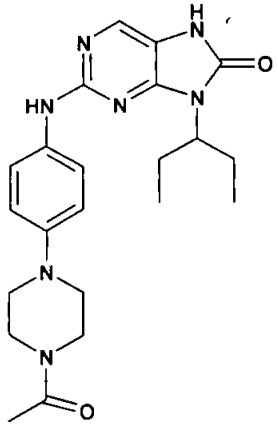


A un frasco para microondas se le agregan la (2-cloro-5-amino-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina cruda (0.5 gramos, 2.329 milimoles) y dimetil-formamida anhidra (15 mililitros), seguidas por 1,1'-carbonil-di-imidazol (1.133 gramos, 6.987 milimoles). Se sella el frasco y se calienta por microondas a 100°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, 1:1 EtOAC/Hexano) da el producto deseado.

MS(ESI) m/z 241.1

Ejemplo 121

2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona

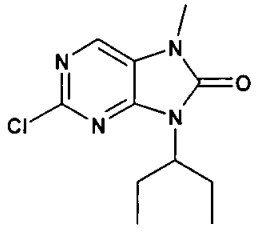


Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, utilizando la 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona como material de partida, se obtiene el producto deseado.

MS (ESI) 424.2

Ejemplo 122

2-Cloro-9-(1-etil-propil)-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona



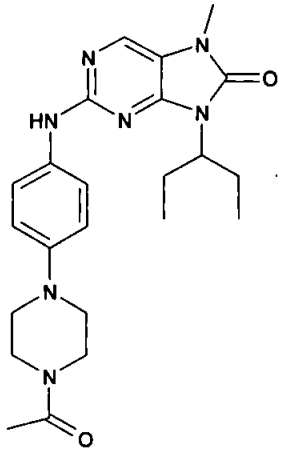
A una solución de 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona (100 miligramos, 0.41 milimoles) en dimetil-formamida anhidra (2ml) se le agrega yoduro de metilo (21 microlitros, 0.41 milimoles), seguido por NaH (50 por ciento, 22 miligramos, 0.4571 milimoles). La reacción se agita bajo nitrógeno durante 1.5 horas. La mezcla de

reacción se apaga con agua helada y se extrae con EtOAc. Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para dar la 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona cruda. El producto crudo se utiliza como está.

MS (ESI)m/z 255.1

Ejemplo 123

2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-9-(1-etil-propil)-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona

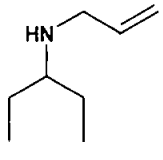


Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, utilizando la 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona como material de partida, se obtiene el producto deseado.

MS(ESI)m/z 438.2

Ejemplo 124

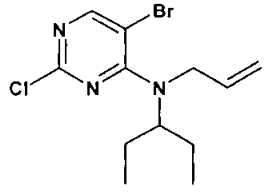
Alil-(1-etil-propil)-amina



A una solución de 3-pentanona (1 gramo, 11.61 milimoles) en 1,2-dicloro-etano anhidro (45 mililitros), se le agrega alil-amina (0.872 mililitros, 11.61 milimoles), seguida por $NaBH(OAc)_3$ (3.44 gramos, 16.254 milimoles) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con NaOH 1N y se extrae con dicloro-metano. El extracto se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío hasta obtener la alil-(1-etil-propil)-amina.

Ejemplo 125

Alil-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina

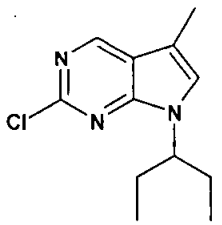


A una solución de alil-(1-etil-propil)-amina (10 milimoles) se le agregan isopropanol anhidro (50 mililitros) y 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (2.979 gramos, 5 milimoles), seguidos por di-isopropil-etil-amina (2.61 mililitros, 15 milimoles) a temperatura ambiente. La reacción se agita durante la noche y se concentra al vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna (SiO_2, 1:5 EtOAC/Hexano) para dar el producto deseado.

MS (ESI)m/z 320.0

Ejemplo 126

2-Cloro-7-(1-etil-propil)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



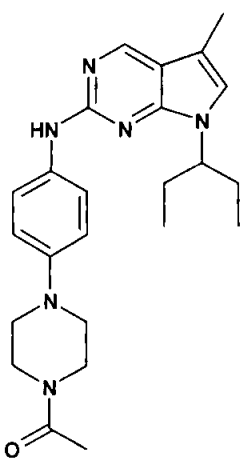
A una solución de alil-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (2.76 gramos, 8.7 milimoles) en dimetil-formamida anhidra (15 mililitros), se le agregan el 8 por ciento molar de $Pd(OAc)_2$ (156 miligramos, 0.69 milimoles), y el 8 por ciento molar de PPh_3 (182 miligramos, 0.69 milimoles) y trietil-amina (2.4 mililitros, 17.3 milimoles).

La reacción se agita a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, 1:2 EtOAC/Hexano) da el producto deseado.

MS (ESI) m/z 238.2

Ejemplo 127

1-(4-{4-[7-(1-Etil-propil)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona

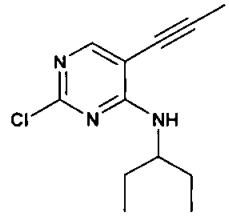


Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 102, utilizando la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como material de partida, se obtiene el producto deseado.

MS (ESI)m/z 421.2

Ejemplo 128

(2-Cloro-5-prop-1-inil-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina

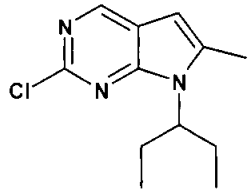


A un frasco para microondas se le agregan una solución de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (0.5 gramos, 1.80 milimoles) en tolueno anhidro (10 mililitros), tributil-(1-propinil)-estaño (1.1 mililitros, 3.6 milimoles) y el 2 por ciento molar de $Pd(PPh_3)_4$ (41.5 miligramos, 0.036 milimoles). La reacción se calienta a 120°C durante 1 hora mediante el empleo de microondas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, 1:5 EtOAC/Hexano) da 0.32 gramos del producto deseado.

MS(ESI)m/z 238.2

Ejemplo 129

2-Cloro-7-(1-etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

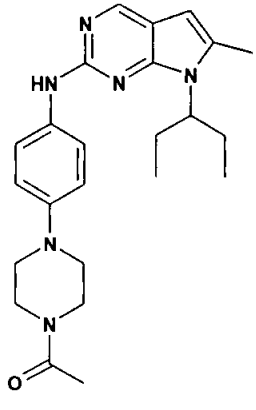


En un frasco para microondas, se agregan (2-cloro-5-prop-1-inil-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (0.22 gramos, 0.92 milimoles), dimetil-formamida anhidra (3 mililitros), y CuI (53 miligramos, 0.27 milimoles). La reacción se calienta a 160°C durante 1 hora mediante el empleo de microondas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, 1:4 EtOAC/Hexano) da 43 miligramos del producto deseado.

MS (ESI)m/z 238.2.

Ejemplo 130

1-(4-{4-[7-(1-Etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona

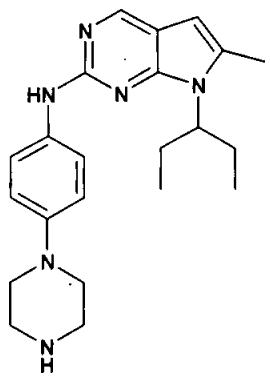


Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 102, utilizando la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina como material de partida, se obtiene el producto deseado.

MS (ESI)m/z 421.4

Ejemplo 131

[7-(1-Etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina

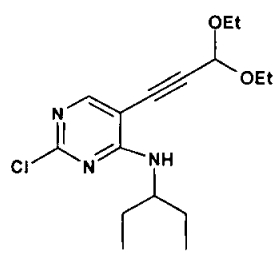


Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 102, utilizando la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina como material de partida, se obtiene el producto deseado.

MS (ESI)m/z 379.1

Ejemplo 132

[2-Cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina

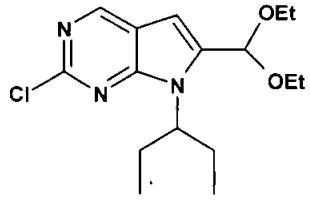


A una mezcla de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (420 miligramos, 1.5 milimoles) y dietil-acetal de propionaldehído (0.32 mililitros, 2.25 milimoles) en dimetil-formamida (6 mililitros) se le agregan $PdCl_2(PPh_3)_2$ (105 miligramos, 0.15 milimoles) y CuI (28 miligramos, 0.15 milimoles), seguidos por Et_3N (0.42 mililitros, 3 milimoles). La mezcla se desgasifica y se calienta a 55°C durante 16 horas. Entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:Heptano = 5:95 a 40:60) para dar 182 miligramos del compuesto del título como un aceite color café claro.

MS (ESI)m/z 326 $(M+H)^+$

Ejemplo 133

2-Cloro-6-dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina



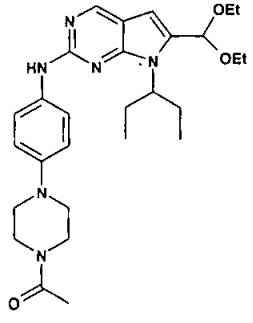
A una solución de [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina (326 miligramos, 1 milimol) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se le agrega una solución de fluoruro de tetra-n-butil-amonio 1M en tetrahidrofurano (5 mililitros, 5 milimoles) a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 68°C durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentra al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:Heptano = 5:95 a 40:60) para dar 307 miligramos del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS (ESI)m/z 326 $(M+H)^+$.

Ejemplo 134

1-(4-{4-[6-Dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona

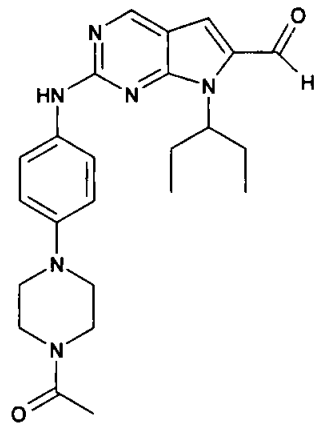


Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 102, utilizando la cloro-6-dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como material de partida, se obtiene el producto deseado.

MS (ESI)m/z 509 $(M+H)^+$

Ejemplo 135

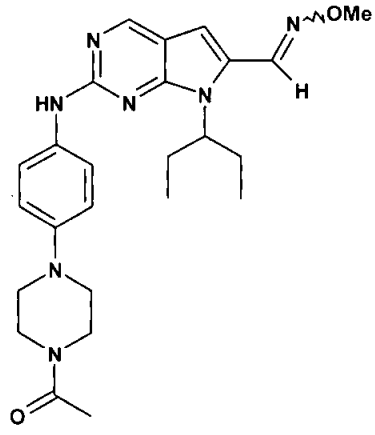
2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído



A una solución de 1-(4-{4-[6-dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona (178 miligramos, 0.35 milimoles) en 1,4-dioxano (2.8 mililitros), se le agregan 0.8 mililitros of HCl concentrado, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se neutraliza con una solución acuosa de NaOH 1N y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4, y se concentra bajo presión reducida para dar 160 miligramos del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI)m/z 435 $(M+H)^+$.

Ejemplo 136

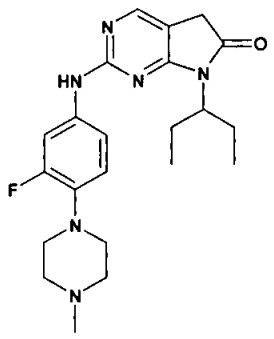


Una mezcla de 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído (25 miligramos, 0.057 milimoles), clorhidrato de metoxilamina (20 miligramos, 0.22 milimoles) y HCl 6N (0.03 mililitros) en EtOH (1 mililitro), se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se apaga con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación para dar 12 miligramos del compuesto del título como un sólido amarillo brillante.

MS (ESI)m/z 464 $(M+H)^+$.

Ejemplo 137

7-(1-Etil-propil)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



A una solución de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (4.56 gramos, 20 milimoles) en etanol (9 mililitros) se le agregan 1-etil-propil-amina (2.6 mililitros, 22 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (7 mililitros, 40 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc/hexano 3:97 a 30:70), para dar la (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina. LCMS: 280 $(M+H)^+$

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ8.1 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

A una solución de tributil-((Z)-2-etoxi-vinil)-estanano (4.25 gramos, 8.8 milimoles) en CH_3CN (10 mililitros) se le agregan (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (2.25 gramos, 8 milimoles), Et_4NCl (1.33 gramos, 8 milimoles) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (280 miligramos, 0.4 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purga con N_2, se sella en un reactor de microondas, y se

calienta a 100°C durante 20 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc/hexano 5:95 a 40:60) para dar la [2-cloro-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina.

LCMS: 270 $(M+H)^+$

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ8.02 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.92 (t, 6H)

A una solución de la [2-cloro-5-((Z)-2-etoxi-vinil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina (1.1 gramos, 4.07 milimoles) en EtOH (8 mililitros) se le agrega HCl concentrado, (0.1 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 100°C durante 10 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentra al vacío para proporcionar la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina. El producto crudo se utiliza como está. El producto crudo se puede purificar mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc/Hexano 1:5).

LCMS: 224 $(M+H)^+$

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ8.87 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 1.77-1.99 (m, 4H), 0.77 (t, 6H)

A una mezcla de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (cruda, aproximadamente 4.07 milimoles) en t-BuOH (7 mililitros) se le agregan 2 mililitros of H_2O a temperatura ambiente;

luego se agrega N-bromo-succinimida (2.28 gramos, 12.8 milimoles) a la solución color naranja. La mezcla se agita a 30°C durante 2.5 horas, luego se concentra, y se absorbe en acetato de etilo, se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La porción orgánica se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra, para proporcionar la 5,5-dibromo-2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-ona. El producto crudo se utiliza como está.

LCMS: 398 $(M+H)^+$.

A una solución de la 5,5-dibromo-2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (cruda, aproximadamente 5.3 milimoles) en ácido acético (6 mililitros) y tetrahidrofurano (4 mililitros), se le agrega polvo de Zn (1.37 gramos, 21 milimoles) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 2 minutos, luego se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 30 minutos. La mezcla se filtra a través de un cojín de Celite, y se enjuaga con acetato de etilo. El filtrado se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc/hexano 5:95 a 40:60) para dar la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.

LCMS: 240 $(M+H)^+$

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ8.17 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.84 (t, 6H).

A una mezcla de la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-ona (18 miligramos, 0.075 milimoles) y TsOH (1.12

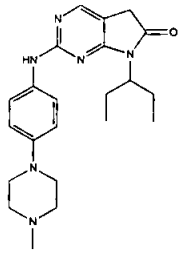
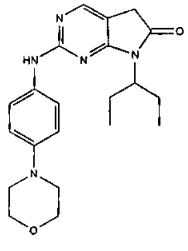
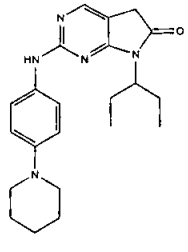
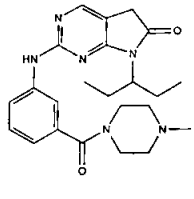
mililitros, 0.2 M en 1,4-dioxano) se le agregan 3-fluoro-4-(4-metil-piperazin)-anilina (23.5 miligramos, 0.1125 milimoles) y dimetil-formamida (0.25 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 140°C durante 30 minutos. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. Los orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 27 miligramos de la 7-(1-etil-propil)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona como un sólido color café.

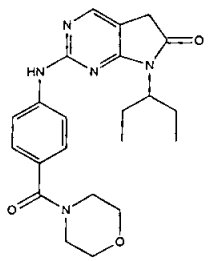
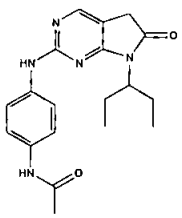
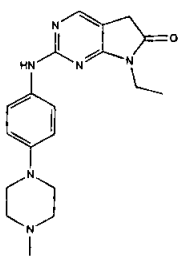
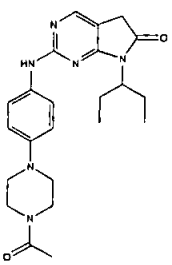
LCMS: 413 $(M+H)^+$.

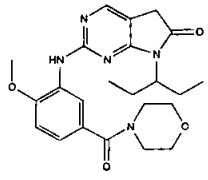
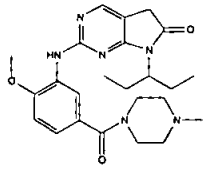
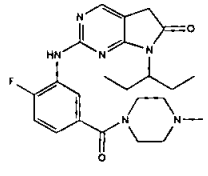
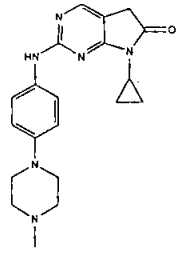
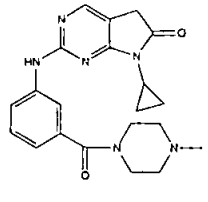
^1H RMN (DMSO, 400 MHz). δ9.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.79 (t, 6H).

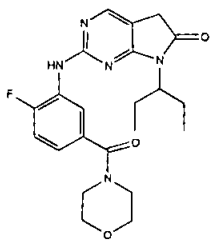
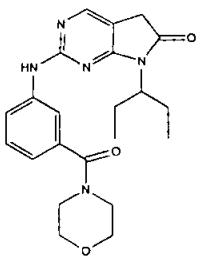
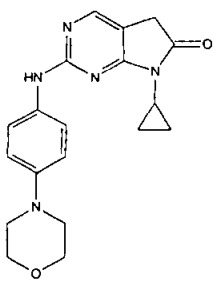
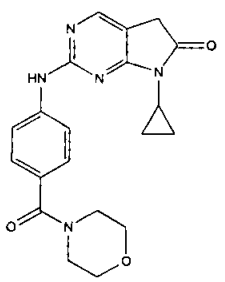
Ejemplos 138-199

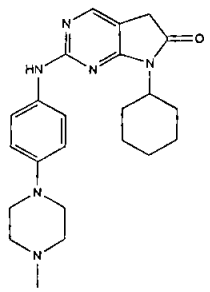
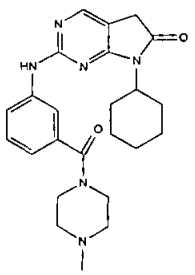
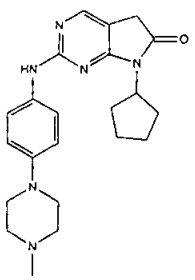
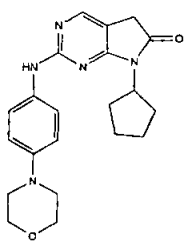
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 137, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

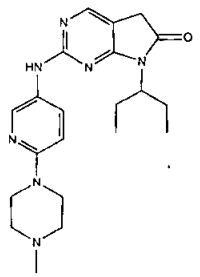
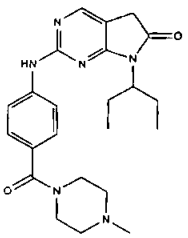
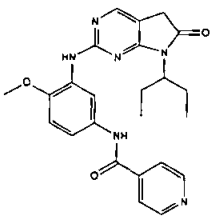
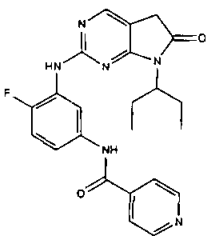
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
138		395
139		382
140		380
141		423

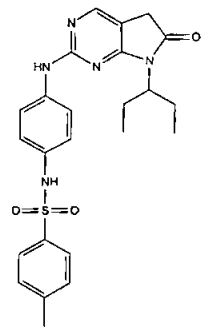
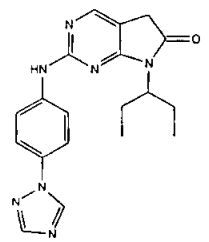
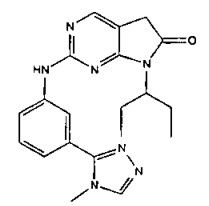
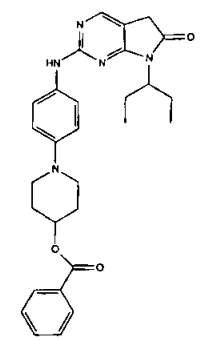
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
142		410
143		354
144		353
145		423

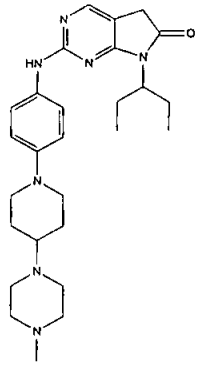
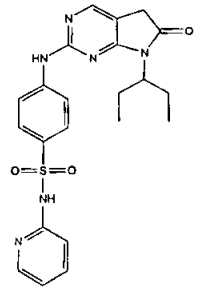
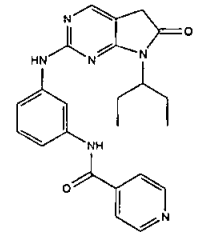
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
146		440
147		453
148		441
149		365
150		393

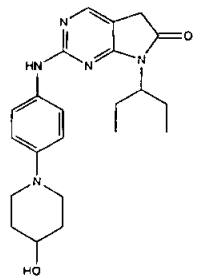
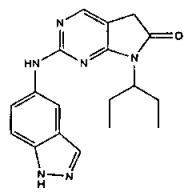
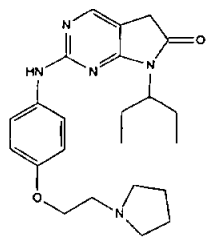
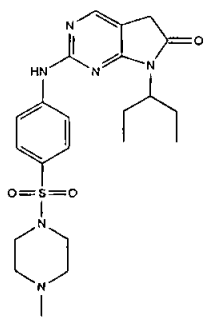
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
151		428
152		410
153		352
154		380

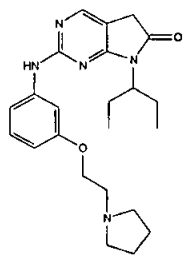
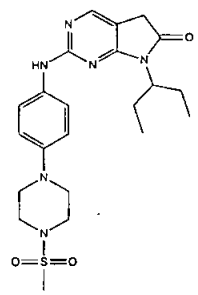
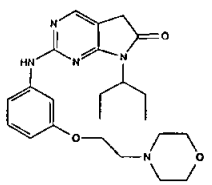
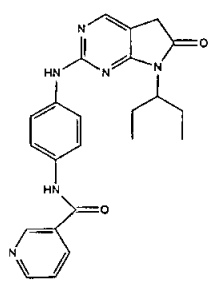
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
155		407
156		435
157		393
158		380

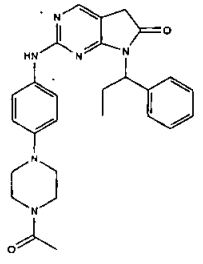
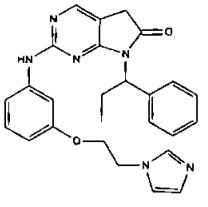
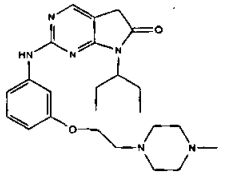
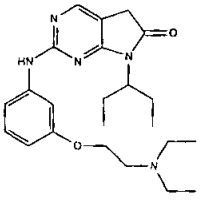
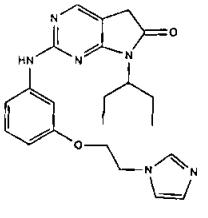
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
159		396
160		423
161		447
162		435

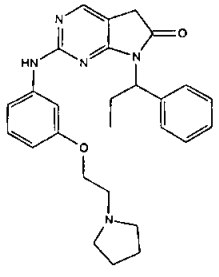
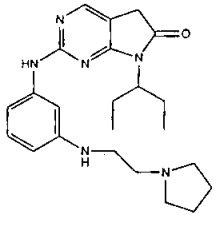
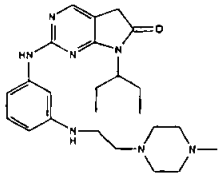
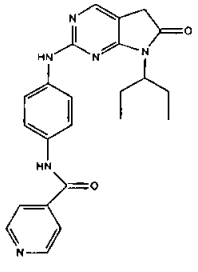
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
163		466
164		364
165		378
166		500

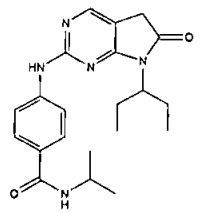
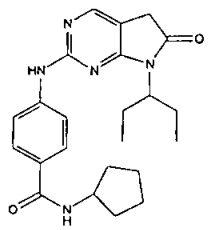
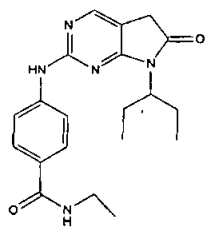
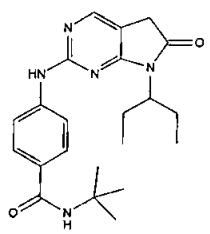
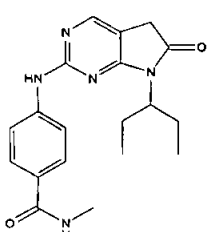
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
167		478
168		382
169		417

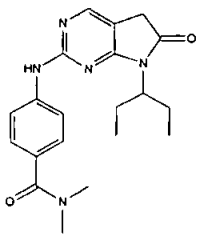
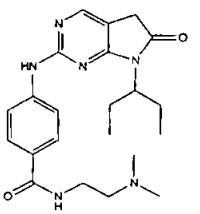
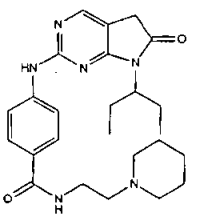
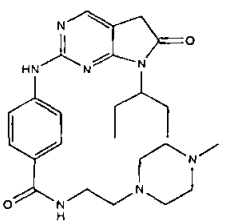
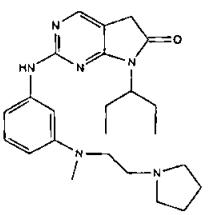
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
170		396
171		337
172		410
173		459

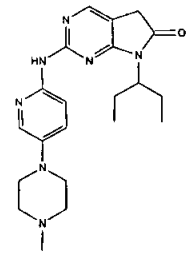
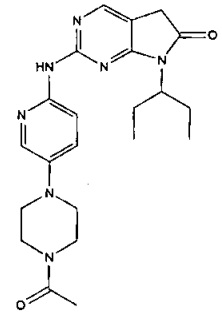
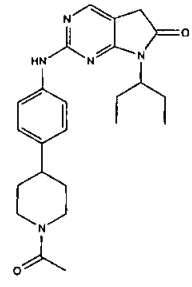
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
174		410
175		459
176		426
177		417

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
178		455
179		407
180		439
181		412
182		407

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
183		458
184		409
185		438
186		417

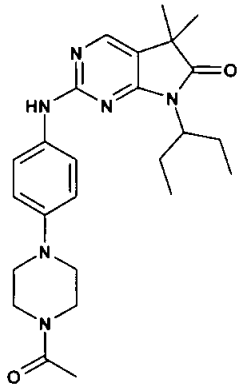
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
187		382
188		408
189		368
190		396
191		354

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
192		368
193		436
194		451
195		466
196		423

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
197		396
198		424
199		422

Ejemplo 200

2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



A una solución de la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,7-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-ona (40 miligramos, 0.17 milimoles) en tetrahidro-furano (1.5 mililitros) se le agrega NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 20 miligramos, 0.42 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, y luego se enfría a 0°C. Después de la adición de yodo-metano (0.023 mililitros, 0.37 milimoles) a 0°C, la mezcla se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se apaga con una solución acuosa de cloruro de amonio, y se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos se lavan con una solución acuosa de carbonato de sodio y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporan al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc/Hexano 1:10) para dar 20 miligramos de la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ8.11 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.82 (t, 6H).

A una solución de la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (20 miligramos, 0.075 milimoles) en 1,4-dioxano (1 mililitro) y dimetil-formamida (0.2 mililitros), se le

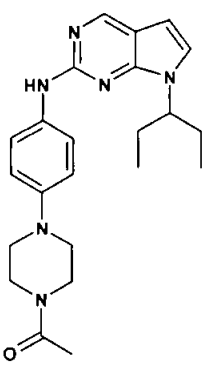
agregan 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (24.5 miligramos, 0.11 milimoles) y ácido p-toluen-sulfónico (17 miligramos, 0.089 milimoles). La mezcla de reacción se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 140°C durante 30 minutos. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con una solución de NaOH 1N. Los orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación para dar 30 miligramos de la 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona como un sólido amarillo pálido.

LCMS: 451 $(M+H)^+$

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.91 (br s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.83 (t, 3H).

Ejemplo 201

1-(1-{4-[7-(1-Etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperidin-4-il)-etanona



A una mezcla de la 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (70.5 miligramos, 0.32 milimoles) y terbutóxido de sodio (38.4

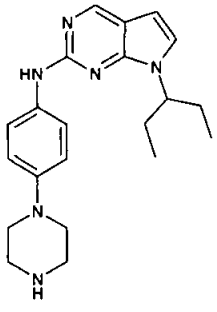
miligramos, 0.4 milimoles) en 1,4-dioxano (0.3 mililitros) se le agrega una solución de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (60 miligramos, 0.26 milimoles) en 1,4-dioxano (0.6 mililitros), $Pd_2(dba)_3$ (12.2 miligramos, 0.013 milimoles) y (±)-(1,1'-binaftalen-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (16.6 miligramos, 0.026 milimoles). La mezcla se desgasifica, y se calienta a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se filtra a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 84.9 miligramos de la 1-(1-{4-[7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperidin-4-il)-etanona como un sólido blanco pálido.

LCMS: 407.3 $(M+H)^+$

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz). δ8.59 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.25 (br s, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 0.82 (t, 6H).

Ejemplo 202

[7-(1-Etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina



A una mezcla del terbutil-éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (133 miligramos, 0.48 milimoles) y terbutóxido de sodio (57.6 miligramos, 0.6 milimoles) en 1,4-dioxano (0.5 mililitros), se le agrega una solución de 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (90 miligramos, 0.4 milimoles) en 1,4-dioxano (1.0 mililitros), $Pd_2(dba)_3$ (18.3 miligramos, 0.02 milimoles) y (±)-(1,1'-binaftalen-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (25 miligramos, 0.04 milimoles). La mezcla se desgasifica, y se calienta a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc : Hexano = 1 : 1) para dar 167 miligramos del terbutil-éster del ácido 4-{4-[7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo pálido.

LCMS: 465.5 $(M+H)^+$

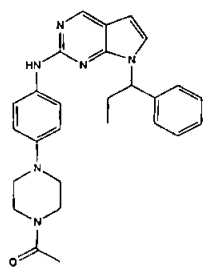
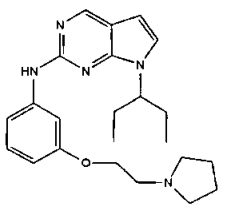
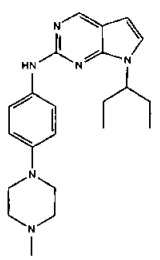
A una solución del terbutil-éster del ácido 4-{4-[7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-carboxílico (167 miligramos, 0.36 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros), se le agrega ácido trifluoro-acético (1 mililitros). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y se concentra al vacío. El residuo se diluye con dicloro-metano, se lava con una solución de $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación mediante HPLC de preparación proporcionó 130 miligramos de la [7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina

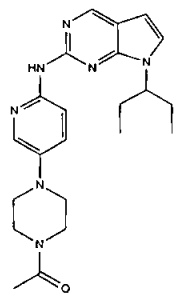
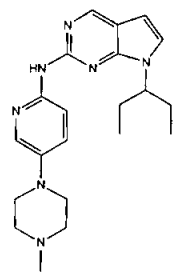
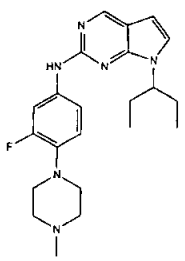
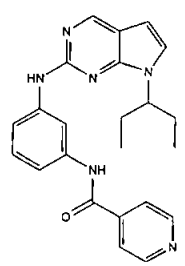
como un sólido amarillento.

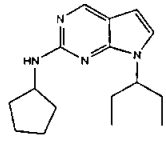
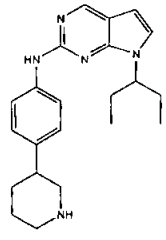
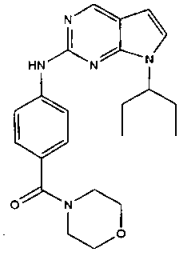
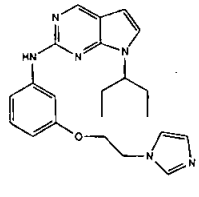
LCMS: 365.2 $(M+H)^+$

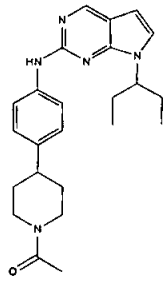
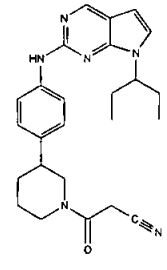
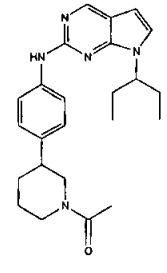
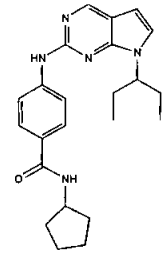
Ejemplos 203 - 262

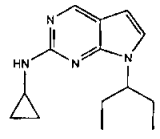
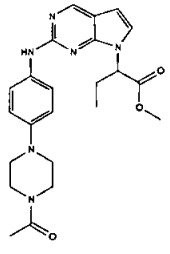
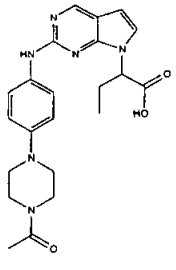
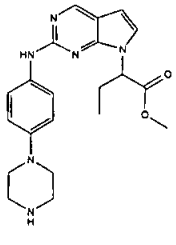
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los Ejemplos 201 y 202, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

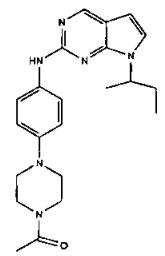
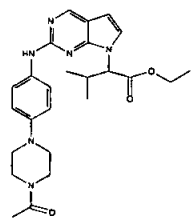
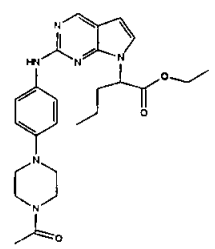
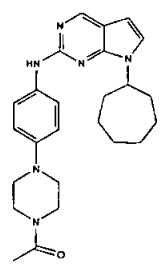
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
203		455.2
204		394
205		395

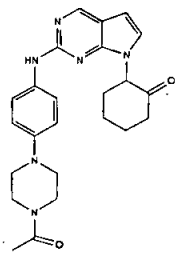
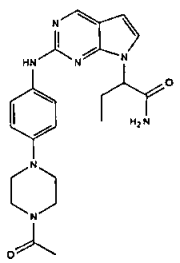
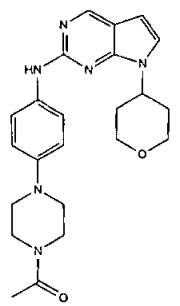
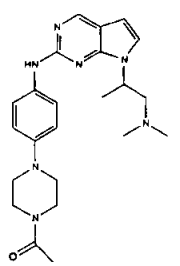
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
206		408
207		380
208		397
209		417

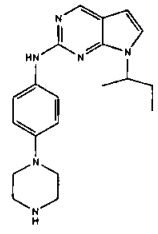
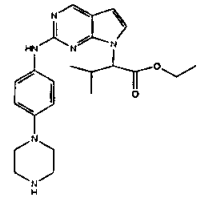
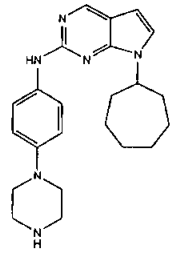
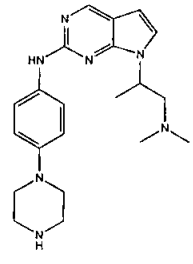
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
210		273
211		364
212		394
213		391

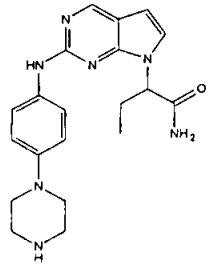
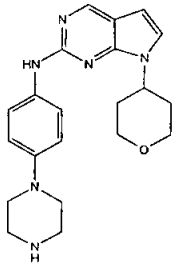
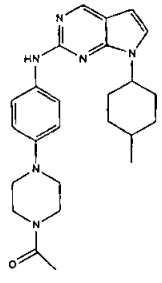
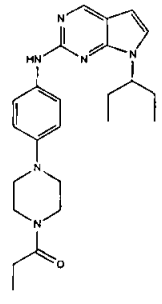
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
214		406
215		431
216		406
217		392

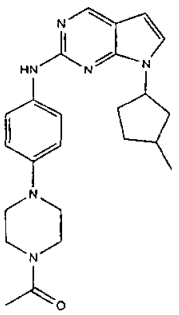
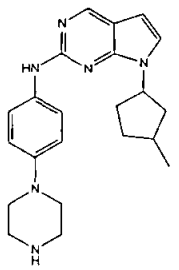
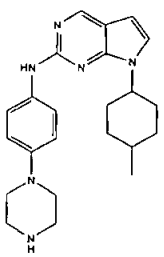
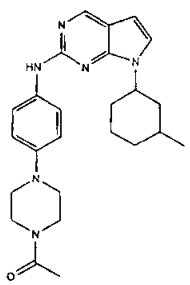
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
218		245
219		437.4
220		423.4
221		395.3

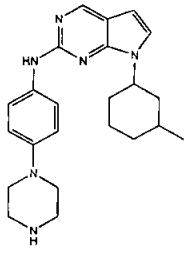
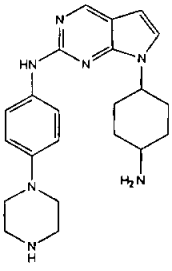
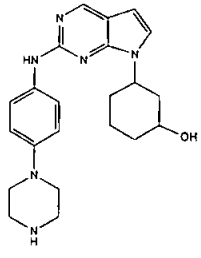
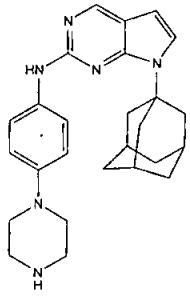
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
222		393.2
223		465.3
224		465.4
225		433.3

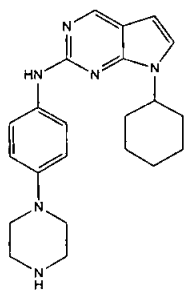
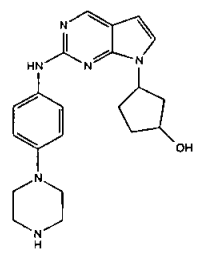
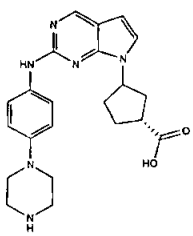
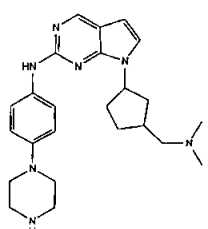
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
226		433.2
227		422.4
228		421.4
229		422.4

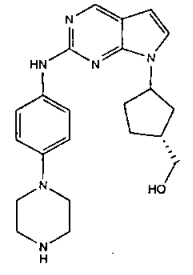
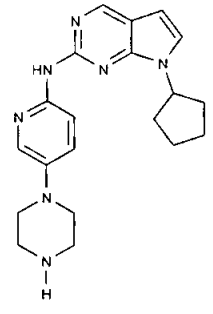
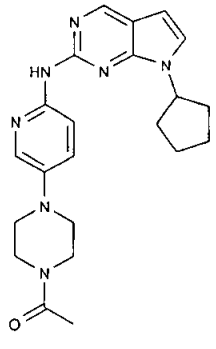
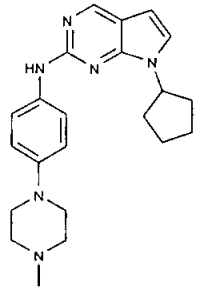
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
230		351.2
231		423.2
232		391.2
233		380.3

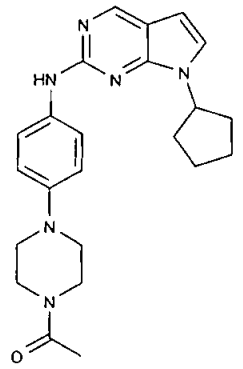
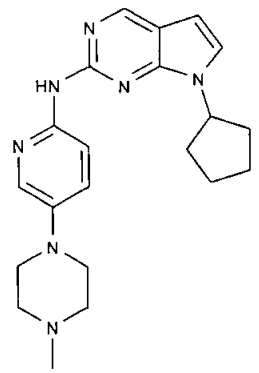
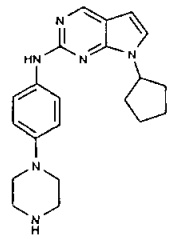
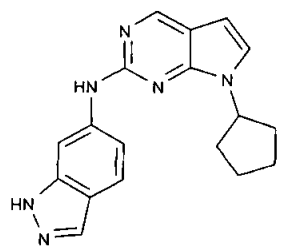
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
234		380.3
235		379.2
236		433.3
237		421.3

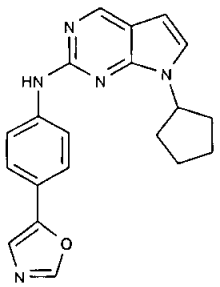
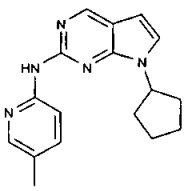
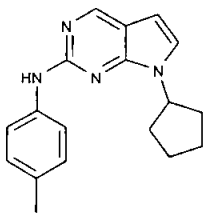
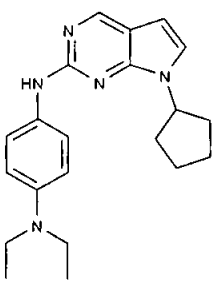
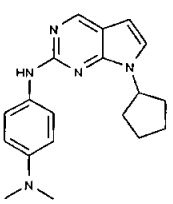
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
238		419.4
239		377.4
240		391.3
241		433.4

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
242		391.3
243		392.3
244		393.3
245		429.2

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
246		377.2
247		379.3
248		407.3
249		420.5

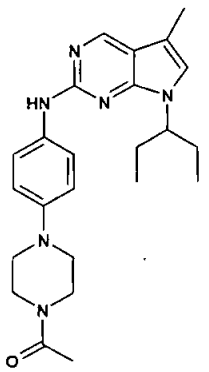
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
250		393.2
251		364
252		406
253		377

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
254		405
255		378
256		363.23
257		319.16

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
258		346.17
259		294.17
260		203.17
261		350.23
262		322.20

Ejemplo 263

1-(4-{4-[7-(1-Etil-propil)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona



A una solución de 3-pentanona (1 gramo, 11.6 milimoles) en 1,2-dicloro-etano anhidro (45 mililitros) se le agrega alil-amina (0.872 mililitros, 11.6 milimoles), seguida por $NaBH(OAc)_3$ (3.44 gramos, 16.3 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con NaOH 1N y se extrae con dicloro-metano. El extracto se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío para dar 1.27 gramos de la alil-(1-etil-propil)-amina. El producto crudo se utiliza como está.

A una solución de la alil-(1-etil-propil)-amina (1.27 gramos, 10 milimoles) se le agregan isopropanol anhidro (50 mililitros) y 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (3.0 gramos, 5 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (2.61 mililitros, 15 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante la noche y se concentra al vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna (SiO_2, EtOAC/hexano, 1:5) para dar 2.76 gramos de la alil-(5-bromo-2-cloro-

pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina.

LCMS: 320.0 $(M+H)^+$

A una solución de la alil-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (2.76 gramos, 8.7 milimoles) en dimetil-formamida anhidra (15 mililitros), se le agregan $Pd(OAc)_2$ (156 miligramos, 0.69 milimoles) y PPh_3 (182 miligramos, 0.69 milimoles) y trietil-amina (2.4 mililitros, 17.3 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, EtOAC/hexano, 1:2) da 0.95 gramos de la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina.

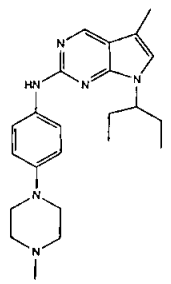
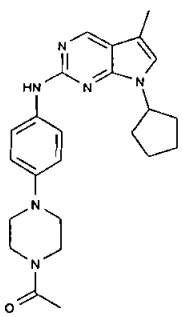
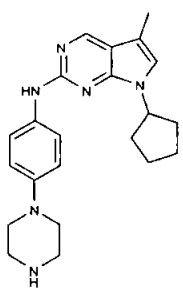
LCMS: 238.2 $(M+H)^+$

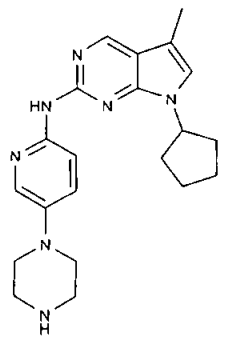
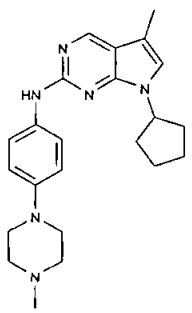
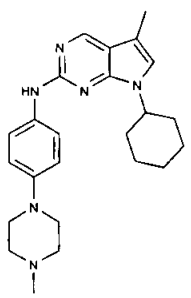
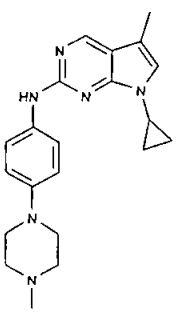
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 65, utilizando la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina como material de partida, se obtiene la 1-(4-{4-[7-(1-etil-propil)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona.

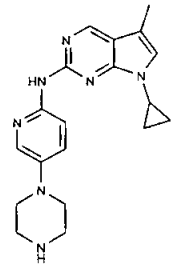
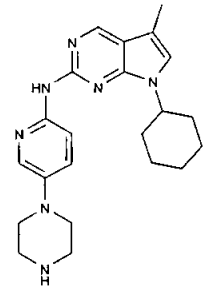
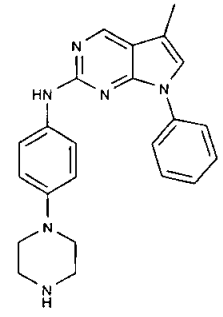
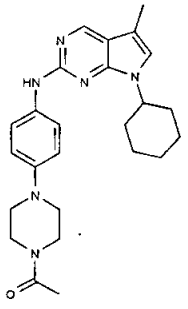
LCMS: 421.2 $(M+H)^+$

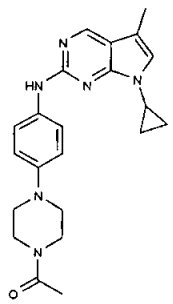
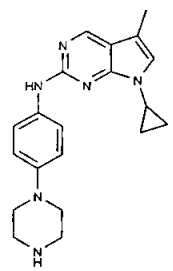
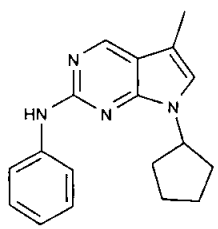
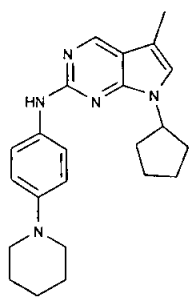
Ejemplos 264 - 319

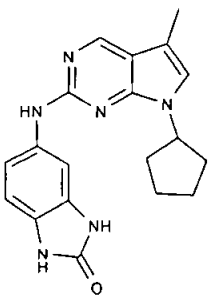
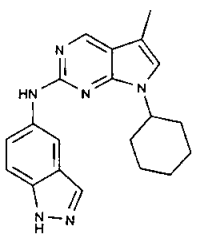
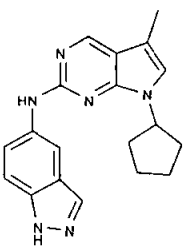
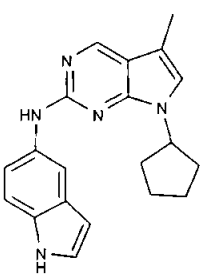
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 115, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

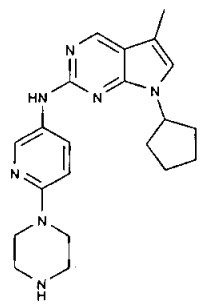
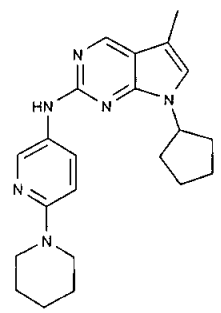
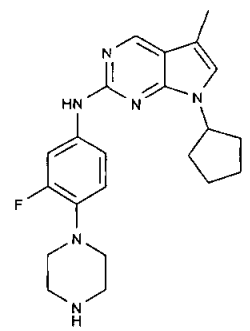
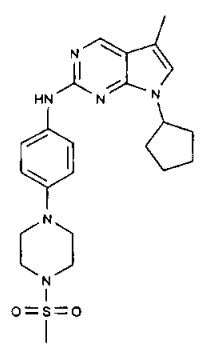
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
264		393.3
265		419.26
266		377.24

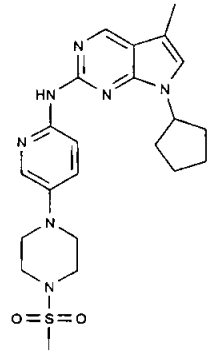
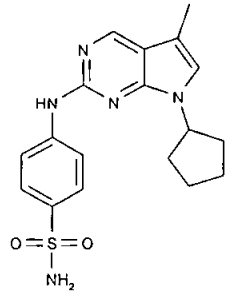
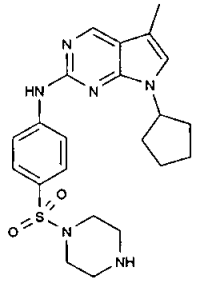
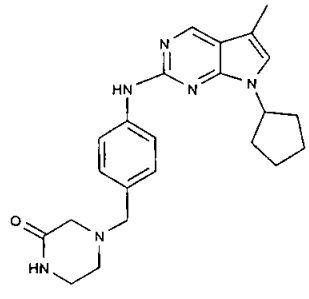
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
267		377.24
268		391.26
269		405.28
270		363.23

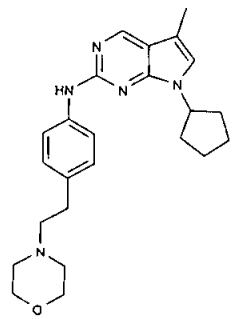
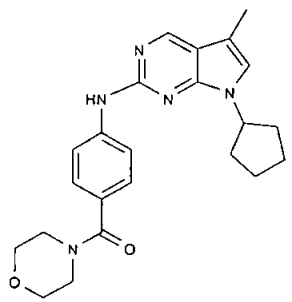
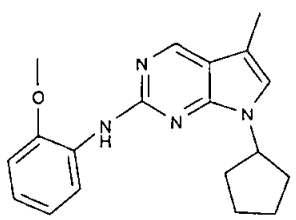
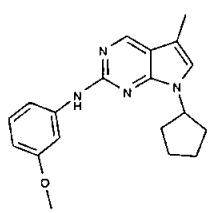
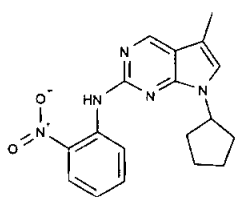
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
271		350.21
272		392.26
273		385
274		433.28

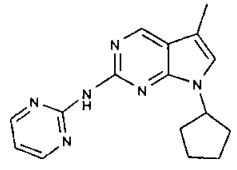
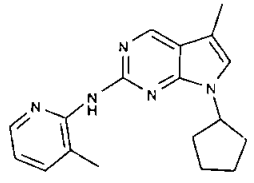
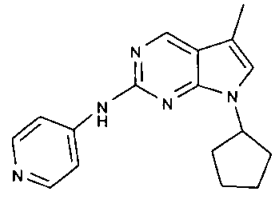
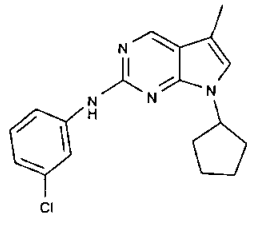
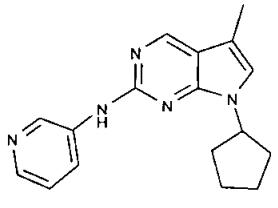
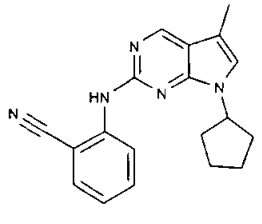
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
275		391.22
276		349.21
277		293.2
278		376.6

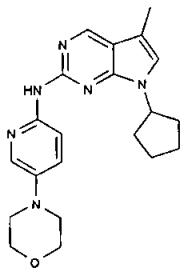
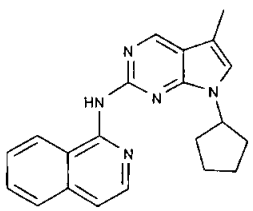
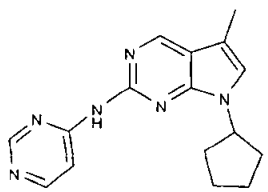
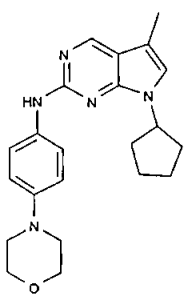
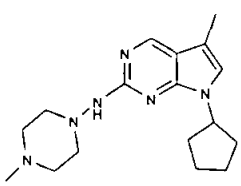
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
279		349.2
280		347.20
281		333.2
282		332.2

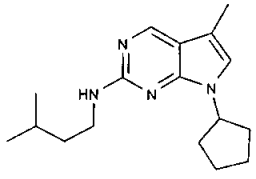
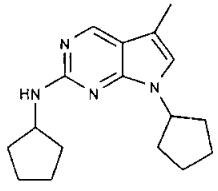
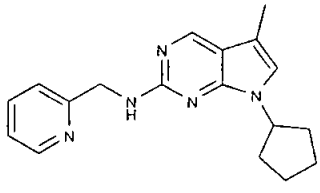
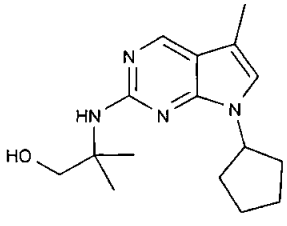
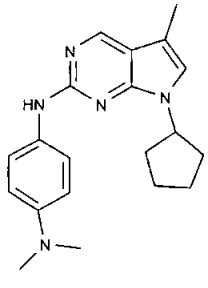
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
283		378.24
284		377.24
285		395
286		455.17

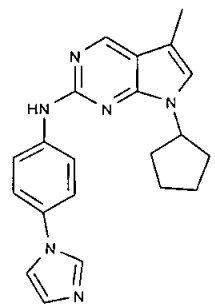
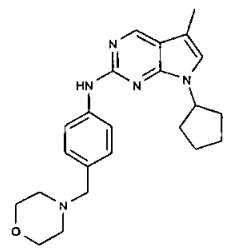
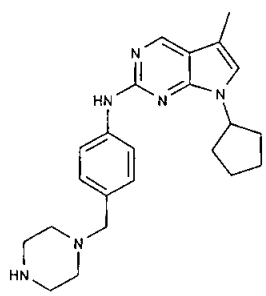
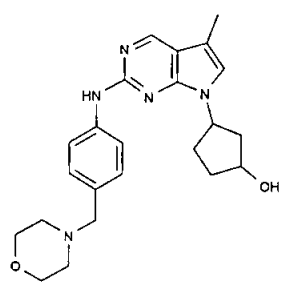
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
287		456.1
288		372.07
289		441.21
290		405.24

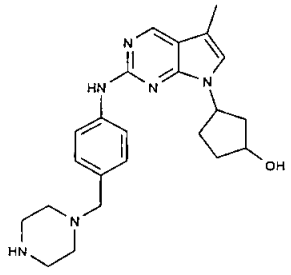
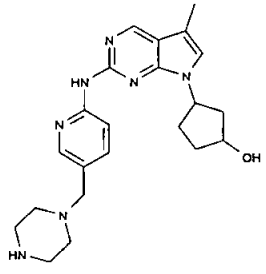
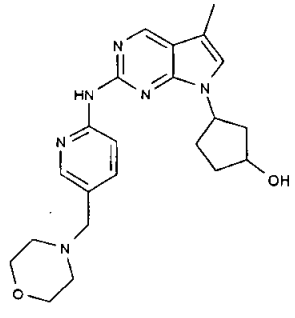
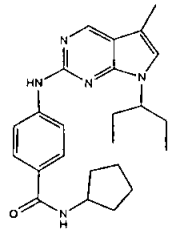
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
291		406.26
292		406.22
293		323.2
294		323.2
295		338.1

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
296		295.2
297		308.2
298		294.2
299		327.1
300		294.2
301		318.2

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
302		379.22
303		344.2
304		295.2
305		378.2
306		315.2

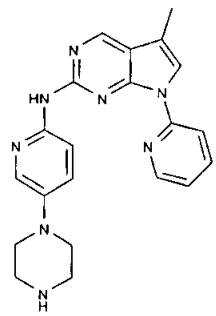
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
307		288.28
308		286.31
309		308.03
310		364.2
311		336.2

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
312		359.2
313		392.25
314		391.26
315		408.24

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
316		407.26
317		408.25
318		409.23
319		406.3

Ejemplo 320

(5-Metil-7-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d].pirimidin-2-il)-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina



Una solución de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (5.0 gramos, 22 milimoles), alil-amina (1.98 mililitros, 26.4 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (5.6 mililitros, 33.0 milimoles) se agita en etanol (100 mililitros) a 50 °C durante la noche. El solvente se remueve al vacío y el residuo se divide entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora, para proporcionar la alil-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-amina como un sólido cristalino blanco (89 por ciento), el cual se utiliza sin mayor purificación.

Una mezcla de la alil-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-amina (1 gramo, 4 milimoles), acetato de paladio(II) (90 miligramos, 0.40 milimoles), trifenil-fosfina (211 miligramos, 0.80 milimoles) y trietil-amina (1.1 mililitros, 8.0 milimoles) en dimetil-formamida (10 mililitros), se calienta a 100°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se

seca (Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente de EtOAC:Heptanos, 0:0 a 1:1) sobre gel de sílice para proporcionar la 2-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina como un sólido blanco (40 por ciento).

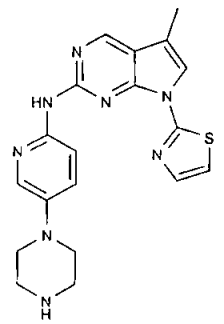
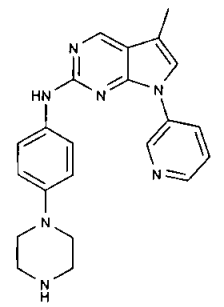
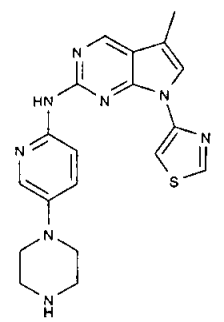
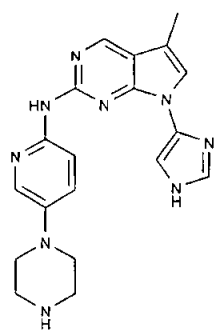
Una mezcla de la 2-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (80 miligramos, 0.48 milimoles), 2-bromo-piridina (113 miligramos, 0.72 milimoles), yoduro de cobre(I) (9.1 miligramos, 0.48 milimoles), K_3PO_4 (2.02 gramos, 23.84 milimoles), y trans-1,2-diamino-ciclohexano (5.44 miligramos, 0.48 milimoles) en 1,4-dioxano (7 mililitros) se agita a 90°C durante 1.5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (elución en gradiente de acetato de etilo:heptanos, 0:1 a 1:4) sobre gel de sílice, para proporcionar la 2-cloro-5-metil-7-piridin-2-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina como un sólido blanco (55 por ciento).

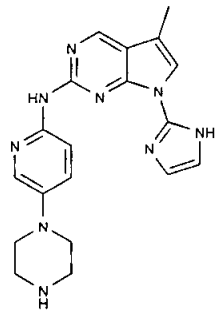
Una mezcla de la 2-cloro-5-metil-7-piridin-2-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (15 miligramos, 0.06 milimoles), terbutil-éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (20.5 miligramos, 0.075 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (2.8 miligramos, 0.0031 milimoles), (±)-(1,1'-binaftalen-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (3.82 miligramos, 0.0061 milimoles), terbutóxido de sodio (8.84 miligramos, 0.092 milimoles), y 1,4-dioxano (4 mililitros) bajo nitrógeno, se calienta en un aparato de

tubo sellado a 100°C durante 2.5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evapora. El producto crudo se disuelve en dicloro-metano (2 mililitros) y ácido trifluoro-acético (se agregan 0.5 mililitros). La solución se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evapora. El producto crudo se purifica mediante HPLC para proporcionar la (5-metil-7-piridin-2-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina como un sólido amarillo pálido (27 por ciento, dos pasos). 1 hora RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) 8.80-8.81 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.0-8.11(m, 1H), 8.0 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.04-3.06 (m, 4H), (2.86-2.89 (m, 4H), 2.32 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 387.09 $[M+H]^+$.

Ejemplos 321 – 325

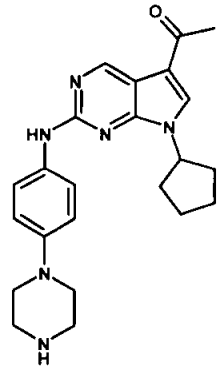
Mediante la repetición del procedimiento descrito en el Ejemplo 320, utilizando la 2-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos.

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
321		393.16
322		386.11
323		393.03
324		376.04

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
325		366

Ejemplo 326

1-[7-ciclopentil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-5-il]-etanona



La 2-cloro-7-(ciclopentil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se prepara a partir de ciclopentil-amina y 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina utilizando un método similar a aquél para la preparación de la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, dado en el Ejemplo 1.

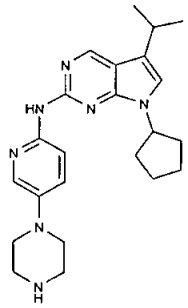
A una solución de cloruro de aluminio (400 miligramos, 2.99 milimoles) y cloruro de acetilo (711 microlitros, 10 milimoles) en

dicloro-metano (2 mililitros), se le agrega por goteo 2-cloro-7-(ciclopentil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (221 miligramos, 1.0 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros). Después de 20 minutos, se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado a un pH de 9 a 10, y la solución se extrae con dicloro-metano. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra para obtener la 1-(2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-etanona (255 miligramos, 97 por ciento) como un sólido amorfo grisáceo (97 por ciento). ^{1}H-RMN y LCMS.

La 1-[7-ciclopentil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-5-il]-etanona se prepara a partir de la 1-(2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-etanona y el terbutil-éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico, utilizando un método similar a aquél para la preparación del Ejemplo 202. [M+H$^+$] 405.2.

Ejemplo 327

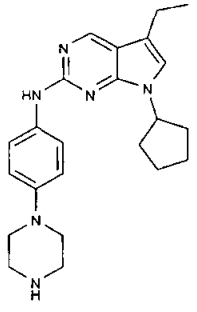
(7-Ciclopentil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina



La 2-cloro-7-ciclopentil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se prepara a partir de la 2-cloro-7-(ciclopentil)-7H-pirrolo[2,3-d]-

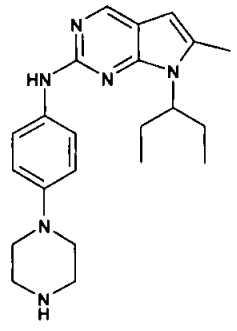
pirimidina y 2-cloro-propano, utilizando un método similar a aquél para la preparación de la 1-(2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-5-il)-etanona dado en el Ejemplo 325.

La (7-ciclopentil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina se prepara a partir de la 2-cloro-7-ciclopentil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y el terbutil-éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico, utilizando un método similar a aquél para la preparación del Ejemplo 202. [MH+] 406.21

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
328		391.26

Ejemplo 329

[7-(1-Etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina



A un frasco para microondas se le agregan una solución de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (0.5 gramos, 1.80 milimoles) en tolueno anhidro (10 mililitros), tributil-(1-propinil)-estaño (1.1 mililitros, 3.6 milimoles), y $Pd(PPh_3)_4$ (41.5 miligramos, 0.036 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 1 hora mediante el empleo de microondas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, EtOAC/hexano, 1:5) da 0.32 gramos de la (2-cloro-5-prop-1-inil-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina LCMS: 238.2 $(M+H)^+$

A un frasco para microondas se le agregan (2-cloro-5-prop-1-inil-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (0.22 gramos, 0.92 milimoles), dimetil-formamida anhidra (3 mililitros), y CuI (53 miligramos, 0.27 milimoles). La reacción se calienta a 160°C durante 1 hora mediante el empleo de microondas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, EtOAC/hexano, 1:4) da 43 miligramos de la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]-

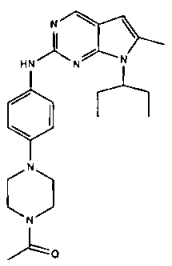
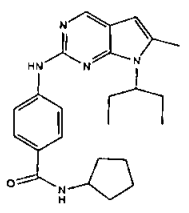
pirimidina. LCMS: 238.2 $(M+H)^+$

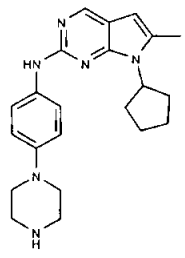
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 202, utilizando la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina como material de partida, se obtiene la [7-(1-etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina.

LCMS: 379.1 $(M+H)^+$

Ejemplos 330 - 332

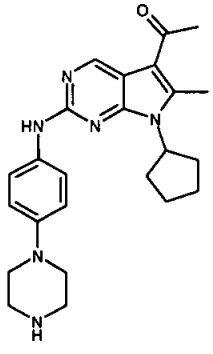
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 329, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
330		421.4
331		406.3

332		377.1

Ejemplo 333

1-[7-Ciclopentil-6-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-etanona



La 2-cloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se prepara a partir de la ciclopentil-amina y la 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina, utilizando un método similar a aquél para la preparación de la 2-cloro-7-(1-etil-propil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina dado en el Ejemplo 328.

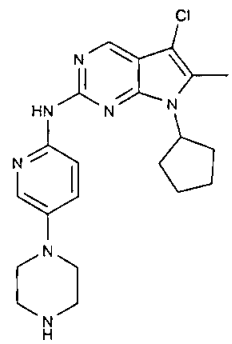
La 1-(2-cloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-etanona se prepara a partir de la 2-cloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y cloruro de acetilo utilizando un método similar a aquél para la preparación de la 1-(2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-etanona dado en el Ejemplo 325.

La 1-[7-ciclopentil-6-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7H-

pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-5-il]-etanona se prepara a partir de la 1-(2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-etanona y el terbutil-éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico utilizando un método similar a aquél dado durante la preparación del Ejemplo 202. (MH+) 419.2

Ejemplo 334

(5-cloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina



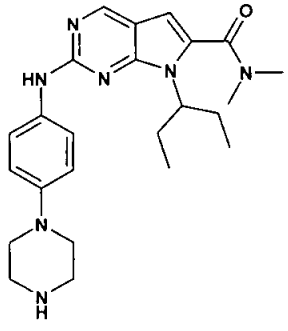
A una solución de la 2-cloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (164 miligramos, 0.70 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros) se le agrega N-cloro-succinimida (0.4M en dicloro-metano, 1.1 equivalentes) durante 1 hora. La mezcla de reacción se deja agitándose durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con dicloro-metano y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por salmuera. La fase orgánica se concentra y el producto crudo se purifica mediante cromatografía en fase normal (SiO_2, EtOAc/heptano), para obtener la 2,5-dicloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (158 miligramos, 84 por ciento).

La (5-cloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-

(4-piperazin-1-il-fenil)-amina se prepara a partir de la 2,5-dicloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y el terbutil-éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico, utilizando un método similar a aquél para la preparación del Ejemplo 202. (MH+) 412.2

Ejemplo 335

Dimetil-amida del ácido 7-(1-etil-propil)-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



A una mezcla de la (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (420 miligramos, 1.5 milimoles) y dietil-acetal de propargil-aldehído (0.32 mililitros, 2.25 milimoles) en dimetil-formamida (6 mililitros), se le agregan $PdCl_2(PPh_3)_2$ (105 miligramos, 0.15 milimoles) y CuI (28 miligramos, 0.15 milimoles), seguidos por Et_3N (0.42 mililitros, 3 milimoles). La mezcla se desgasifica, y se calienta a 55°C durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/heptano, 5:95 a 40:60), para dar 182 miligramos de la [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-

prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina como un aceite color café claro.

LCMS: 326 $(M+H)^+$

A una solución de la [2-cloro-5-(3,3-dietoxi-prop-1-inil)-pirimidin-4-il]-(1-etil-propil)-amina (326 miligramos, 1 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se le agrega fluoruro de tetra-n-butil-amonio 1N en tetrahidrofurano (5 mililitros, 5 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentra al vacío y se purifica mediante columna BIOTAGE (EtOAc/heptano, 5:5 a 40:60), para dar 307 miligramos de la 2-cloro-6-dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como un aceite amarillo claro.

LCMS: 326 $(M+H)^+$.

A una solución de la 2-cloro-6-dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (67 miligramos, 0.2 milimoles) en 1,4-dioxano (0.7 mililitros) se le agrega HCl concentrado (0.2 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, luego se neutraliza con una solución acuosa de NaOH 2N y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío, para dar 54 miligramos del 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído como un sólido amarillo. El producto crudo se utiliza como está.

LCMS: 252 $(M+H)^+$.

A una mezcla del 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-

pirimidin-6-carbaldehído (283 miligramos, 1.11 milimoles) en dimetil-formamida (3 mililitros) se le agrega oxona (820 miligramos, 1.33 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y se apaga con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 20 por ciento. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se acidifica con una solución acuosa de HCl 1N (pH = 5). La mezcla se extrae con dicloro-metano, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío. El sólido se filtra, se lava con acetonitrilo, y se seca al vacío, para dar 130 miligramos del ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido color café pálido.

LCMS: 268 $(M+H)^+$.

A una solución del ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico (80 miligramos, 0.30 milimoles), BOP (159 miligramos, 0.36 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (0.078 mililitros, 0.45 milimoles) en dimetil-formamida (3 mililitros), se le agregan 0.164 mililitros de una solución de dimetil-amina 2N en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se apaga con una solución acuosa de NaOH 1N, y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 5 por ciento en CH_2Cl_2) para dar 64 miligramos de la dimetil-amida del ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

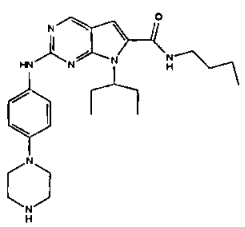
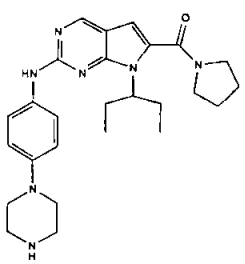
LCMS: 295.1 $(M+H)^+$.

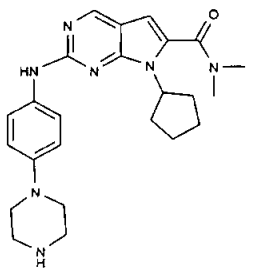
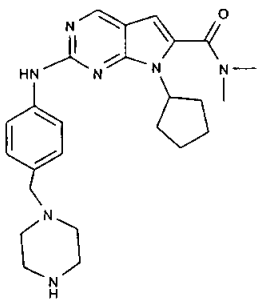
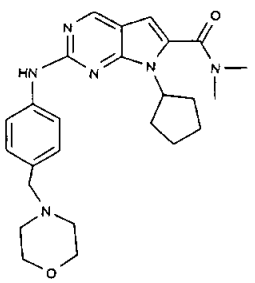
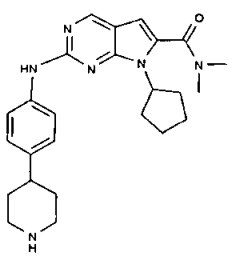
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 202, utilizando la dimetil-amida del ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como material de partida, se obtiene la dimetil-amida del ácido 7-(1-etil-propil)-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

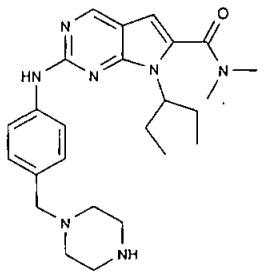
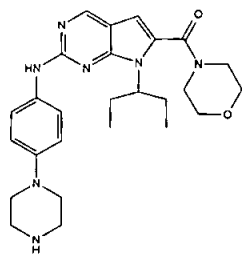
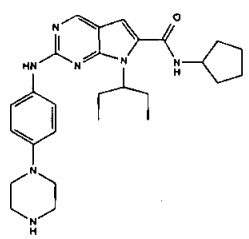
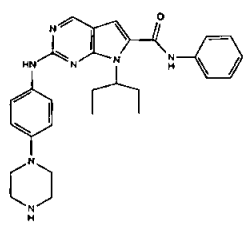
LCMS: 436.3 $(M+H)^+$.

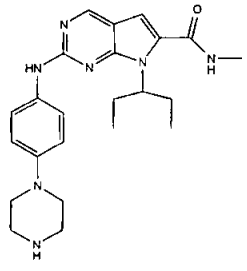
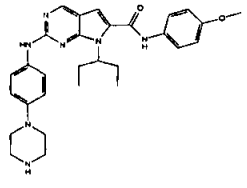
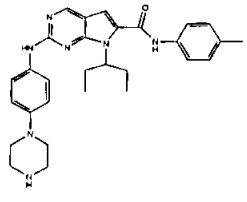
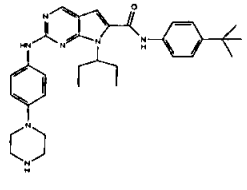
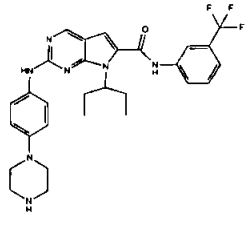
Ejemplos 336 – 359

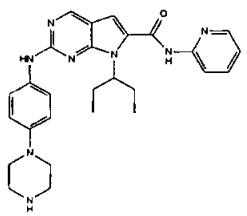
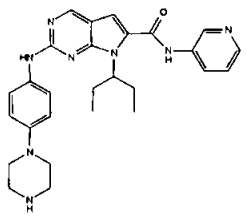
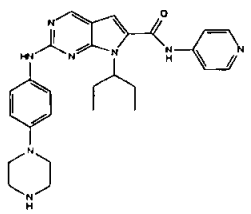
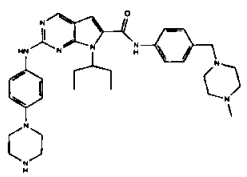
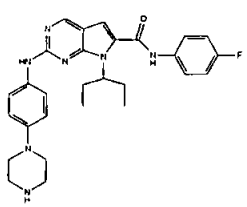
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 335, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

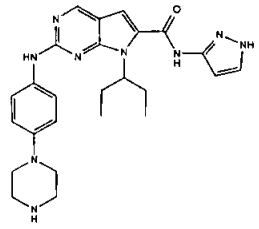
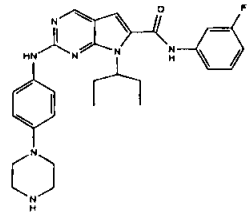
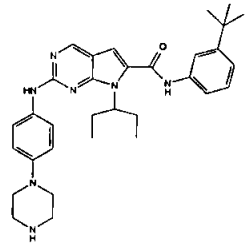
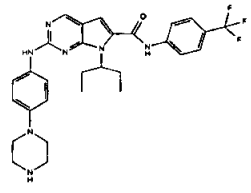
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
336		464.3
337		462.3

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
338		434.27
339		448.28
340		449.26
341		433.27

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
342		450.30
343		478.3
344		476.3
345		484.3

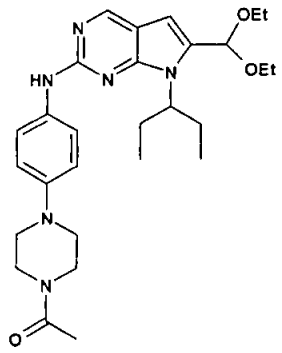
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
346		422.2
347		514.3
348		498.3
349		540.3
350		552.3

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
351		485.3
352		485.3
353		485.3
354		596.4
355		502.4

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
356		474.2
357		502.3
358		540.3
359		552.3

Ejemplo 360

1-(4-{4-[6-Dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona

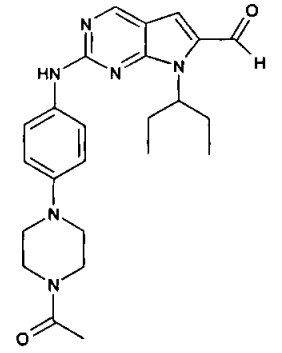


Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 201, utilizando la 2-cloro-6-dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como material de partida, se obtiene la 1-(4-{4-[6-dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona.

LCMS: 509 $(M+H)^+$

Ejemplo 361

2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído



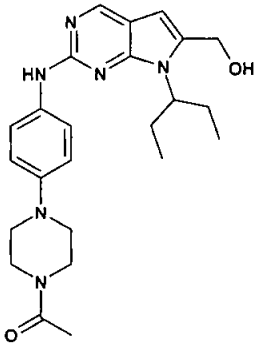
A una solución de la 1-(4-{4-[6-dietoxi-metil-7-(1-etil-propil)-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona (0.178 gramos, 0.35 milimoles) en 1,4-dioxano (2.8 mililitros) se le agregan 0.8 mililitros of HCl concentrado, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se neutraliza con una solución acuosa de NaOH 1N y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran bajo presión reducida para dar 160 miligramos del 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-carbaldehído como un sólido amarillo.

LCMS: 435 $(M+H)^+$.

Ejemplo 362

1-(4-{4-[7-(1-Etil-propil)-6-hidroxi-metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona



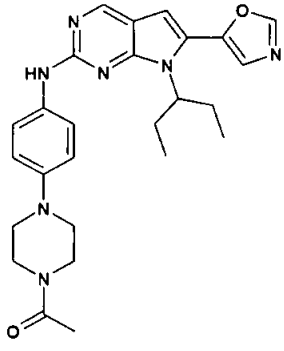
A una solución del 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-carbaldehído (20 miligramos, 0.046 milimoles) en MeOH (1 mililitro), se le agrega $NaBH_4$ (3.5 miligramos, 0.092 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y se concentra al vacío. El residuo se purifica

mediante HPLC de preparación, para dar 15 miligramos de la 1-(4-{4-[7-(1-etil-propil)-6-hidroxi-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona.

LCMS: 437.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 363

1-(4-{4-[7-(1-Etil-propil)-6-oxazol-5-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona

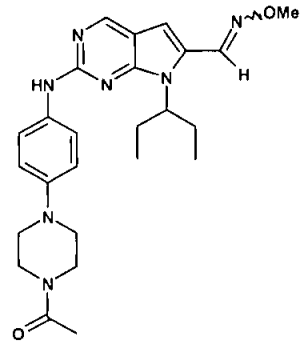


A una solución del 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-carbaldehído (30 miligramos, 0.07 milimoles) en MeOH (1 mililitros), se le agregan isocianuro de p-toluen-sulfonilo (16 miligramos, 0.08 milimoles) y K_2CO_3 (29 miligramos, 0.21 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1.5 horas y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 21 miligramos de la 1-(4-{4-[7-(1-etil-propil)-6-oxazol-5-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona como un sólido color café pálido.

LCMS: 474.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 364

1-{4-[4-(7-(1-Etil-propil)-6-{1-metoxi-imino-etil}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona

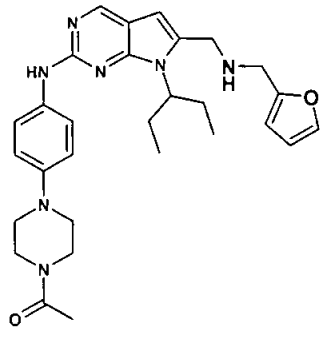


Una mezcla de 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído (25 miligramos, 0.057 milimoles), clorhidrato de metoxilamina (20 miligramos, 0.22 milimoles) y HCl 6N (0.03 mililitros) en EtOH (1 mililitro), se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se apaga con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 12 miligramos de la 1-{4-[4-(7-(1-etil-propil)-6-{1-metoxi-imino-etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona como un sólido amarillo brillante.

LCMS: 464 $(M+H)^+$.

Ejemplo 365

1-{4-[4-(7-(1-Etil-propil)-6-{[(furan-2-il-metil)-amino]-metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona

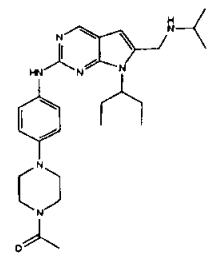
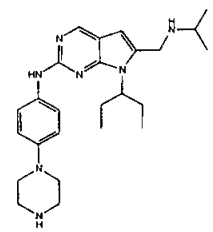
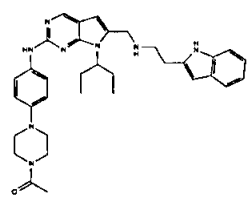
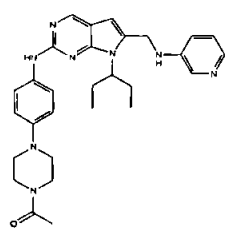


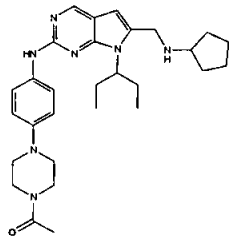
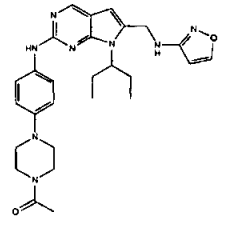
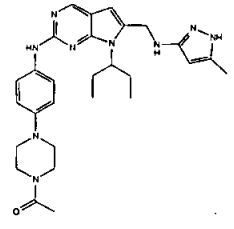
A una solución del 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído (30 miligramos, 0.07 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitros), se le agregan furfuril-amina (0.03 mililitros, 0.35 milimoles), $NaBH(OAc)_3$ (45 miligramos, 0.21 milimoles), y ácido acético (1 mililitros). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 20 miligramos de la 1-{4-[4-(7-(1-etil-propil)-6-{[(furan-2-il-metil)-amino]-metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona como un sólido amarillo pálido.

LCMS: 516.3 $(M+H)^+$.

Ejemplos 366 - 372

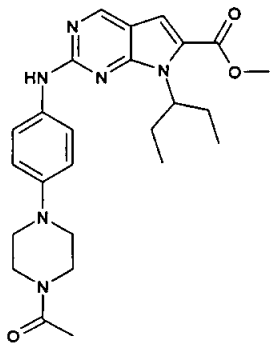
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 365, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
366		478.6
367		436.4
368		579.4
369		513.3

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
370		504.3
371		503.3
372		516.6

Ejemplo 373

Metil-éster del ácido 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



A una solución del ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico (13 miligramos, 0.049 milimoles) en MeOH (0.5 mililitros) se le agrega (trimetil-silil)-diazometano (0.07 mililitros de 2.0 M en hexanos). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y se concentra al vacío para dar 13 miligramos del metil-éster del ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico. El producto crudo se utiliza como está.

LCMS: 282.2 $(M+H)^+$.

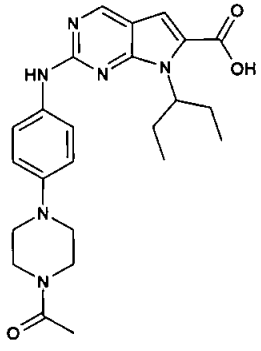
A una solución de la 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (12.1 miligramos, 0.055 milimoles) en 1,4-dioxano (0.5 mililitros) se le agregan una solución del metil-éster del ácido 2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (13 miligramos, 0.046 milimoles) en 1,4-dioxano (0.6 mililitros), $Pd_2(dba)_3$ (2.2 miligramos, 0.0023 milimoles), Xantphos (2.7 miligramos, 0.046 milimoles) y Cs_2CO_3 (22.5 miligramos, 0.069 milimoles). La mezcla se desgasifica, y se calienta a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se filtra a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante HPLC de

preparación, para dar 8.6 miligramos del metil-éster del ácido 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico como un sólido blanco pálido.

LCMS: 465.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 374

Ácido 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

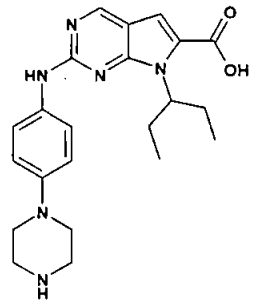


A una solución del metil-éster del ácido 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (19 miligramos, 0.041 milimoles) en MeOH (1.5 mililitros) se le agrega una solución acuosa de LiOH 2N (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se agita durante la noche y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 13.6 miligramos del ácido 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

LCMS: 451.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 375

Ácido 7-(1-etil-propil)-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico

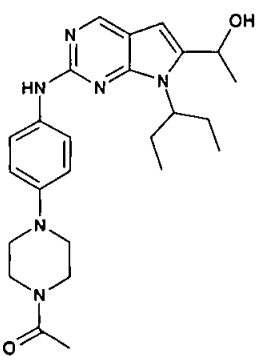


A una solución del metil-éster del ácido 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (16 miligramos, 0.034 milimoles) en tetrahidrofurano (1.5 mililitros), se le agrega una solución acuosa de LiOH 2N (1 mililitro). La mezcla de reacción se agita durante 36 horas y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 9.4 miligramos del ácido 7-(1-etil-propil)-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

LCMS: 409.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 376

1-(4-{4-[7-(1-Etil-propil)-6-(1-hidroxi-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona



A una mezcla de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (0.44 gramos, 1.58 milimoles), $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (0.11 gramos,

0.16 milimoles), y CuI (0.03 gramos, 0.16 milimoles) en dimetil-formamida (14 mililitros) se le agregan 3-butin-2-ol (0.19 mililitros, 2.37 milimoles) y trietil-amina (0.44 mililitros, 3.16 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 55°C durante 16 horas, se diluye con CH_2Cl_2, se filtra a través de un cojín de Celite, y se concentra al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc/Hexano, 1:3) da 0.23 gramos del 4-[2-cloro-4-(1-etil-propil-amino)-pirimidin-5-il]-but-3-in-2-ol como un aceite amarillento.

LCMS: 268 $(M+H)^+$.

A una solución del 4-[2-cloro-4-(1-etil-propil-amino)-pirimidin-5-il]-but-3-in-2-ol (0.23 gramos, 0.85 milimoles) en tetrahidrofurano (0.5 mililitros) se le agrega fluoruro de tetra-n-butil-amonio 1M (4.3 mililitros). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas, se diluye con agua, y se extrae con EtOAc. Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc/Hexano, 1:3) para proporcionar 0.12 gramos del 1-[2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-etanol.

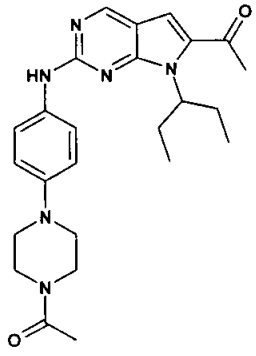
LCMS: 268 $(M+H)^+$.

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 65, utilizando el 1-[2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-il]-etanol como material de partida, se obtiene la 1-(4-{4-[7-(1-etil-propil)-6-(1-hidroxi-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona.

LCMS: 451.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 377

1-[2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-etanona



A una solución del 1-[2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-il]-etanol (61 miligramos, 0.2 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros) se le agrega peryodinano Dess-Martin (242 miligramos, 0.5 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, se apaga con NaS_2O_3 al 10 por ciento : solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1:1), y se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAc/Hexano, 1:3) para proporcionar 58 miligramos de la 1-[2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-etanona.

LCMS: 266 $(M+H)^+$.

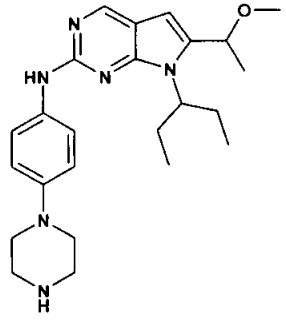
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 201, utilizando la 1-[2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-il]-etanona como material de partida, se obtiene la 1-

[2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-il]-etanona.

LCMS: 449.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 378

[7-(1-Etil-propil)-6-(1-metoxi-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina

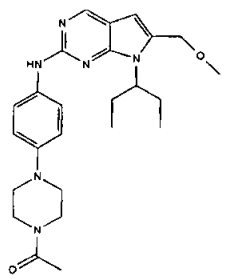
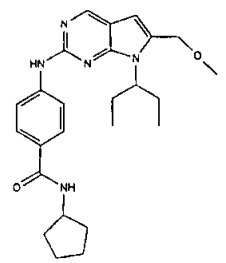
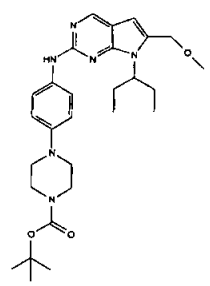


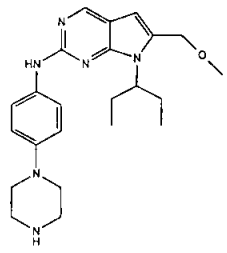
A una solución de la 1-(4-{4-[7-(1-etil-propil)-6-(1-hidroxi-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona (19 miligramos, 0.042 milimoles) en MeOH (1 mililitros) se le agrega HCl 4N en dioxano (1 mililitro). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. La mezcla se carga sobre una columna de extracción en fase sólida (Sorbente: ácido bencen-sulfónico), se lava con MeOH, se eluye con EtOAc:MeOH:Et_3N (1:1:0.05), y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 10 miligramos de la [7-(1-etil-propil)-6-(1-metoxi-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina.

LCMS: 423.4 $(M+H)^+$.

Ejemplos 379 - 382

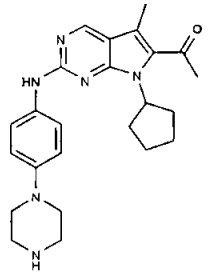
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 378, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
379		451.3
380		436.3
381		509.4

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
382		409.3

Ejemplo 383

(7-Ciclopentil-6-isopropenil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina



La (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclopentil-amina se prepara a partir de ciclopentil-amina y 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina utilizando un método similar a aquél para la preparación de la (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina dado en el Ejemplo 137.

A una solución de la (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclopentil-amina (1 gramo, 3.616 milimoles) se le agregan cloruro de litio (153.7 miligramos, 3.616 milimoles) y acetato de potasio (887.12 miligramos, 9.03 milimoles) en dimetil-formamida (50 mililitros). La

solución se desgasifica y rellena con N_2. Se agrega acetato de paladio(II) (40.6 miligramos, 0.18 milimoles), y la solución se desgasifica y se rellena con nitrógeno tres veces. Se agrega 3-pentin-2-ol (1.0 mililitros, 10.8 milimoles), y la solución de la reacción se calienta a 120°C durante 5 horas. El análisis de LC-MS indicó la ausencia de material de partida y la formación de un par de productos regio-isoméricos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de Celite, se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo (EtOAc) tres veces. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evapora y el material crudo se purifica utilizando cromatografía en gel de sílice (30 por ciento de acetato de etilo / 70 por ciento de hexanos, para dar el 1-(2-cloro-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-etanol como un polvo pálido (150 miligramos, 14.8 por ciento). $[M+H]^+$=280.07.

La 1-(2-cloro-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-etanona se prepara mediante oxidación con peryodinano Dess-Martin del 1-(2-cloro-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-etanol utilizando un procedimiento similar a aquél descrito para la 1-[2-cloro-7-(1-etil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-etanona en la síntesis del Ejemplo 376. $[M+H]^+$=278.03.

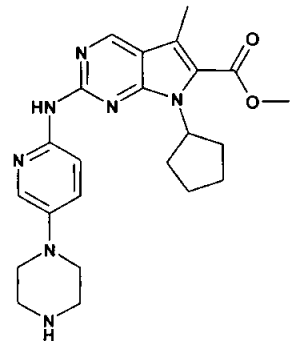
Una solución de la 1-(2-cloro-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-etanona (40 miligramos, 0.144 milimoles), 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (37.9 miligramos, 0.172 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (6.7 miligramos, 0.007 milimoles), (±)-(1,1'-

binaftalen-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (9.15 miligramos, 0.014 milimoles), y NaOtBu (20.7 miligramos, 0.216 milimoles) en 1,4-dioxano (4 mililitros), se desgasifica y se rellena con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega agua, y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evapora y el material crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para proporcionar la 1-{2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-etanona (16 miligramos, 24 por ciento). $[M+H]^+$=461.13.

A una solución de la 1-{2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-etanona (12 miligramos, 0.026 milimoles) en metanol (3 mililitros), se le agrega por goteo HCl (2 mililitros, 2M en dioxano). La solución se calienta a reflujo durante 2 horas. El solvente se evapora y el producto crudo se purifica sobre HPLC para dar una sal de ácido trifluoro-acético de la (7-Ciclopentil-6-isopropenil-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina como un sólido amarillo (7 miligramos, 42 por ciento). $[M+H]^+$=419.17.

Ejemplo 384

Metil-éster del ácido 7-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



Una solución de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-ciclopentil-amina (8 gramos, 28.93 milimoles), cloruro de litio (1.23 gramos, 28.9 milimoles), carbonato de potasio (10 gramos, 72 milimoles) y acetato de paladio (324.68 miligramos, 1.45 milimoles) en dimetil-formamida (300 mililitros), se desgasifica y se rellena con nitrógeno tres veces. Se agrega metil-2-butinoato (8.5 mililitros, 87 milimoles) y la solución de la reacción se calienta a 120°C durante 5 horas. La LC-MS indica la formación de dos regio-isómeros y ningún material de partida restante. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se filtra a través de Celite, se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evapora y el producto crudo se purifica utilizando cromatografía en gel de sílice (aproximadamente 20 por ciento de acetato de etilo / 80 por ciento de hexano), para dar el metil-éster del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico como un sólido amarillo (2.11 gramos, 25 por ciento). $[M+H]^+$=294.04.

Una mezcla del metil-éster del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-5-

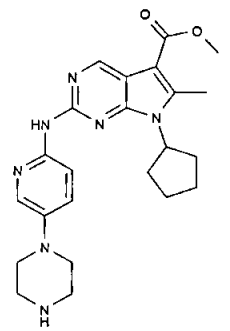
metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (110 miligramos, 0.374 milimoles), terbutil-éster del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (114.66 miligramos, 0.412 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (17.144 miligramos, 0.02 milimoles), Xantphos (21.67 miligramos, 0.037 milimoles), y carbonato de cesio (183 miligramos, 0.562 milimoles) en dioxano (5 mililitros), se desgasifica y se rellena con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 4 horas. Se agrega agua, y la solución se extrae con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evapora, y el producto crudo se disuelve en una pequeña cantidad de acetato de etilo. Se precipita un sólido blanco, y se filtra para dar el metil-éster del ácido 2-[5-(4-terbutoxi-carbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido blanco (35 miligramos, 17 por ciento) el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$=536.35.

A una solución del metil-éster del ácido 2-[5-(4-terbutoxi-carbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico (35 miligramos, 0.065 milimoles) en dicloro-metano (8 mililitros), se le agrega por goteo ácido trifluoro-acético (2 mililitros). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evapora, y el material crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar la sal de ácido trifluoro-acético del metil-éster del ácido 7-ciclopentil-5-

metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico como un sólido amarillo (32 miligramos, 74 por ciento). $[M+H]^+$=436.2458.

Ejemplo 385

Metil-éster del ácido 7-ciclopentil-6-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

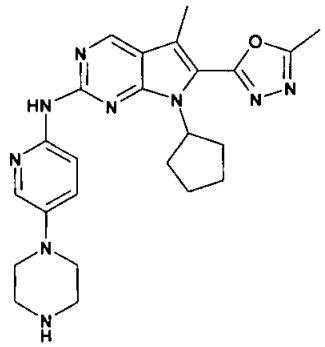


El metil-éster del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-6-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-5-carboxílico se prepara utilizando el procedimiento mostrado durante la preparación de su regio-isómero de metil-éster del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico dado en el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 384.

El metil-éster del ácido 7-ciclopentil-6-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico se prepara a partir del metil-éster del ácido 2-cloro-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico utilizando un procedimiento similar a aquél dado para la preparación del metil-éster del ácido 7-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico, Ejemplo 384. $[M+H]^+$=436.25.

Ejemplo 386

[7-Ciclopentil-5-metil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-7H-pirrolo-[2,3d]-pirimidin-2-il]-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina



A una suspensión del metil-éster del ácido 2-[5-(4-terbutoxi-carbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico (250 miligramos, 0.467 milimoles) (preparada como se describe en el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 384), en MeOH/H_2O/DCM (70 mililitros) se le agrega una solución de hidróxido de litio (39.2 miligramos, 0.93 milimoles) en agua (15 mililitros). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra al vacío. La solución resultante se acidifica a un pH de aproximadamente 3 utilizando una solución acuosa saturada de ácido cítrico. La solución se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar el ácido 2-[5-(4-terbutoxi-carbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico como un sólido amarillo (105 miligramos, 53 por ciento). $[M+H]^+$=522.3

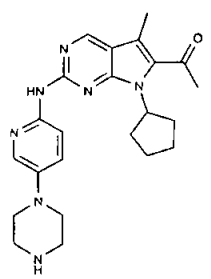
A una solución del ácido 2-[5-(4-terbutoxi-carbonil-piperazin-1-

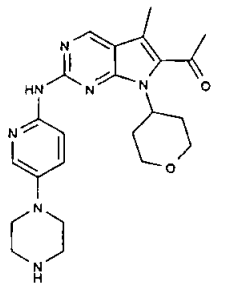
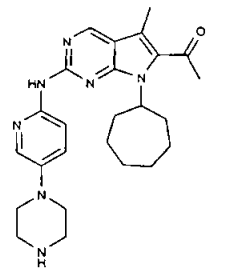
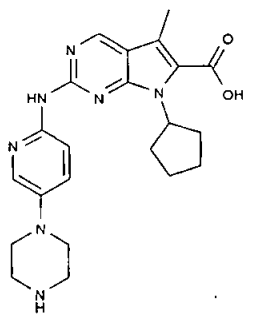
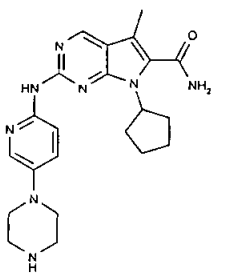
il)-piridin-2-il-amino]-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (120 miligramos, 0.23 milimoles), hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (130.9 miligramos, 0.345 milimoles) y HOAt (46.97 miligramos, 0.345 milimoles) en dimetil-formamida seca (15 mililitros), se le agrega una solución de hidrazida acética (34.09 miligramos, 0.46 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (121 microlitros, 0.693 milimoles) en dimetil-formamida seca (5 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evapora y el producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar el terbutil-éster del ácido 4-{6-[6-(N'-acetil-hydrazino-carbonil)-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il-amino]-piridin-3-il}-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo (120 miligramos, 75.4 por ciento). $[M+H]^+$=578.32.

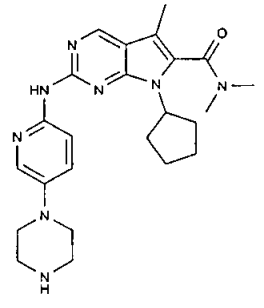
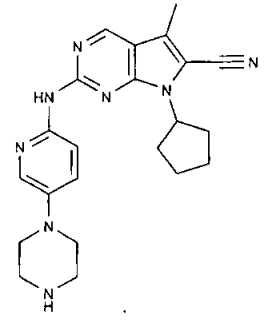
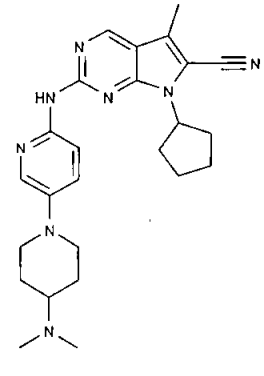
Una mezcla del terbutil-éster del ácido 4-{6-[6-(N'-acetil-hydrazino-carbonil)-7-ciclopentil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il-amino]-piridin-3-il}-piperazin-1-carboxílico (80 miligramos, 0.139 milimoles) y ácido polifosfórico (20 mililitros) se calienta a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua fría en un baño de agua helada y se neutraliza a un pH de aproximadamente 8 con una solución de hidróxido de sodio 6N. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se

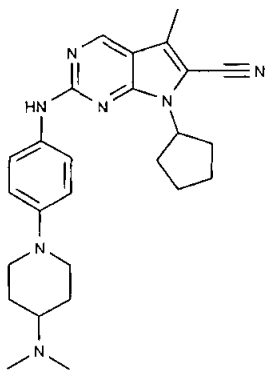
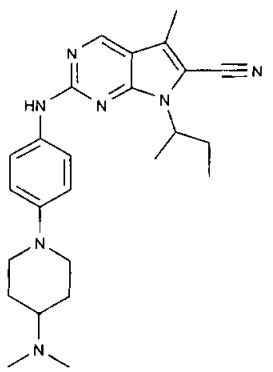
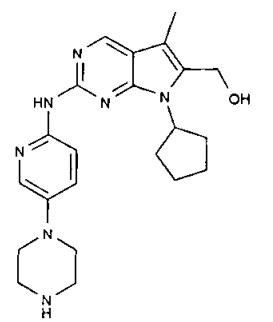
combinan, se lavan con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evapora y el producto crudo se lava con MeOH para dar la [7-ciclopentil-5-metil-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3d]pirimidin-2-il]-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina como un sólido amarillo (28 miligramos). La solución metanólica se purifica mediante HPLC de preparación, para dar una sal de ácido trifluoro-acético de la [7-ciclopentil-5-metil-6-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3d]pirimidin-2-il]-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-amina como un sólido amarillo (20 miligramos). $[M+H]^+$=460.2572.

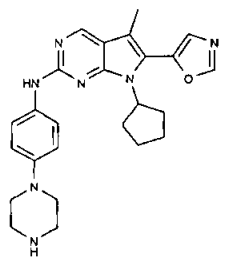
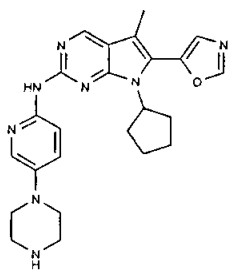
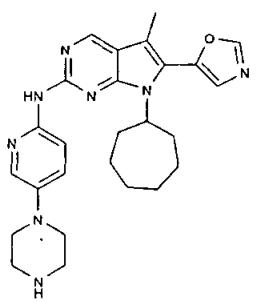
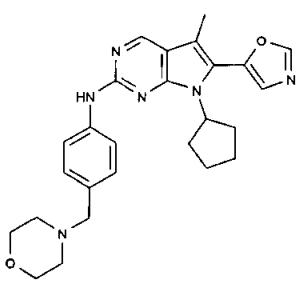
Los Ejemplos 387 a 408 se preparan empleando métodos similares a los descritos en las síntesis de los Ejemplos 383 a 386 y la metodología sintética convencional empleada en la síntesis de heterociclos de azol con la elección apropiada de los materiales.

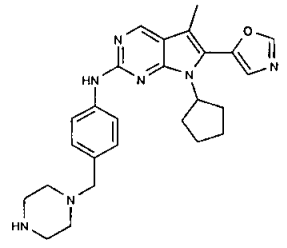
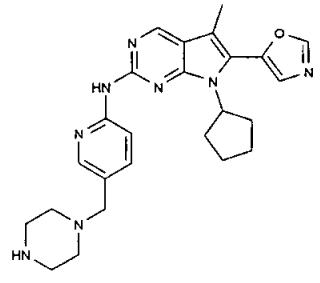
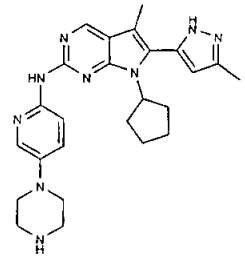
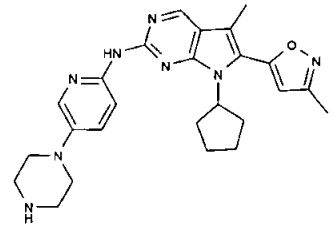
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
387		420.25

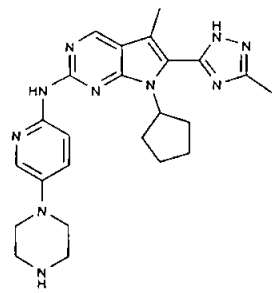
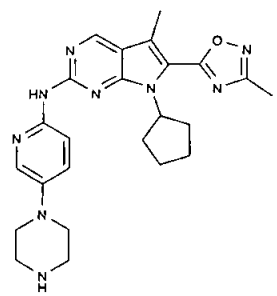
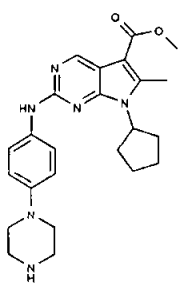
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
388		436
389		448.3
390		422.23
391		421.25

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
392		449.28
393		403.24
394		en espera

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
395		En espera
396		En espera
397		333.2

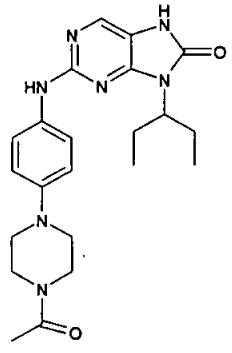
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
398		444.25
399		445.25
400		473.3
401		459.25

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
402		458.26
403		459.26
404		458.23
405		459.26

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
406		459.27
407		460.26
408		435.25

Ejemplo 409

2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona



A una solución de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (2 gramos, 10.3 milimoles) en EtOH anhidro (20 mililitros) se le agregan 1-etil-propil-amina (1.3 mililitros, 11.3 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (2.7 mililitros, 15.5 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 8 horas y se concentra al vacío. El residuo se disuelve con EtOAc, se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, EtOAC/Hexano, 1:3) da 1.5 gramos de la (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina.

LCMS: 245.1 $(M+H)^+$

A una solución de (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina (1 gramo, 4.1 milimoles) en EtOH anhidro (50 mililitros), se le agrega cloruro de estaño(II) (2.3 gramos, 12.3 milimoles) y HCl concentrado, (1 mililitro) a temperatura ambiente. La reacción se calienta a 80°C durante 1 hora y se apaga con NaOH 1N a 0°C. La mezcla se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre

Na_2SO_4, y se concentra al vacío para dar 0.5 gramos de la (2-cloro-5-amino-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina. El crudo se utiliza como está.

LCMS: 215.2 $(M+H)^+$

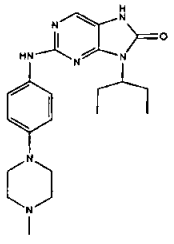
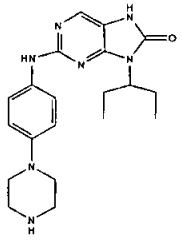
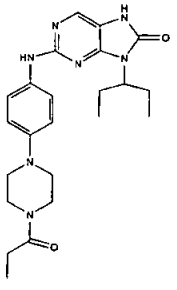
A un frasco para microondas se le agregan la (2-cloro-5-amino-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil)-amina cruda (0.5 gramos, 2.3 milimoles) y dimetil-formamida anhidra (15 mililitros), seguidas por 1,1'-carbonil-di-imidazol (1.1 gramos, 7.0 milimoles). Se sella el frasco y se calienta con microondas a 100°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra al vacío. La purificación con cromatografía en columna (SiO_2, EtOAC/Hexano, 1:1) da 0.3 gramos de la 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona. LCMS: 241.1 $(M+H)^+$

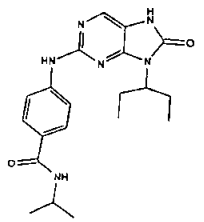
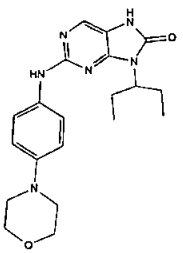
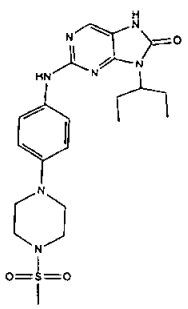
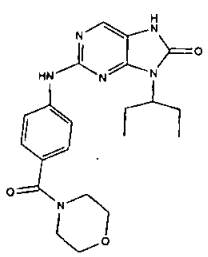
A una mezcla de 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona (95 miligramos, 0.4 milimoles) y TsOH (1.6 mililitros, 0.2 M en 1,4-dioxano) en dimetil-formamida (0.25 mililitros), se le agrega 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (105 miligramos, 0.5 milimoles). La mezcla de reacción se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 140°C durante 30 minutos. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 52 miligramos de la 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona como un sólido color café.

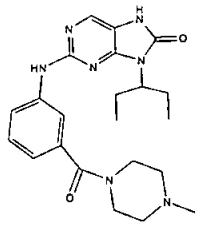
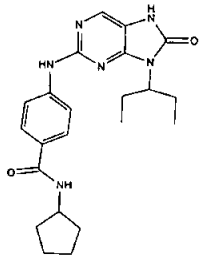
LCMS: 424.2 $(M+H)^+$

Ejemplos 410 - 418

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo x1, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos.

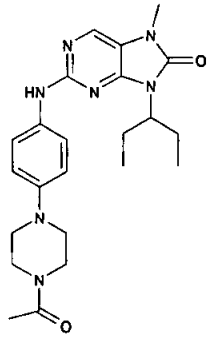
Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
410		395.5
411		382.2
412		438.2

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
413		383.2
414		383.2
415		460.2
416		411.2

Ejemplo	Estructura	MS Encontrada (M+1)
417		424.2
418		409.2

Ejemplo 419

2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-9-(1-etil-propil)-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona



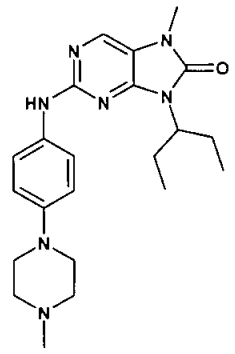
A una solución de 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona (100 miligramos, 0.41 milimoles) en dimetil-formamida anhidra (2

mililitros) se le agregan yoduro de metilo (21 microlitros, 0.41 milimoles) y NaH (dispersión al 50 por ciento en aceite mineral, 22 miligramos, 0.46 milimoles). La reacción se agita durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se apaga con agua helada, y se extrae con EtOAc. Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para dar 104 miligramos de la 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona. El producto crudo se utiliza como está. LCMS: 255.1 $(M+H)^+$

A una mezcla de la 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona (102 miligramos, 0.4 milimoles) y TsOH (1.6 mililitros, 0.2 M en 1,4-dioxano) en dimetil-formamida (0.25 mililitros), se le agrega la 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (105 miligramos, 0.5 milimoles). La mezcla de reacción se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 140°C durante 30 minutos. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. Los orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 50 miligramos de la 2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona. LCMS: 437.6 $(M+H)^+$

Ejemplo 420

9-(1-Etil-propil)-7-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7,9-dihidro-purin-8-ona

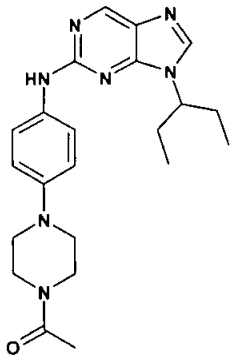


Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo x11, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtiene la 9-(1-etil-propil)-7-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-7,9-dihidro-purin-8-ona.

LCMS: 409.5 $(M+H)^+$

Ejemplo 421

1-(4-{4-[9-(1-Etil-propil)-9H-purin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona



A una solución de 2-cloro-9-(1-etil-propil)-7,9-dihidro-purin-8-ona (0.5 gramos, 2.3 milimoles) en dimetil-formamida (5 mililitros) se le agregan ortoformato de trietilo (3.8 mililitros, 23 milimoles) y TsOH (0.88 gramos, 2.6 milimoles). La reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con agua helada, y se extrae con

EtOAc. Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2, EtOAC/Hexano 1:3) da 0.39 gramos de la 2-cloro-9-(1-etil-propil)-9H-purina.

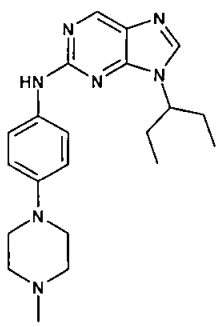
LCMS: 225.1 $(M+H)^+$

A una mezcla de la 2-cloro-9-(1-etil-propil)-9H-purina (90 miligramos, 0.4 milimoles) y TsOH (1.6 mililitros, 0.2 M en 1,4-dioxano) en dimetil-formamida (0.25 mililitros), se le agrega 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (105 miligramos, 0.5 milimoles). La mezcla de reacción se sella en un reactor de microondas, y se calienta a 140°C durante 30 minutos. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$, y salmuera. Los orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 40 miligramos de la 1-(4-{4-[9-(1-etil-propil)-9H-purin-2-il-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-etanona.

LCMS: 407.5 $(M+H)^+$

Ejemplo 422

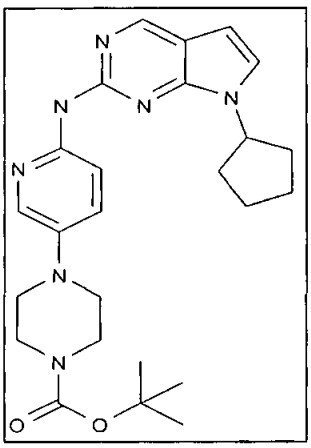
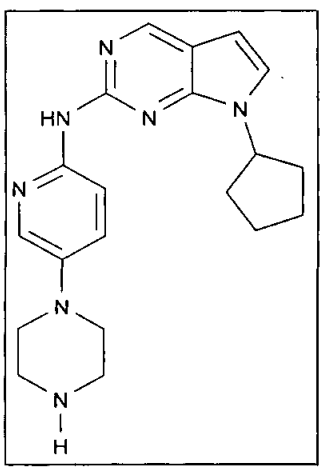
[9-(1-Etil-propil)-9H-purin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

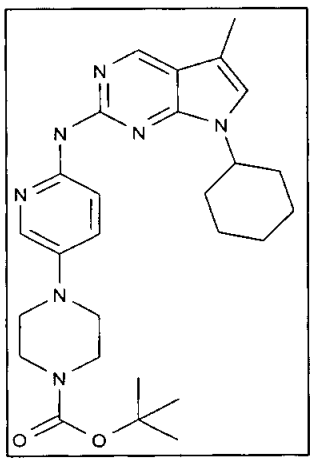
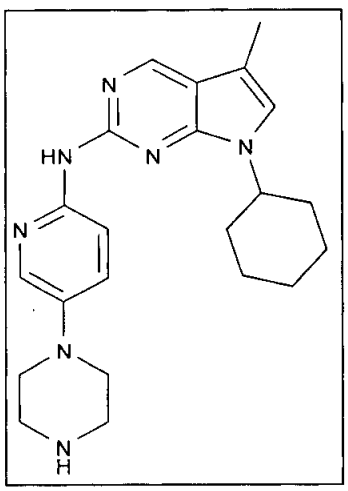
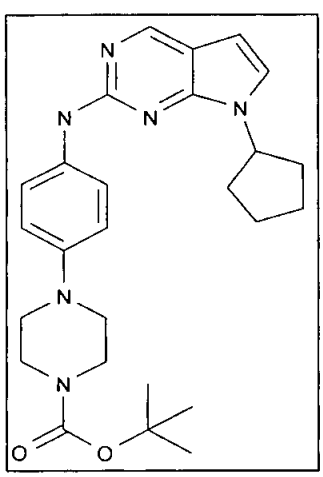


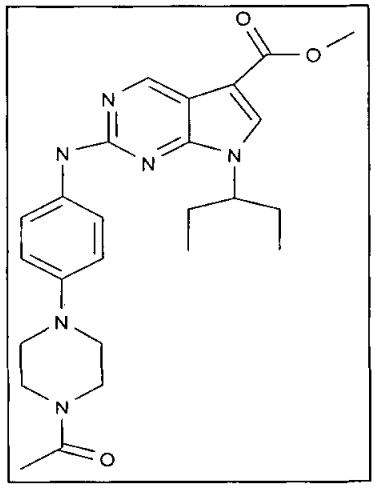
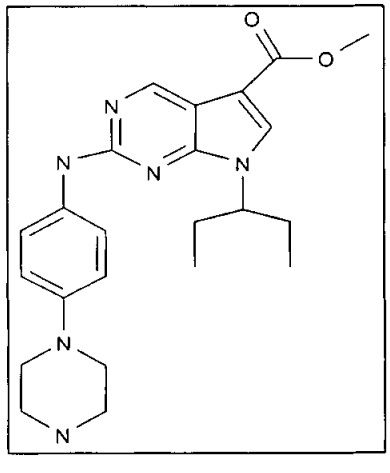
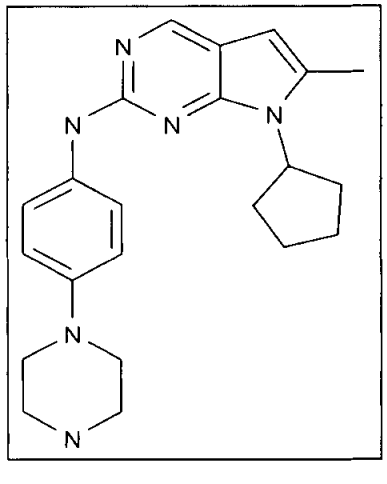
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo x13, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtiene la [9-(1-etil-propil)-9H-purin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina.

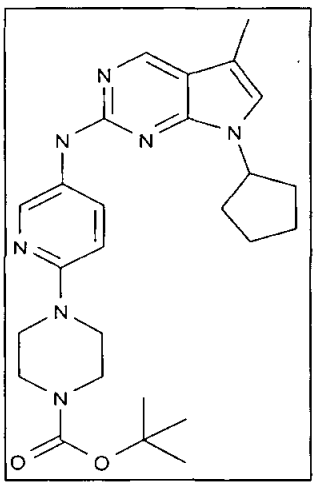
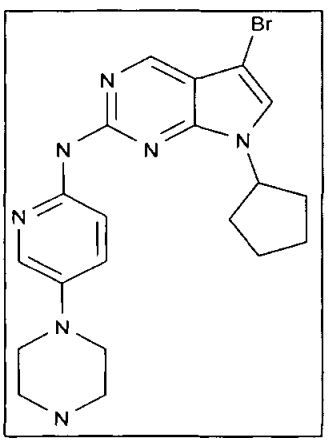
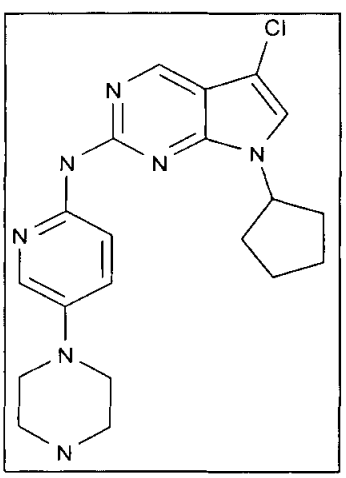
LCMS: 379.5 $(M+H)^+$

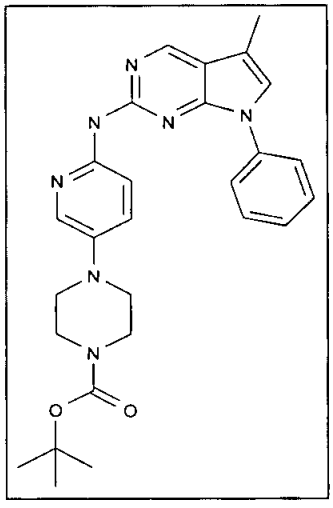
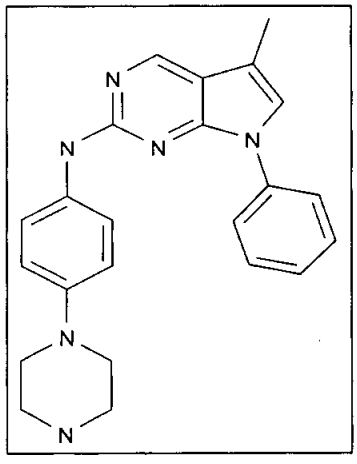
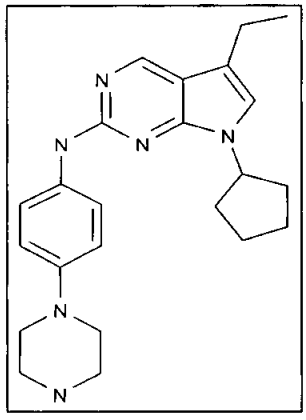
Los siguientes ejemplos de compuestos también se produjeron utilizando los materiales y métodos descritos anteriormente.

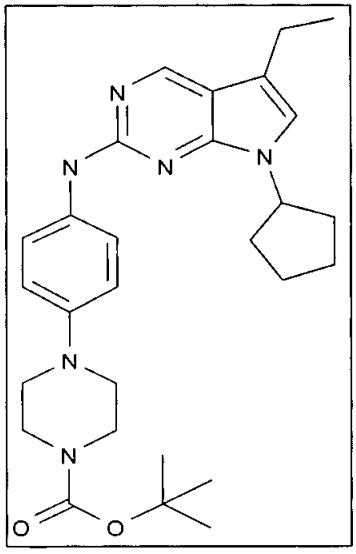
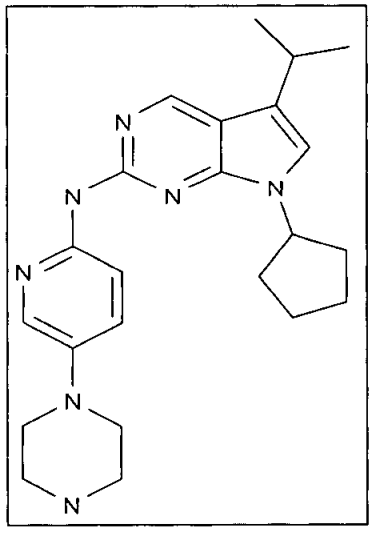
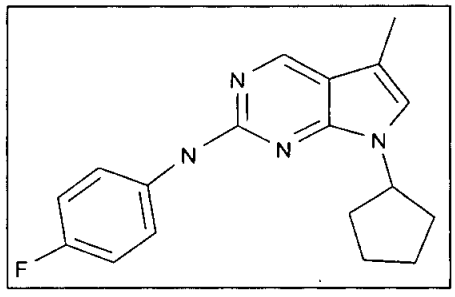
Estructura	Ejemplo Número	MS
	423	464
	424	364

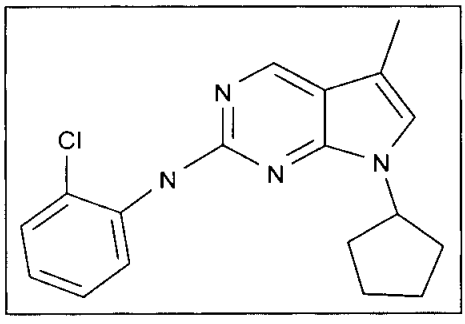
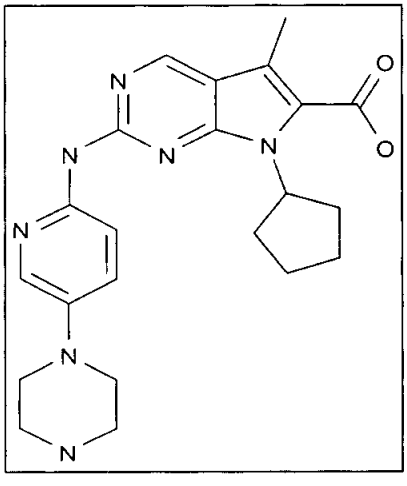
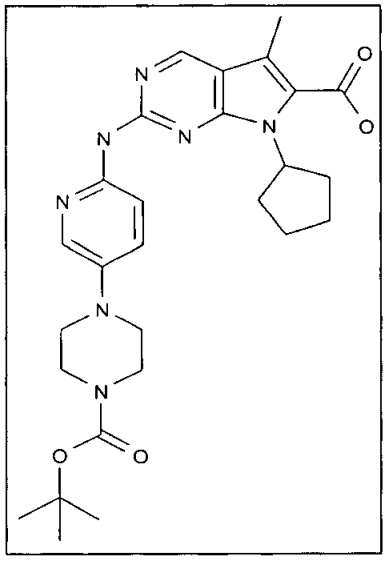
Estructura	Ejemplo Número	MS
	425	492.3075
	426	392.2561
	427	463.2818

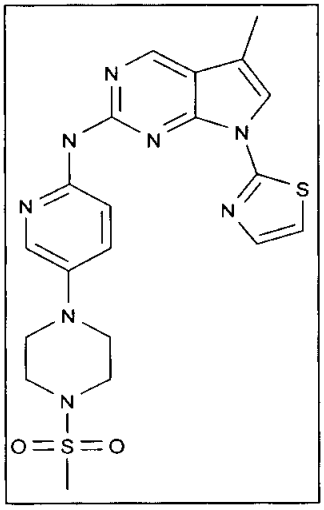
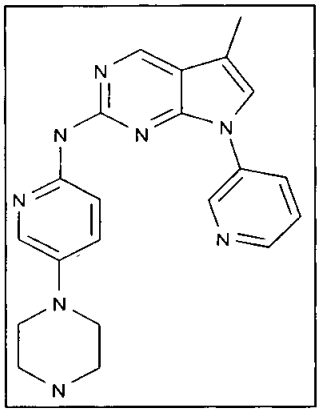
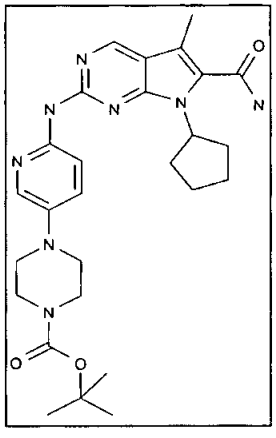
Estructura	Ejemplo Número	MS
	428	
	429	
	430	377.1

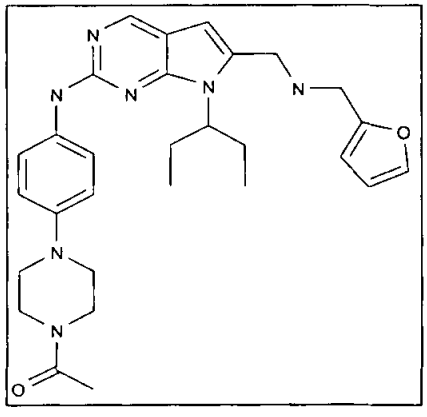
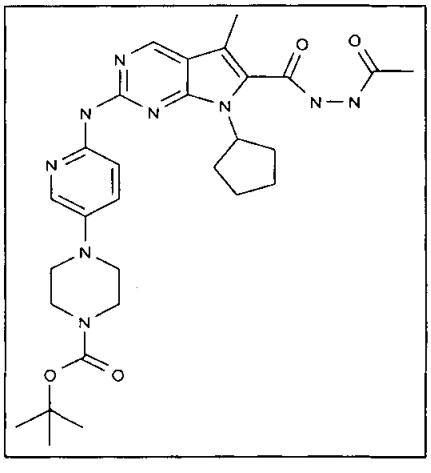
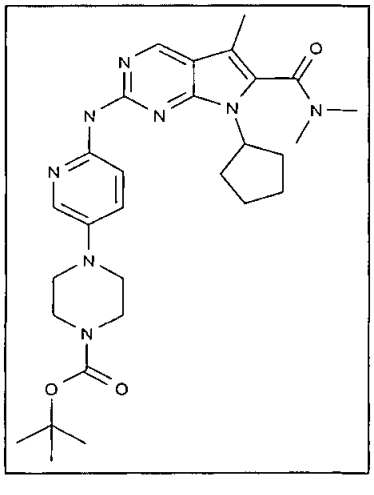
Estructura	Ejemplo Número	MS
	431	478.2925
	432	442.1345
	433	398.1864

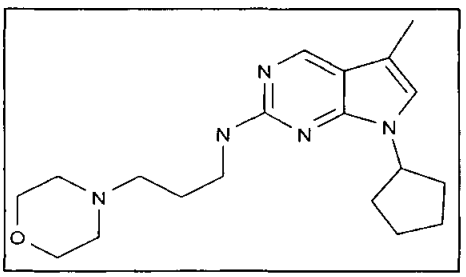
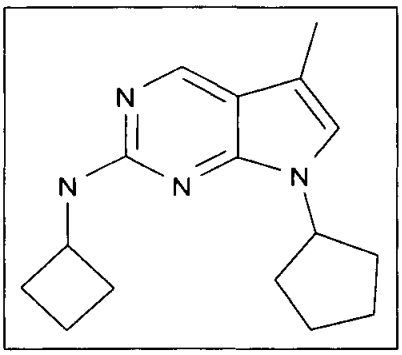
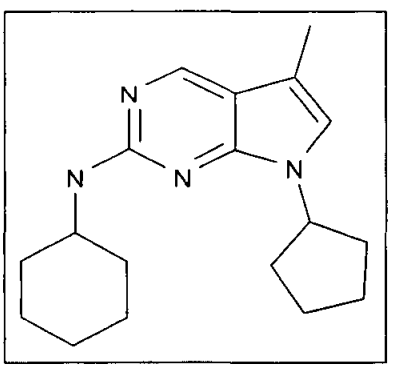
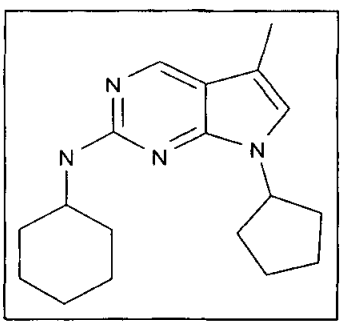
Estructura	Ejemplo Número	MS
	436	486.22
	437	385.2
	438	391.2605

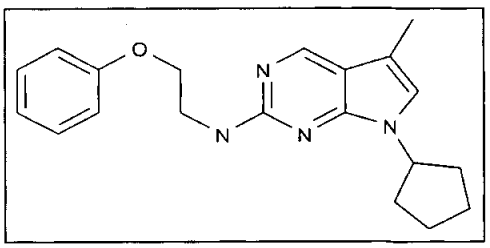
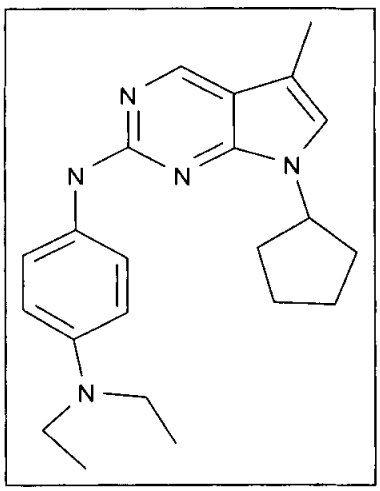
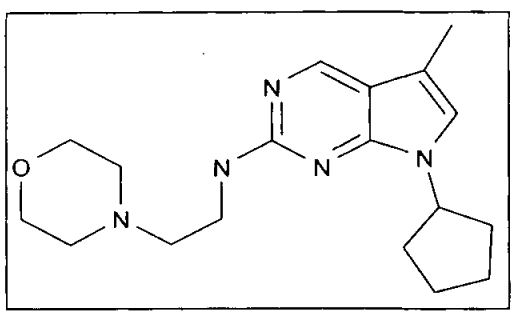
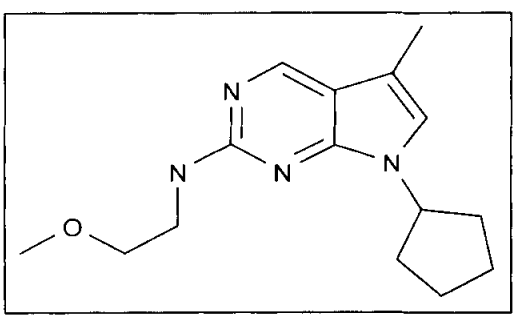
Estructura	Ejemplo Número	MS
	439	491.3114
	440	406.21
	442	

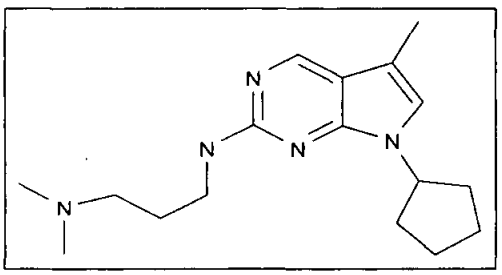
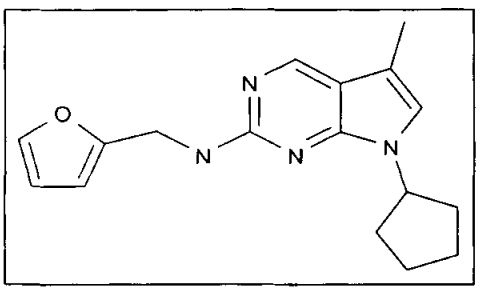
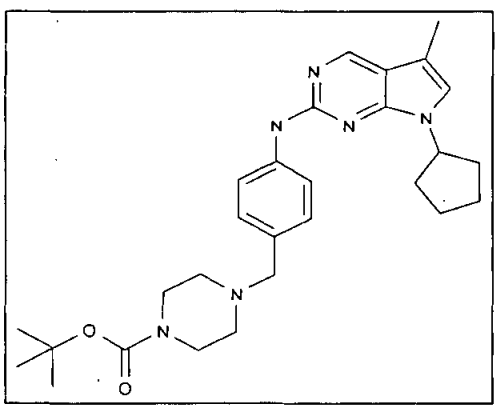
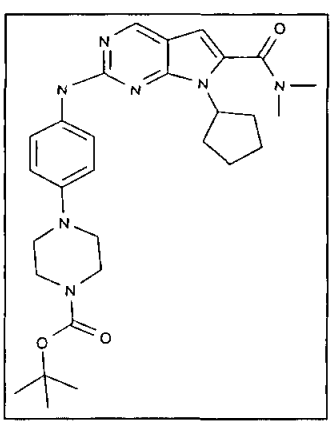
Estructura	Ejemplo Número	MS
	443	
	444	422.2306
	445	522.283

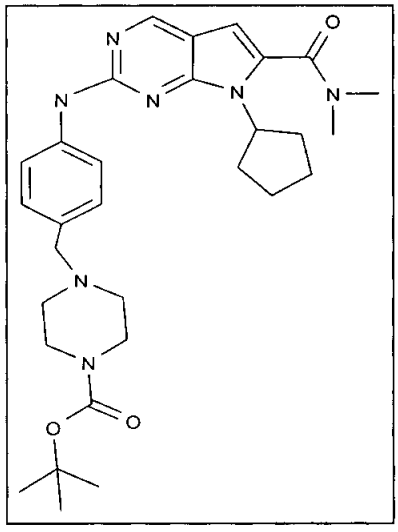
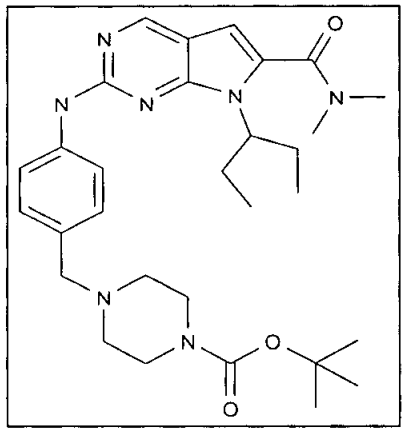
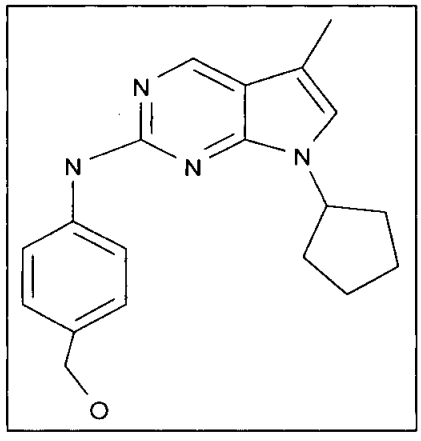
Estructura	Ejemplo Número	MS
	446	471
	447	387.04
	448	521.298

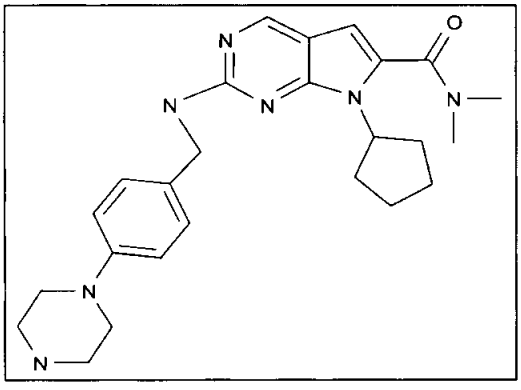
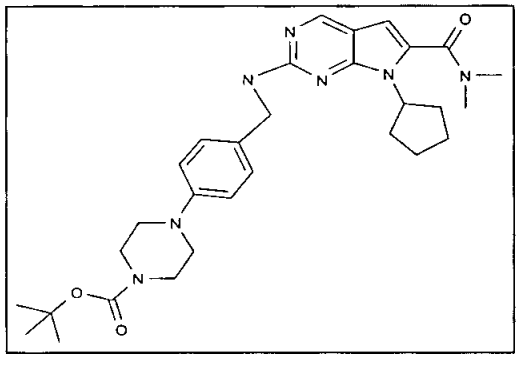
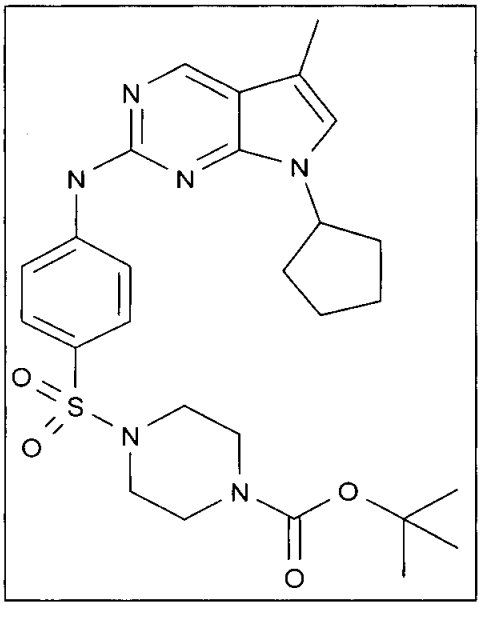
Estructura	Ejemplo Número	MS
	449	
	450	578.3204
	451	549.3301

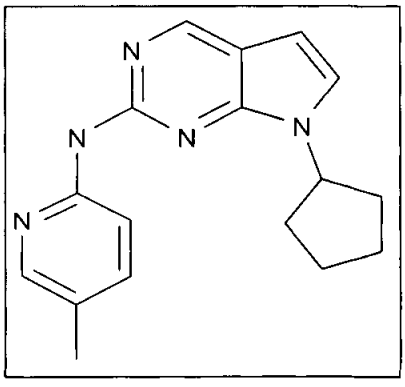
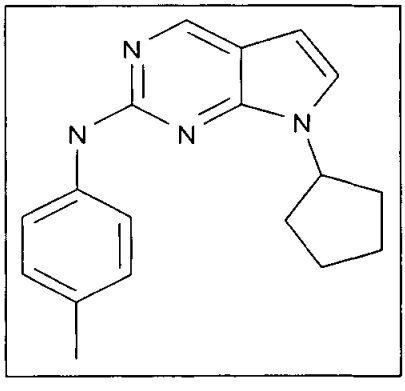
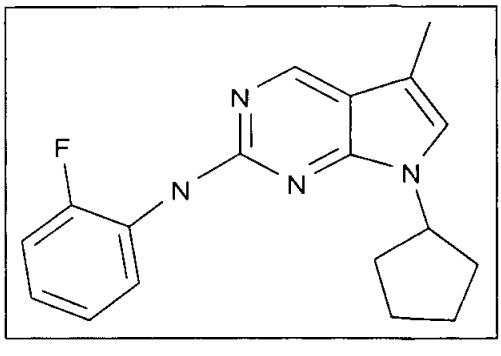
Estructura	Ejemplo Número	MS
	452	
	453	
	454	
	455	

Estructura	Ejemplo Número	MS
	456	
	457	
	458	
	459	

Estructura	Ejemplo Número	MS
	460	
	461	
	462	491.3124
	463	534.32

Estructura	Ejemplo Número	MS
	464	548.34
	465	550.3506
	466	323.19

Estructura	Ejemplo Número	MS
	467	448.28
	468	548.34
	469	541.2626

Estructura	Ejemplo Número	MS
	434	294.1718
	435	293.1757
	441	

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

El enlace de citoquinas y ciertos factores de crecimiento con sus receptores respectivos desencadena la activación de las cinasas Janus, las cuales fosforilan a los miembros de la familia STAT. Las moléculas STAT fosforiladas se dimerizan y migran hacia el núcleo, en donde se enlazan con al ADN e inician la transcripción de los genes de respuesta. Los inhibidores de las sendas corriente abajo de los receptores de citoquina/factor de crecimiento, tienen un potencial terapéutico para varias indicaciones. Se ha desarrollado un ensayo enzimático para JAK-3 y JAK-2 con el fin de identificar los inhibidores selectivos de células-T. Se utilizan construcciones de fusión de GST de los dominios de cinasa de ambas enzimas, y un péptido biotinilado que contiene tirosina sirve como sustrato. La fosforilación de este péptido por parte de la cinasa respectiva se cuantifica con un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio (Eu-PT66) como donador de energía, y un conjugado de estreptavidina-aloficocianina (SA-APC) como aceptor de energía. El ensayo se ha establecido en un formato de 384 pozos.

En el ensayo JAK LANCE^{MR}, se incuba un péptido biotinilado junto con los compuestos y ATP en un regulador. La reacción de fosforilación empieza después de la adición de la cinasa JAK. Después de la incubación a temperatura ambiente, se detiene la reacción con EDTA, y el producto se detecta mediante la adición de estreptavidina-aloficocianina y anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio. La señal se mide utilizando un Lector EnVision.

Excitación: 320 nanómetros, Emisión Donador: 615 nanómetros, y Emisión Aceptor: 665 nanómetros, de una forma resuelta en el tiempo, con una demora de 60 segundos, y una ventana de 100 segundos.

En las Tablas A y B se muestran los datos adquiridos para los compuestos de la invención empleando estos ensayos.

Con el objeto de probar la actividad de CDK4 de los compuestos de la invención, se puede utilizar un ensayo basado en ELISA, en donde la enzima es un complejo de activo purificado de cinasa CDK4/Cliclina-D1, y el sustrato es una proteína de Retinoblastoma (Rb) purificada. El complejo activo de cinasa CDK4/Ciclina-D1 fosforila el sustrato de retinoblastoma en el residuo de Serina780, y entonces se detecta el Rb/S780 fosforilado mediante un anticuerpo específico para el sitio fosforilado. Los compuestos que inhiban la actividad de la cinasa CDK4 inhibirían la salida de la señal del ensayo. En la Tabla C se muestran los datos adquiridos para los compuestos de la invención empleando este ensayo.

Con el objeto de probar la actividad de CDK2 de los compuestos de la invención, el ensayo de CDK2 es un ensayo de polarización de fluorescencia, en donde la enzima es un complejo activo purificado de cinasa CDK2/Ciclina-A, y el sustrato es un péptido sintetizado derivado a partir de Histona H1. Este ensayo utiliza la tecnología IMAP de Molecular Devices. El complejo activo de CDK2/Ciclina-A fosforila el sustrato peptídico, el cual se conjuga con la marca TAMRA. Entonces el sitio fosforilado es reconocido por

una molécula que contiene metal que interactúa con la marca TAMRA para inducir una alta polarización de fluorescencia. Los compuestos que inhiban la actividad de la cinasa CDK2 inhibirían la salida de fluorescencia del ensayo. En la Tabla C se muestran los datos adquiridos para los compuestos de la invención empleando este ensayo.

Ensayo Celular ELISA de p-pRb/S780

Las placas Maxisorp (Nunc 442404) se recubren con 50 microlitros de 1 microgramo/mililitro de anticuerpo de Proteína de Retinoblasto fosfolatada total (pRb) (4H1 Cell Signaling 9309L) diluido en DPBS (Suero Regulado con Fosfato) durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las placas se bloquean con Superblock en TBST (Pierce 37535) durante una hora hasta durante la noche - cambiando el bloque una vez durante ese tiempo. Las células se aplican a una confluencia del 50 al 60 por ciento en una placa de 96 pozos (Corning 3585) en 100 microlitros de medio completo (medio que contiene suero bovino fetal (Gibco 1600-044), L-Glutamina 2mM (Gibco 25030), y 1 por ciento de Penicilina/Estreptomicina (Gibco 15140-122), y se cultivan durante la noche en una cámara humidificada a 37°C y con CO_2 al 5 por ciento. Los compuestos (en sulfóxido de dimetilo) se diluyen en el medio hasta 0.027 µM. Se agregan a las células 10 microlitros de los compuestos diluidos, con concentraciones finales sobre las células en el intervalo de 10 µM a 0.002 µM. Las células se tratan durante 24 horas en una cámara humidificada a 37°C y con CO_2 al 5 por ciento. En seguida de la

incubación de los compuestos, las células se lisan con 40 microlitros/ pozo de regulador de lisis (Tris-HCl 50 mM, pH de 7.5 (Invitrogen 15567-027), NaCl (120 mM) (Promega V4221), EDTA 1 mM (Gibco 15575-038), EGTA 6 mM (Fisher 02783-100), Nonidet P40 al 1 por ciento (Fluka R02771). Las placas se colocan en un agitador Titerplate (Labline modelo 4625) durante 5 minutos a 4°C para lisar las células. Después de la lisis, se agregan 10 microlitros del lisado celular y 50 microlitros de 1xPBS/Superblock al 10 por ciento (Gibco 10010 y Pierce 37535) a cada pozo de la placa Maxisorp previamente recubierta y bloqueada, y se dejan enlazar a temperatura ambiente durante 2 horas en un Rotador Oribtron II (Boekel Industries Modelo 260250). Luego las placas se lavan 3 veces con 1x TBST (Teknova T9201) utilizando un lavador de placas Biotek equipado con un Biostack. El lavado final no se aspira. El lavado final se remueve mediante mecha y dando golpecitos a la placa sobre toallas de papel. Se diluye el anticuerpo ppRbS780 (Cell Signaling 9307L) a 1:1000 en 1xPBS/Superblock al 10 por ciento (Gibco 10010 y Pierce 37535) y se agregan 50 microlitros a cada pozo. Entonces las placas se incuban durante 1 hora en el Rotador Oribtron II (Boekel Industries Modelo 260250). Luego las placas se lavan como se describió anteriormente. Se diluye HRP de cabra anti-conejo (Promega W401B) a 1:2500 en 1xPBS/Superblock al 10 por ciento (Gibco 10010 y Pierce 37535) y se agregan 50 microlitros a cada pozo. Entonces las placas se incuban durante 30 minutos en el Rotador Oribtron II. Luego las placas se lavan como se describió

anteriormente. Entonces se agregan a cada pozo 50 microlitros de Ultra TMB ELISA (Pierce 34028). Las placas se incuban durante 5 a 20 minutos hasta que se desarrolla un color azul. Luego se agregan a cada pozo 50 microlitros de ácido sulfúrico 2M (Mallinckrodt 2468-46) para detener la reacción. Se lee la absorbencia a 450 nanómetros para cada placa en el Spectramax Plus (Molecular Devices). En la Tabla E se resumen los resultados de este ensayo.

Ensayo de BrdU

Para este ensayo se utiliza el kit ELISA BrdU de Proliferación Celular (colorimétrico) de Roche Diagnostic (Cat. #: 11647229001, 9115 Hague Road, Indianapolis, IN 50414). Dicho de una manera breve, las células se aplican a placas de 96 pozos a una confluencia del 50 al 60 por ciento en un medio RMPI 1640. Al día siguiente, las células se tratan con los compuestos en el intervalo de concentración deseado, y luego se incuban durante 24 horas en una cámara humidificada a 37°C y con CO_2 al 5 por ciento. Siguiendo el protocolo proporcionado por el kit, las células se marcan con el agente marcador BrdU durante 2 horas, y luego se fijan con 200 microlitros de FixDenat durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 100 microlitros de anticuerpo anti-BrdU a las células, y se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces las células se lavan tres veces con 200 microlitros/pozo de suero regulado con fosfato, y luego se agregan 100 microlitros de solución desarrolladora de color por pozo. Después de 5 minutos de incubación, se lee la absorbencia a 370 nanómetros utilizando el

Spectramax Plus (Molecular Devices). En la Tabla E se resumen los resultados de este ensayo.

TABLA E

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
201			<10	
201A	<10		<1	
205	<10		<10	
206	> 10		> 10	
207	<10		> 10	
208	<10		<10	
209	<10		<10	
210	> 10			
211	<10		<10	
212	<10		<1	
213	<10		<1	
214	<10		> 10	
215	> 10			

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
216	<10		<10	
265	<10		<10	
266		<1	<10	<10
266A	<1	<1	<10	<10
267	<10	<10	> 10	> 10
217	> 10			
218	> 10			
263	> 10		> 10	
269	<10		> 10	
264	> 10		> 10	
423	> 10			
424	> 10	<1	> 10	
252	> 10		> 10	
253	<10		<10	
254	> 10		<1	
330	> 10		<1	
255	> 10	<10	> 10	

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
269			> 10	
319	> 10			
360	> 10		> 10	
361	<1	<1	<1	
362	> 10		<1	
274			> 10	
270			> 10	
271	<10		> 10	
331	> 10		<1	
329	> 10		<1	
426	<10	<1	> 10	
275	8	> 10	> 10	
379	> 10	<10	> 10	
380	> 10	<10		
381	> 10	> 10		
382	> 10	<1	<10	
427	> 10	> 10		

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
364	> 10	<1	<10	
256	<10	<1	<10	
276	<10	> 10	> 10	
373	<10	<10	<10	
280	<10	> 10	> 10	
375	<1	<1	<1	
374	<1	<1	<1	
428	> 10			
383	<1	<1	<1	
429	> 10			
257	<10		<10	
387	<1	<1	10	
430	<1	<1	<1	
326	> 10	10		
333	<10	10	10	
219	<10	<10	<10	
220	> 10	> 10		

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
221	<10	<10	<10	
222	<10	<10	<10	
223	<10	<10	> 10	
224	> 10	> 10		
225	<1	<1	<10	
226	<10	<10	> 10	
227		<10	<10	
228		<10	<10	
229		<10		
230		<1	<10	
231		<1	> 10	
232		<1	<1	
376		<1	<10	
377		<1	<1	
398		<1	<1	<1
234		<10	> 10	
235		<10	> 10	

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
399		<1	<10	
399A		<1	<10	<10
399C		<1	> 15	<10
432		> 10	> 10	
433		<1	> 10	
283		<10	> 10	
285		<10	<10	
258		> 10	<10	
202		<1	<10	
434		> 10	> 10	
435		> 10	<10	
261		> 10	<10	
262		> 10	<10	
385		> 10	> 10	
408		> 10	> 10	
273		> 10	> 10	
437		<10	> 10	

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
236		<10	<1	
237		<10	<10	
438		<10	<10	
238		<1	<10	<10
384		<1	> 10	
239		<1	<10	<1
440		<10	> 10	
320		<10	>10	
240		<1	<10	
241		<10	<10	
242		<1	<10	
388		<10	> 10	
246		<1	<1	
321		<10	> 10	
287		10	> 10	
404		<1	> 10	
405		<10	> 10	

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
243		<1	<1	
244		<1	<1	
245		<1	<1	
378		<1	<10	
441		10	> 10	
336		<10	> 10	
337		<10	> 10	
442		10	<10	
443		10	>10	
363		<1	<1	
247		<1	<1	<1
335		<1	<10	
343		<10	> 10	
344		<10	> 10	
444		<1	>10	
446		10	<10	
286		<10	<10	

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
447		10	> 10	
345		<1	<10	
345A		<1	<10	<1
288		<10	<1	
322		<10	> 10	
293		10	> 10	
334		<1	> 10	
248		<1	<10	
249		<10	<10	
366		<10	<10	
367		<10	<10	
294		10	<10	
295		10	> 10	
296		10	> 10	
297		10	> 10	
299		10	<10	
300		<10	<1	

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
301		10	> 10	
298		<10	<1	
346		<1	<10	<10
250		<1	<1	<1
303		> 10	> 10	> 10
304		> 10	> 10	> 10
391		<1	> 10	> 10
305		> 10	<10	<10
406		<1	> 10	> 10
368		<1	<1	<10
449		<10	<10	<10
369		<10	<10	<10
370		<10	<10	<10
371		<10	<10	<1
372		<10	<1	<10
232		> 10	> 10	> 10
306		> 10	> 10	> 10

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
324		<1	> 10	> 10
325		<10	> 10	> 10
389		<1	<10	> 10
400		<1	<1	<1
386		<1	<10	<10
386A		<1	> 10	<10
277		> 10	> 10	> 10
278		<10	> 10	> 10
312		<10	<10	<10
392		<10	<10	> 10
279		<1	<10	<10
393		<1	<10	<10
407		<1	<10	<10
302		<10	> 10	> 10
457		> 10	> 10	> 10
311		<10	> 10	> 10
313		<1	<10	<10

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
347		<1	> 10	>10
348		<1	> 15	> 15
349		<10	> 15	> 15
350		<1	> 15	>10
782		<1	> 15	<10
351		<1	<10	<10
352		<1	>10	<10
353		<1	> 15	> 15
282		> 10	> 15	> 15
284		> 10	> 15	> 15
462		<10	> 15	> 15
354		<10	> 15	> 15
314		<1	<10	<10
356		<1	<10	<10
357		<1	<10	<10
358		<1	> 15	> 15
359		<1	<10	<10

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
397		<1	> 15	> 15
281		<10	<10	<10
401		<1	<1	<1
402		<1	<1	<1
315		<1	<1	<10
315A		<1	<10	<10
316		<1	<1	<10
463		<1	<10	<10
338		<1	<10	<10
339		<1	>10	>10
340		<1	<10	<10
290		<1	<10	<10
465		<1	<10	<10
291		<1	>10	<10
341		<1	>10	<10
342		<1	<10	<10
292		<10	<10	<10

Ejemplo Número	Ensayo CDK4 ELISA IC50 [µmol l-]	CDK4 HTRF / IC50 [µmol l-1]	CDK2cyA IMAP / IC50 [µmol l-1]	hCDK1/B / IC50 [µmol l-1]
403		<1	<10	<10
466		<10	<10	<10
467		<10	> 15	> 15
468		> 10	> 15	> 15
394		<1	>10	> 15
395		<1	<1	<1
396		<1	<1	<1

Equivalentes

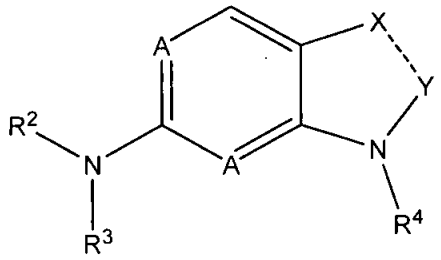
Los expertos en la materia reconocerán, o podrán aseverar empleando no más que una experimentación de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas y los métodos descritos en la presente. Se pretende que estos equivalentes sean abarcados por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

Incorporación por Referencia

Los contenidos totales de todas las patentes, solicitudes de patentes publicadas, y otras referencias citadas en la presente, se incorporan expresamente a la presente en sus totalidades como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un método para regular, modular, o inhibir la actividad de la cinasa de proteína, el cual comprende poner en contacto una cinasa de proteína con un compuesto de la Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

la línea punteada indica un enlace individual o doble;

A es N o CR^5, en donde R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo sustituido, y hetero-arilo sustituido;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, arilo,

arilo sustituido, hetero-arilo, y hetero-arilo sustituido;

cuando el enlace entre X e Y es un enlace individual, X es CR^6R^7, NR^8 o C=O, e Y es CR^9R^{10} o C=O;

cuando el enlace entre X e Y es un doble enlace, X es N o CR^{11}, e Y es CR^{12};

en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, hetero-arilo, hetero-arilo sustituido, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, y hetero-ciclilo sustituido;

R^8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, CN, C=NOH, $C=NOCH_3$, C(O)H, C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo sustituido, hetero-arilo sustituido, $-BNR^{13}R^{14}$, $-BOR^{13}$, $-BC(O)R^{13}$, $-BC(O)OR^{13}$, $-BC(O)NR^{13}R^{14}$; en donde B es un enlace, alquilo de 1 a

3 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono ramificado; en donde R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo sustituido, y hetero-arilo sustituido.

2. El método de la reivindicación 1, en donde R^4 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado o lineal, en donde el grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos, y/o puede estar sustituido con uno o más heteroátomos, halógenos, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, grupos hetero-ciclilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos arilo, grupos hetero-arilo, grupos arilo sustituido, o grupos hetero-arilo sustituido.

3. El método de la reivindicación 1, en donde R^{12} no es hidrógeno, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, arilo, arilo sustituido, hetero-arilo, y hetero-arilo sustituido.

4. El método de la reivindicación 3, en donde R^{12} no es hidrógeno, R^4 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado o lineal, en donde el grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono

ramificado puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos, y/o puede estar sustituido con uno o más heteroátomos, halógenos, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, grupos hetero-ciclilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos arilo, grupos hetero-arilo, grupos arilo sustituido, o grupos hetero-arilo sustituido.

5. El método de la reivindicación 1, en donde A es N.

6. El método de la reivindicación 1, en donde R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado sustituido por fenilo y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

7. El método de la reivindicación 1, en donde R^4 es $C(H)(CH_2CH_3)_2$, $C(H)(CH_2CH_3)Ph$, CH_2CH_3, ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

8. El método de la reivindicación 1, en donde la línea punteada es un enlace individual, X es CH_2, C(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)$_2$, o N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), e Y es C=O.

9. El método de la reivindicación 8, en donde la línea punteada es un enlace individual, X es CH_2 o $C(CH_3)_2$, e Y es C=O.

10. El método de la reivindicación 1, en donde la línea punteada es un doble enlace, X es CH, N, C-C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o C-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), e Y es CH, C-CHO, C-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, C-alcoxilo de 1 a

3 átomos de carbono, C-C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, C-C=NOH o C-C=NOCH$_3$.

11. El método de la reivindicación 1, en donde R^2 es H.

12. El método de la reivindicación 1, en donde R^3 es un grupo arilo, el cual está además independientemente sustituido una o más veces por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{15}-amina, R^{15}-heterociclo, o R^{15}-hetero-arilo, en donde R^{15} es un enlace, C(O), N(H)C(O), N(H)SO$_2$, OC(O) o $(CH_2)_{1-4}$, en donde el grupo $(CH_2)_{1-4}$ puede estar interrumpido por O, N(CH$_3$) o N(H).

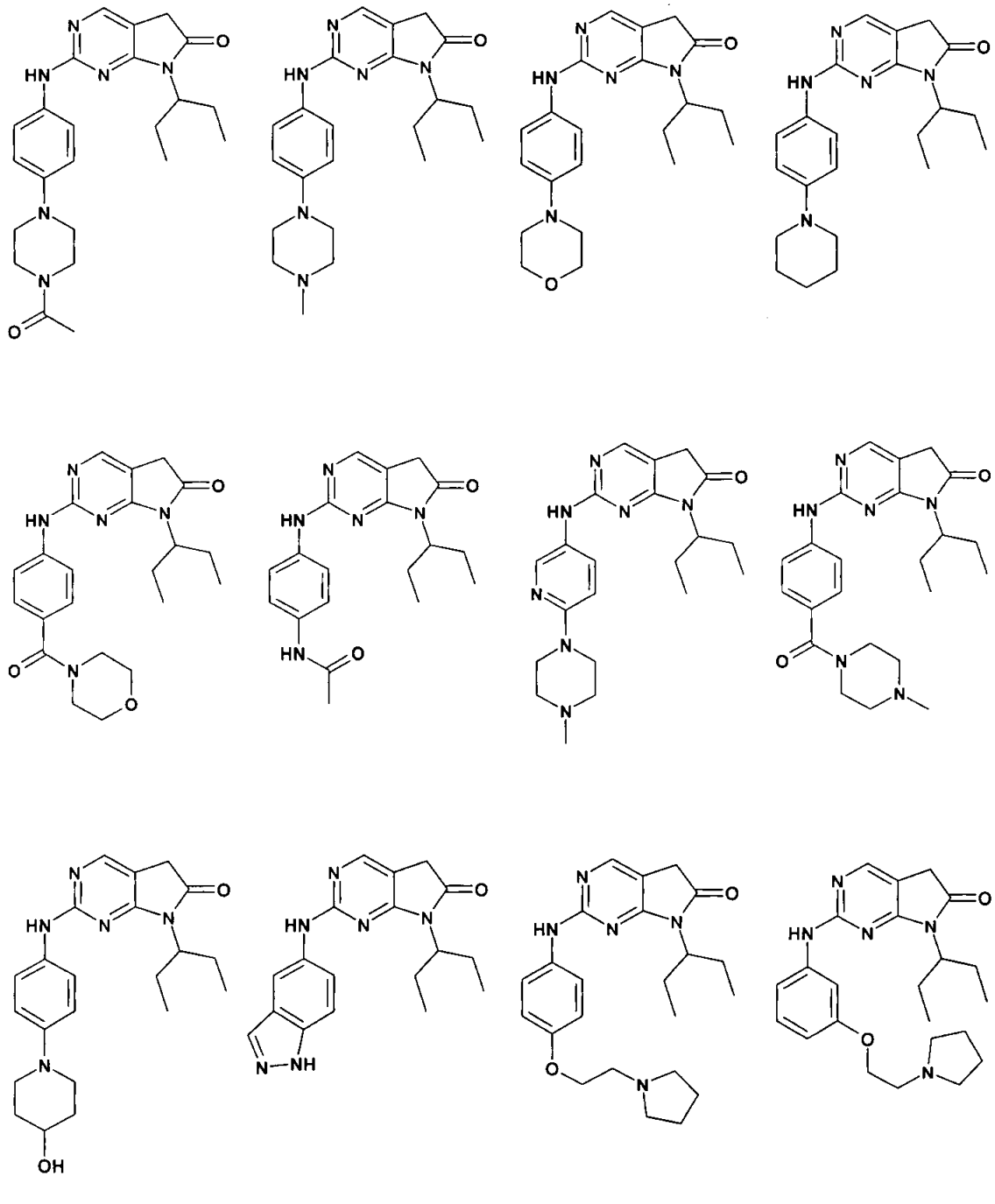
13. El método de la reivindicación 12, en donde el grupo arilo es fenilo.

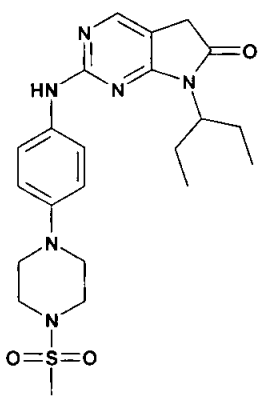
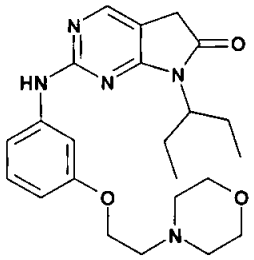
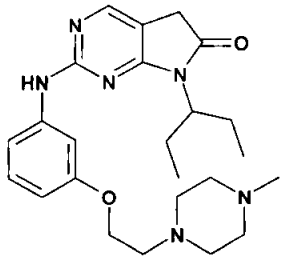
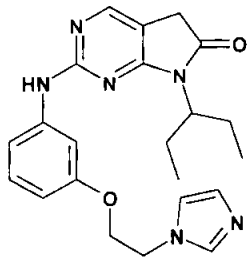
14. El método de la reivindicación 13, en donde el grupo fenilo está independientemente sustituido una o más veces con flúor, metoxilo, dietil-amina, R^{15}-piperazinilo, R^{15}-morfolinilo, R^{15}-piperidinilo, R^{15}-triazolilo, R^{15}-fenilo, R^{15}-piridinilo, R^{15}-piperazinilo, R^{15}-indazolilo, R^{15}-pirrolidinilo, o R^{15}-imidazolilo, en donde los grupos piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, triazolilo, fenilo, piridinilo, piperazinilo, indazolilo, pirrolidinilo, o imidazolilo pueden estar adicionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, S(O)$_2$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, C(O)$(CH_2)_{1-3}$CN o N(H)C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

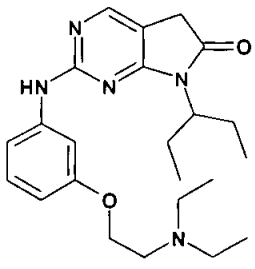
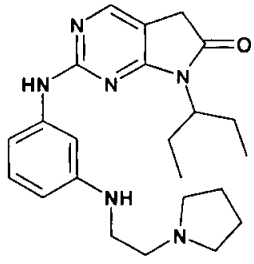
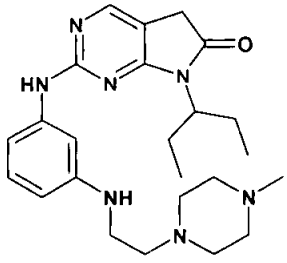
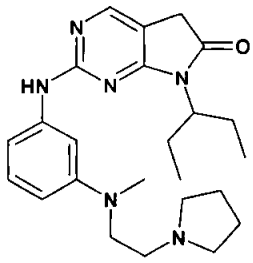
15. El método de la reivindicación 13, en donde el grupo fenilo está sustituido por N(H)C(O)-arilo, C(O)N(H)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_2$ o

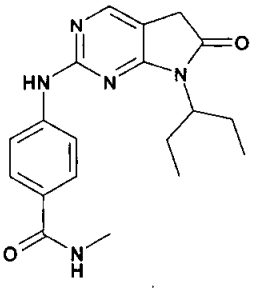
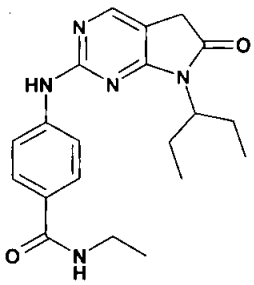
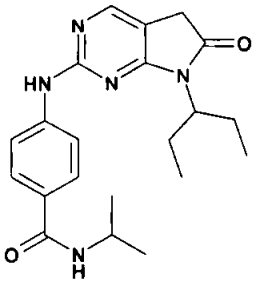
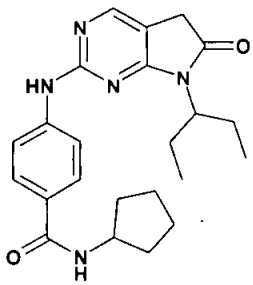
C(O)N(H)-ciclo-alquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

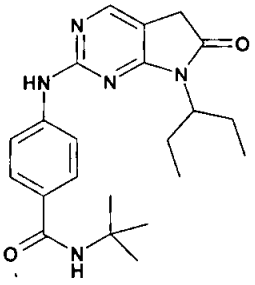
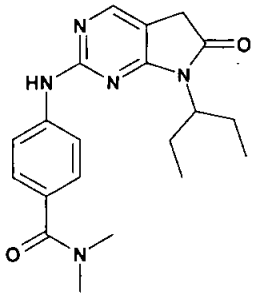
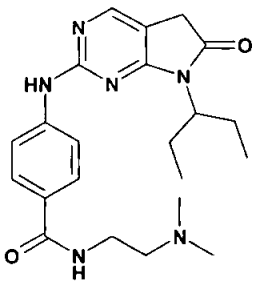
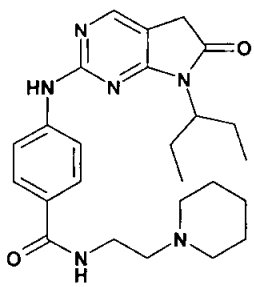
16. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

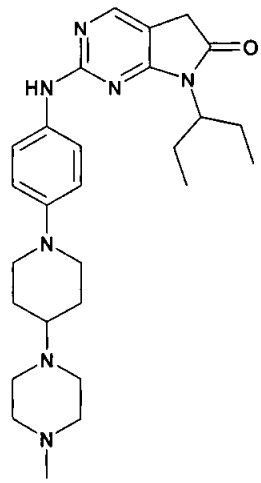


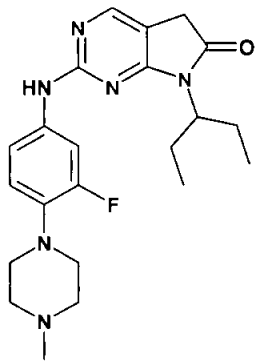





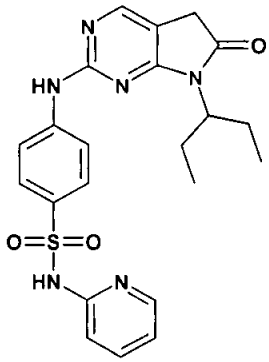





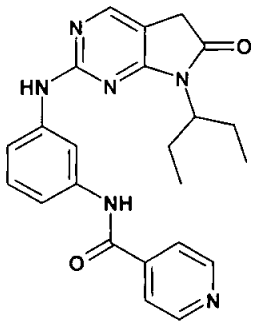





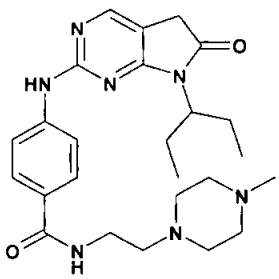





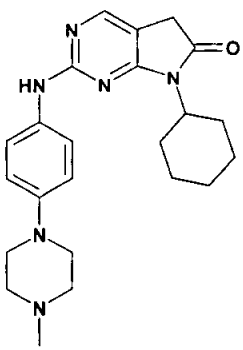


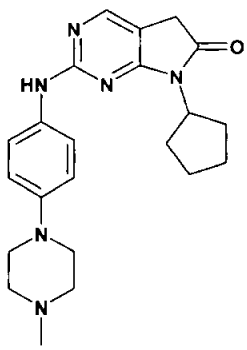


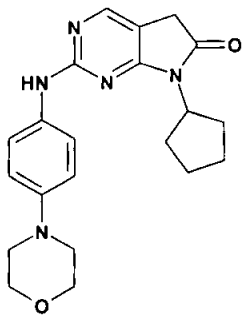


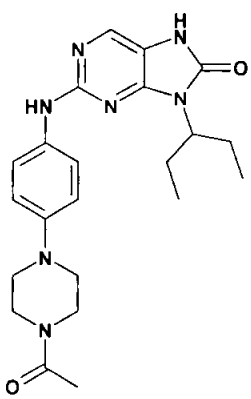


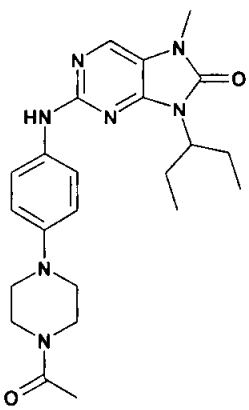


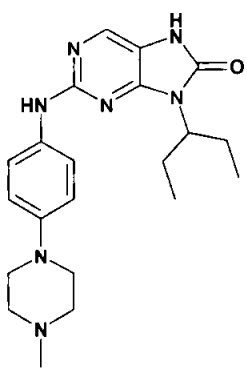


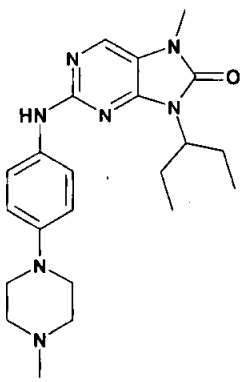


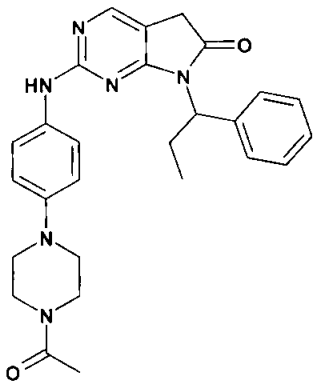


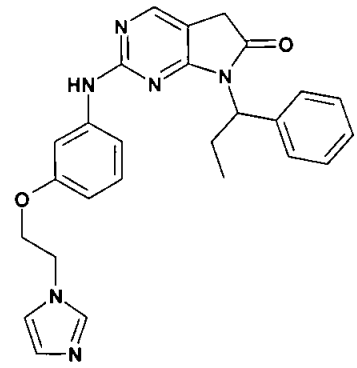


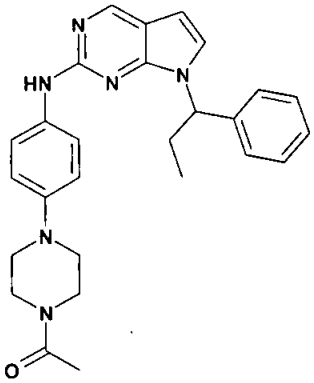


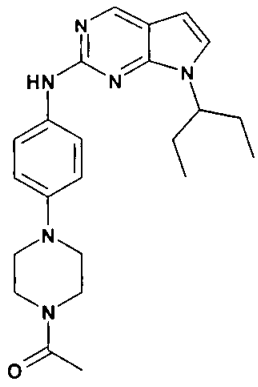


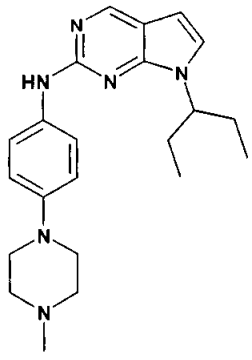


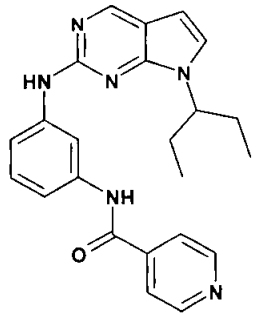


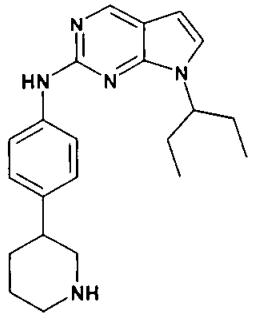


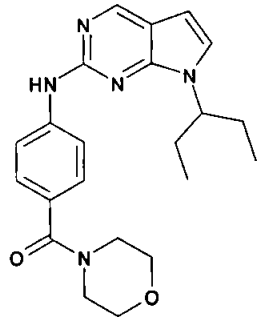


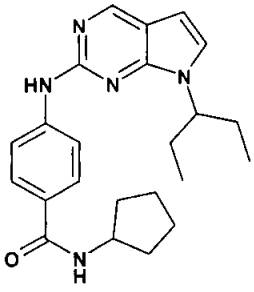


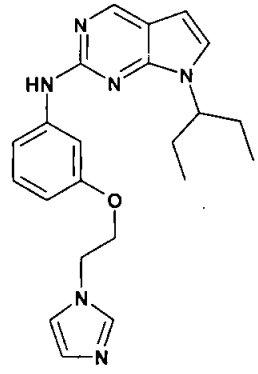


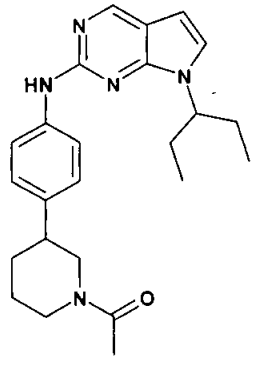


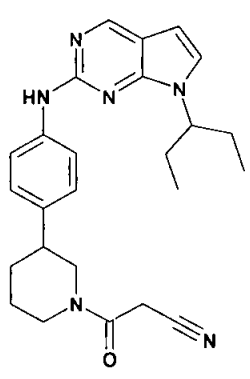
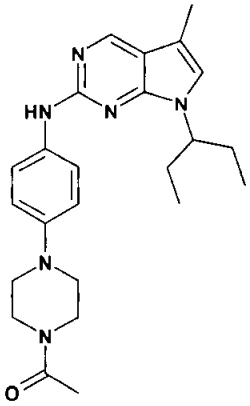
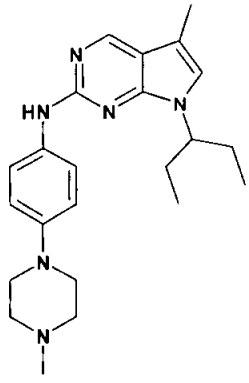
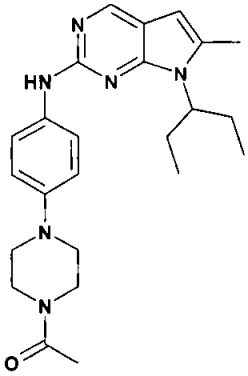


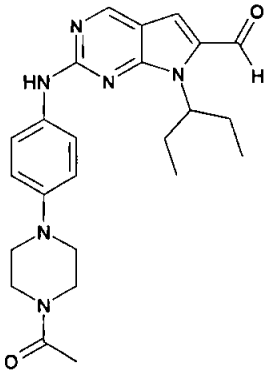
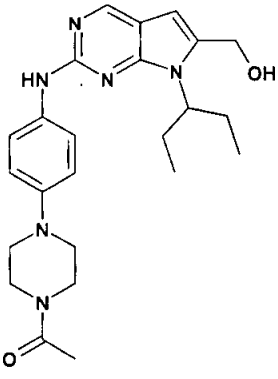
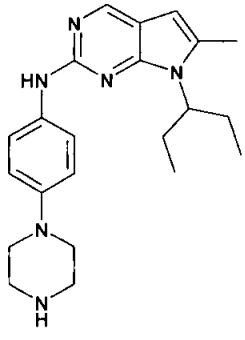
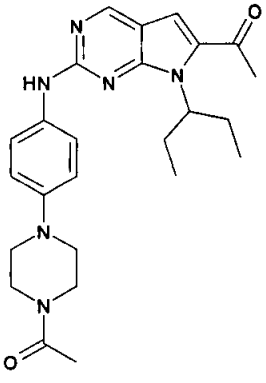


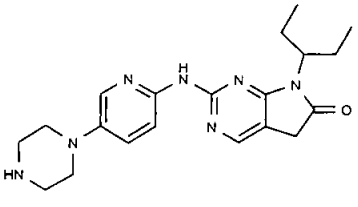
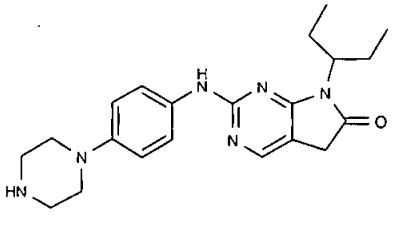
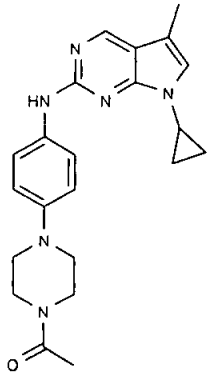


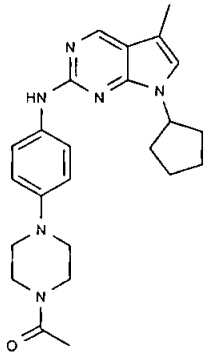
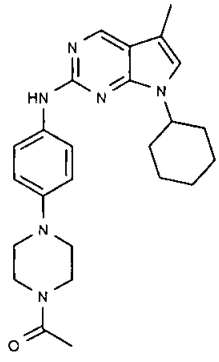
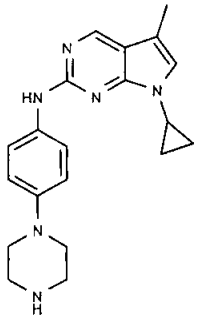
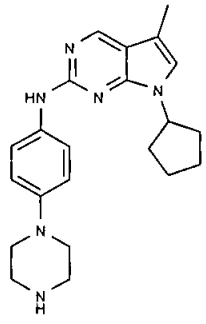


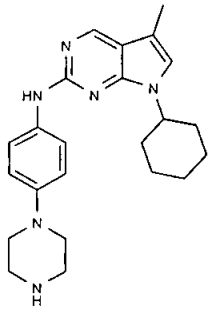
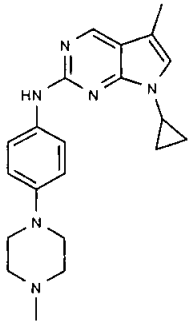
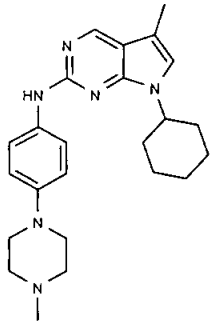
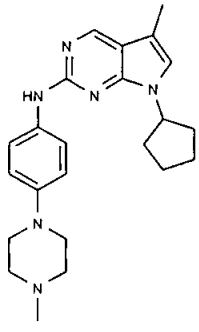


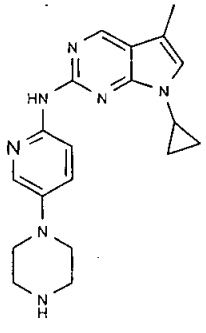
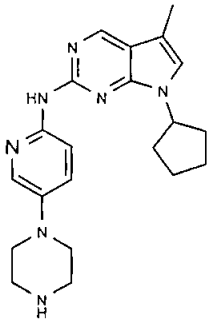
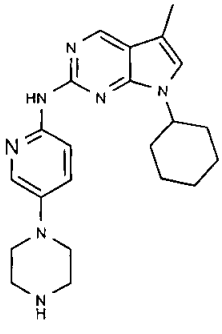
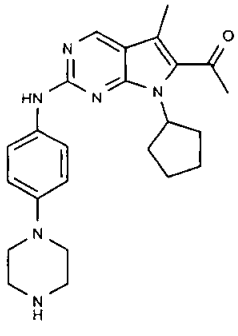





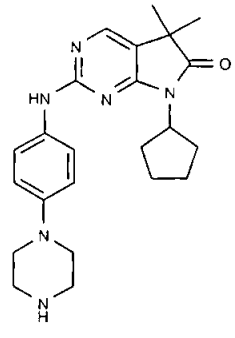
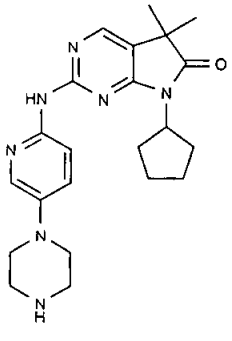
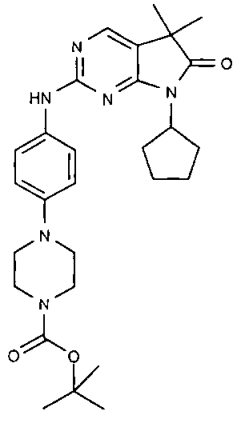
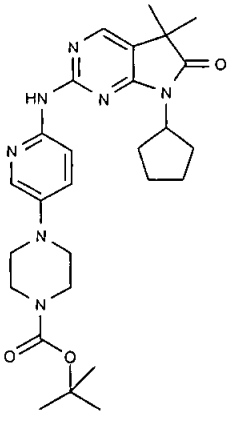





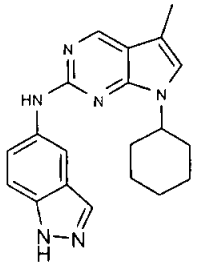
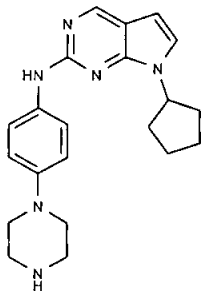
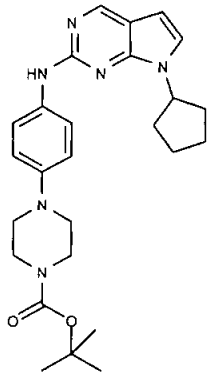
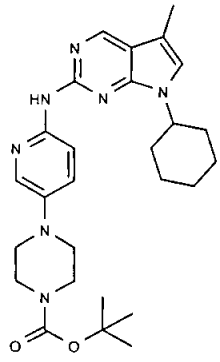




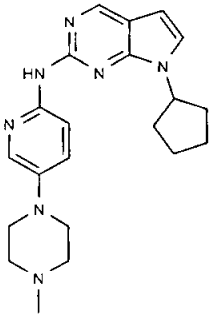
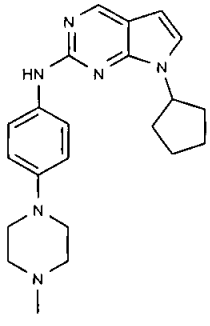
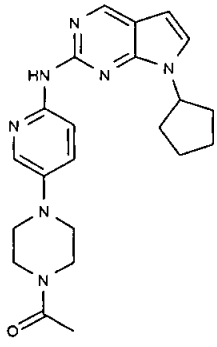
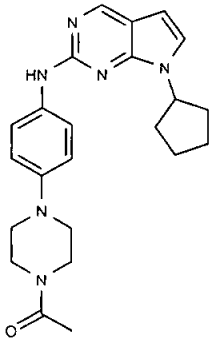





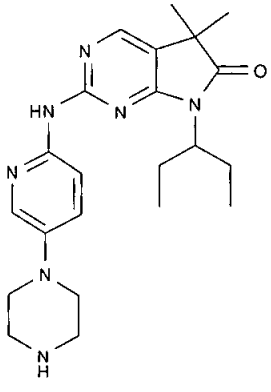
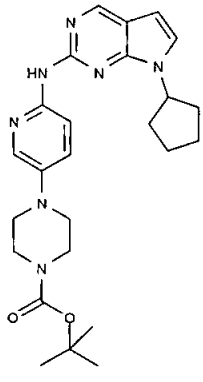
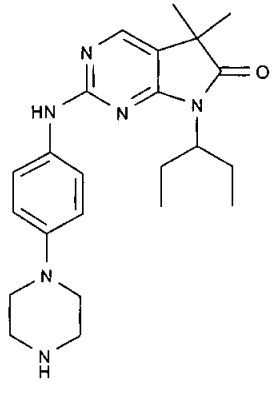
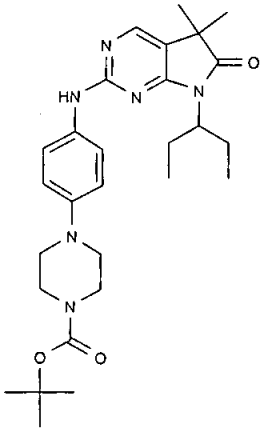





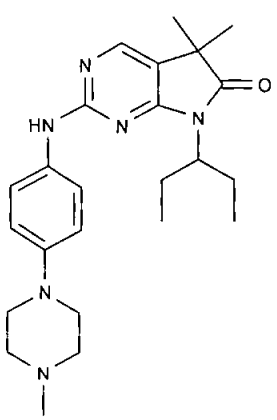





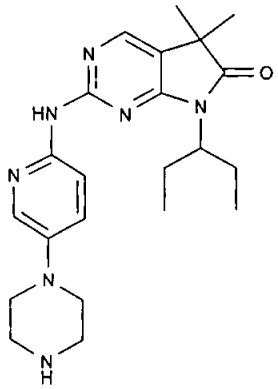





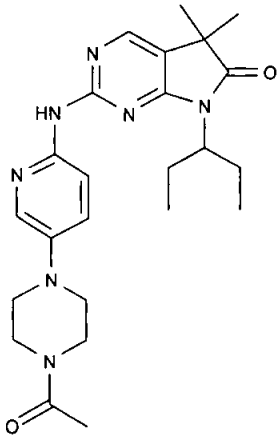









y



17. El método de la reivindicación 1, en donde la cinasa de proteína es una cinasa de proteína tirosina.

18. El método de la reivindicación 1, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRafl, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFRI, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'ell t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, y Zap70.

19. El método de la reivindicación 18, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

20. El método de la reivindicación 18, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak1, Jak2, y Jak3.

21. El método de la reivindicación 18, en donde la cinasa de

proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak3 y CDK4.

22. El método de la reivindicación 1, en donde la cinasa de proteína está en un cultivo celular.

23. El método de la reivindicación 1, en donde la cinasa de proteína está en un mamífero.

24. Un método para el tratamiento de un trastorno asociado con la cinasa de proteína, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto tal que se trate el trastorno asociado con la cinasa de proteína, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula I.

25. El método de la reivindicación 24, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

26. El método de la reivindicación 24, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak1, Jak2, y Jak3.

27. El método de la reivindicación 24, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak3 y CDK4.

28. El método de la reivindicación 24, en donde el trastorno asociado con la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de las células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis,

enfermedades del sistema nervioso, y cáncer.

29. El método de la reivindicación 24, en donde el trastorno asociado con la cinasa de proteína es cáncer.

30. El método de la reivindicación 29, en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario, ovarios, gástrico, óseo, y pancreático.

31. El método de la reivindicación 24, en donde el trastorno asociado con la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en rechazo de trasplante de órganos, xeno-trasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes Tipo 1 y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de tiroides, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, y leucemia.

32. El método de la reivindicación 24, en donde la enfermedad se selecciona a partir de una respuesta inmune, una enfermedad autoinmune, una enfermedad neurodegenerativa, o una malignidad sólida o hematológica.

33. El método de la reivindicación 24, en donde la enfermedad se selecciona a partir de una reacción alérgica o de hipersensibilidad tipo I, asma, enfermedad del injerto contra el huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica familiar, leucemia, o linfoma.

34. Un método para el tratamiento de una enfermedad

autoinmune, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto tal que se trate la enfermedad autoinmune, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula I.

35. El método de la reivindicación 34, en donde la enfermedad autoinmune se selecciona a partir del grupo que consiste en anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia neonatal autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, autoinmuno-citopenia, anemia hemolítica, síndrome anti-fosfolípidos, dermatitis, encefalomielitis alérgica, miocarditis, policondritis recurrente, cardiopatía reumática, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, neuritis, uveítis, oftalmia, poliendocrinopatías, púrpura, Enfermedad de Reiter, Síndrome de Stiff-Man, inflamación pulmonar autoinmune, autismo, Síndrome de Gillain-Barre, diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedad inflamatoria autoinmune de los ojos, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, pénfigo, autoinmunidades de receptores, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, artritis reumatoide, enfermedad de tejido conectivo mixto, polimiositis/ dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad idiopática de Addison, infertilidad, glomerulonefritis, penfigoide buloso, síndrome de Sjogren, diabetes mellitus, resistencia a fármacos adrenérgicos, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitiligo, vasculitis, síndrome posterior a infarto de miocardio, síndrome de cardiotomía, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias, hepatitis

activa crónica, cirrosis biliar primaria, y enfermedades de hipersensibilidad mediadas por las células-T.

36. Un método para el tratamiento de rechazo de trasplante, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto tal que se trate el rechazo de trasplante, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula I.

37. El método de la reivindicación 36, en donde el rechazo de trasplante se selecciona a partir del grupo que consiste en enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo relacionado con xeno-trasplante, rechazo relacionado con trasplante de órganos, rechazo relacionado con trasplante agudo, rechazo de heteroinjerto o de homoinjerto, y lesión isquémica o por reperfusión incurrida durante trasplante de órganos.

38. Un método para el tratamiento de cáncer, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto tal que se trate la enfermedad o el trastorno de cáncer, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula I.

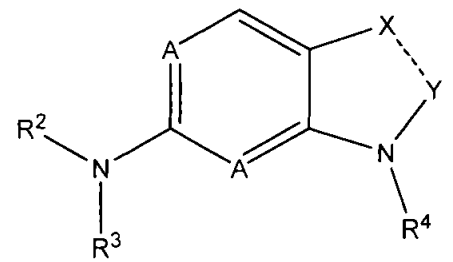
39. El método de la reivindicación 38, en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cabeza y cuello, mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario, gastrointestinal, de ovarios, próstata, gástrico, óseo, pulmonar de células pequeñas, glioma, colo-rectal, y pancreático.

40. El método de las reivindicaciones 1, 24, 34, 36, ó 38, en donde se administra el compuesto de la Fórmula I o la sal del mismo de una manera simultánea o en secuencia, con un agente anti-inflamatorio, anti-proliferativo, quimioterapéutico, inmunosupresor, contra el cáncer, citotóxico, o con un inhibidor de cinasa diferente de un compuesto de la Fórmula I o sal del mismo.

41. El método de la reivindicación 40, en donde el compuesto de la Fórmula I o la sal del mismo se administra, de una manera simultánea o en secuencia, con uno o más de un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados a partir de anti-ICAM-3, anti-receptor de IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloqueen la interacción entre CD40 y gp39, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de la función de NF-kappa B, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, esteroides, compuestos de oro, agentes anti-proliferativos, FK506, micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF-α, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina, leflunimida, inhibidores de ciclo-oxigenasa-2, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorrubicina, carminomicina, daunorrubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercapto-purina, gemcitabina, citosina-arabinosida, podofilotoxina, etoposida, fosfato de etoposida, teniposida, melfalano, vinblastina, vincristina, leurosidina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.

42. Un tratamiento de un trastorno asociado con cinasa de proteína empacado, el cual comprende un compuesto modulador de la cinasa de proteína de la Fórmula I, empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto modulador de cinasa de proteína con el fin de tratar un trastorno asociado con la cinasa de proteína.

43. Un compuesto de la Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

la línea punteada indica un enlace individual o doble;

A es N o CR^5, en donde R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo sustituido, y hetero-arilo sustituido;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8

átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, arilo, arilo sustituido, hetero-arilo, y hetero-arilo sustituido;

cuando el enlace entre X e Y es un enlace individual, X es CR^6R^7, NR^8 o C=O, e Y es CR^9R^{10} o C=O;

cuando el enlace entre X e Y es un doble enlace, X es N o CR^{11}, e Y es CR^{12};

en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, hetero-arilo, hetero-arilo sustituido, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, y hetero-ciclilo sustituido;

R^8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, CN, C=NOH, $C=NOCH_3$, C(O)H, C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo

sustituido, hetero-arilo sustituido, $-BNR^{13}R^{14}$, $-BOR^{13}$, $-BC(O)R^{13}$, $-BC(O)OR^{13}$, $-BC(O)NR^{13}R^{14}$; en donde B es un enlace, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono ramificado; en donde R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-ciclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, hetero-ciclilo sustituido, arilo sustituido, y hetero-arilo sustituido.

RESUMEN

La presente solicitud describe compuestos orgánicos que son útiles para el tratamiento, la prevención, y/o el alivio de enfermedades; en particular se describen compuestos de pirrolo-pirimidina y sus derivados, que inhiben a las cinasas de proteína. Los compuestos orgánicos son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

* * * * *

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/069595

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

To:

MCNALLY, Lydia T.
Novartis
Corporate Intellectual Property
One Health Plaza Bldg. 104
East Hanover, NJ 07936-1080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
19 May 2008 (19.05.2008)

Applicant's or agent's file reference
50225-WO-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/069595

International filing date *(day/month/year)*
24 May 2007 (24.05.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
ASTEX THERAPEUTICS LTD
436 Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge, CB4 OQA
United Kingdom

State of Nationality: GB | State of Residence: GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for all designated States except the United States of America.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Authorized officer
Park Kwang Woon
e-mail pt12.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 12

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 December 2007 (06.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/140222 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2007/069595

(22) International Filing Date: 24 May 2007 (24.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/808,605 26 May 2006 (26.05.2006) US

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

(71) Applicant *(for AT only)*: **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BRAIN, Christopher Thomas** [GB/US]; Novartis Institues for BioMedical Research Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **THOMA, Gebhard** [DE/DE]; Talweg 32, 79540 Lörrach (DE). **SUNG, Moo Je** [KR/US]; 24 Chester Road, Belmont, MA 02478 (US).

(74) Agent: **MCNALLY, Lydia T.**; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SL, 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, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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

WO 2007/140222 A2

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR USES

(57) Abstract: The present application describes organic compounds that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of diseases, particularly pyrrolopyrimidine compounds and derivatives are described which inhibit protein kinases. The organic compounds are useful in treating proliferative disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/069595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/519 A61K31/52 A61K31/522 A61P1/00 A61P3/10
A61P9/00 A61P11/06 A61P15/00 A61P17/06 A61P17/00
A61P19/02 A61P25/28 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC C07D487/04

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, BEILSTEIN Data, WPI Data, BIOSIS, 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 2005/023761 A (KEMIA INC [US]; BOMAN ERIK [US]; CEIDE SUSANA C [US]; DAHL RUSSELL [US]) 17 March 2005 (2005-03-17) abstract paragraphs [0164] - [0186] page 192; compound 42	1-4,6, 11-13, 17-43
X	WO 2005/080393 A (IRM LLC [US]; CHOI HA-SOON [US]; WANG ZHICHENG [US]; GRAY NATHANAEL SC) 1 September 2005 (2005-09-01) the whole document	1-6, 8-15, 17-43

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 June 2008	23/06/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Jakobs, Andreas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/069595

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GAULON C ET AL: "A General and Facile Route to New Trisubstituted Purin-8-ones" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 13, 7 July 2005 (2005-07-07), pages 2227-2233, XP002413755 ISSN: 0039-7881 abstract page 2227, column 1, paragraph 1; figure 1; table 1	43
X	WO 2005/107760 A (IRM LLC [US]; HONG JIYONG [US]; GRAY NATHANAEL S [US]; SCHULTZ PETER [ ]) 17 November 2005 (2005-11-17) abstract paragraphs [0028] - [0036] compounds 1-217	1-6, 8-14, 17-35,43
X	CHOI, HA-SOON ET AL: "Design and synthesis of 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as focal adhesion kinase inhibitors. Part 1" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 16(8), 2173-2176 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 2006, XP002472293 the whole document	1-5,8,9, 11-14, 17-33, 39,43
X	WO 03/074530 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 12 September 2003 (2003-09-12) abstract table 1; compounds 32-36,39 page 38, line 15 - page 40, line 24	1-5, 10-14, 17-43
P,X	WO 2006/074985 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FREYNE EDDY JEAN EDGARD [BE]; LACRAMPE) 20 July 2006 (2006-07-20) see compound 89, page 54 the whole document pages 10,28,29	1-35, 38-43
P,X	WO 2006/091737 A (KEMIA INC [US]; SEBO LUBOMIR [SK]; KAHL JEFFREY [US]; LUM CHRISTOPHER) 31 August 2006 (2006-08-31) abstract; examples 15a-15k paragraphs [0059], [0113] example 4; table 7 example 9; table 13 pages 107-111; table 14	1-9, 11-14, 17-35, 38-43

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/069595

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2007/058990 A (KEMIA INC [US]; DELAET NANCY [US]; LARSON CHRISTOPHER [US]; PRYOR KENT) 24 May 2007 (2007-05-24) abstract page 8, lines 11-13; claims 1-3	1-6, 17-27, 35,43
X,P	WO 2006/076595 A (SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC [US]; ALBERS RONALD [US]; AYALA LETICIA [US) 20 July 2006 (2006-07-20) abstract paragraphs [0024] - [0030]; table 1 paragraphs [0200] - [0218]; examples 1-25	1-7, 10-14, 17-43
X,P	JP 2006 241089 A (ASTELLAS PHARMA INC) 14 September 2006 (2006-09-14) abstract; examples 1-499	1-3,5,6, 10-15, 17-28, 31-35, 40-43
X	WO 2006/045828 A (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; ARTS FRANK XAVIER JOZEF HERWIG [BE]; GUILLEMON) 4 May 2006 (2006-05-04) abstract; table 4 page 40, line 9 - page 41, line 27	1-6,10, 11, 17-29, 31,32, 34,35, 40-43
X,P	WO 2007/030438 A (PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY [US]; COLE ANDREW G [US]; BRESCIA MARC-RAL) 15 March 2007 (2007-03-15) claims 1-22; table 1	1-5, 10-14, 17-28, 31,34, 40-43
P,X	MORIARTY ET AL: "The synthesis and SAR of 2-amino-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines: A new class of Aurora-A kinase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16, no. 22, 30 October 2006 (2006-10-30), pages 5778-5783, XP005839098 ISSN: 0960-894X the whole document	1-7, 10-32, 39-43
E	WO 2007/127382 A (SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC [US]; ALBERS RONALD J [US]; AYALA LETICIA [) 8 November 2007 (2007-11-08) paragraphs [0023] - [0029]; table 1 paragraphs [0199] - [0227]	1-7, 10-14, 17-43

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/069595

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2007/104053 A (PHARMACOPEIA, INC [US]; COLE ANDREW G [US]; BRESCIA MARC-RALEIGH [US];) 13 September 2007 (2007-09-13) the whole document	1-7, 10-14, 17-35, 38-43

500

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/069595

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-41 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7,11-43 (partially) 8,9

Compounds of formula (I) wherein the bond between X and Y is a single bond and use thereof for regulating, modulating or inhibiting protein kinase activity, i.e. for treating the disordes specified in claims 28-39

---

2. claims: 1-7,11-43 (partially) 10

Compounds of formula (I) wherein the bond between X and Y is a double bond and use thereof for regulating, modulating or inhibiting protein kinase activity, i.e. for treating the disordes specified in claims 28-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/069595

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005023761 A	17-03-2005	AU 2004270733 A1	17-03-2005
		BR PI0414313 A	07-11-2006
		CA 2538820 A1	17-03-2005
		EP 1670787 A2	21-06-2006
		JP 2007505127 T	08-03-2007
		MX PA06002853 A	14-06-2006
WO 2005080393 A	01-09-2005	AU 2005214352 A1	01-09-2005
		BR PI0507668 A	17-07-2007
		CA 2553785 A1	01-09-2005
		CN 1918158 A	21-02-2007
		EP 1713806 A1	25-10-2006
		JP 2007522241 T	09-08-2007
WO 2005107760 A	17-11-2005	NONE	
WO 03074530 A	12-09-2003	AU 2003210388 A1	16-09-2003
		BR 0308232 A	28-12-2004
		CA 2477721 A1	12-09-2003
		CN 1639168 A	13-07-2005
		EP 1485390 A1	15-12-2004
		JP 2005526057 T	02-09-2005
		MX PA04008592 A	06-12-2004
		RU 2301233 C2	20-06-2007
WO 2006074985 A	20-07-2006	AU 2006205851 A1	20-07-2006
		CA 2594425 A1	20-07-2006
		EP 1846408 A1	24-10-2007
		US 2008070914 A1	20-03-2008
WO 2006091737 A	31-08-2006	NONE	
WO 2007058990 A	24-05-2007	NONE	
WO 2006076595 A	20-07-2006	AU 2006204792 A1	20-07-2006
		CA 2595182 A1	20-07-2006
		EP 1838710 A1	03-10-2007
		KR 20070120940 A	26-12-2007
JP 2006241089 A	14-09-2006	NONE	
WO 2006045828 A	04-05-2006	AR 051410 A1	10-01-2007
		AU 2005298637 A1	04-05-2006
		CA 2577588 A1	04-05-2006
		CN 101048410 A	03-10-2007
		KR 20070085286 A	27-08-2007
		US 2008085907 A1	10-04-2008
WO 2007030438 A	15-03-2007	NONE	
WO 2007127382 A	08-11-2007	NONE	
WO 2007104053 A	13-09-2007	US 2008032971 A1	07-02-2008

503

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-124716- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 15:52:14 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTES II Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 502

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] 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 [ ]
- 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

Fecha 24 nov 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia