64207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

CSA056494

Organización y Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-64207

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE CONTIENEN UNA UNIDAD HETEROARILAMIDA O HETEROARILFENILO

SOLICITANTE: 1) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED, 2) THE INSTITUTE OF CANCER RESERACH:ROYAL CANCER HOSPITAL, 3) CANCER RESEARCH TECHONOLOGY LIMITED, 4) AstraZeneca AB

DIRECCIÓN: 1) 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA Gran Bretaña; 2) N123 Old Brompton Road, London SW7 3RP Gran Bretaña; 3) Sardinia House, Sardinia Street, London WC2A 3NL; Gran Bretaña; 4) Se-151 85, Södertalje Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

1/2

BOGOTÁ: 18 de Junio de 2009

991

P2009/000109

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-064207- -00000-0000
Fecha: 2009-06-19 16:17:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 543

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000109**

SOLICITUD DE:

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

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED, THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH:ROYAL CANCER HOSPITAL, CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED, ASTRAZENECA AB**
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: Británica
Lugar de Constitución: Gran Bretaña
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

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

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
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 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/050777 Fecha Diciembre 20,2007

Publicación Internacional No. WO 2008/075110 Fecha Junio 26, 2008

(6) **Título (54)** **PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE CONTIENEN UNA UNIDAD HETEROARILAMIDA O HETEROARILFENILO**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, C07D 473/34, C07D 471/04, A61K 31/519, A61P 35/00

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

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Diciembre 21, 2006	0625682.0
US	Diciembre 21, 2006	60/871,355
US	Octubre 25, 2007	60/982,636
US	Noviembre 7, 2007	60/986,150

(9) **Comprobante de pago No.** 09-44,592 **Fecha** Junio 16 de 2009

(10) **ANEXOS**

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 08.124.716 y 08-136.717
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
	Declaraciones.
X	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
X	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
	Arte final 12 x 12.
	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
X	Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

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

SOLICITANTES

PCT/GB2007/050777

1. **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED,**
   436 Cambridge Science Park,
   Milton Road, Cambridge
   Cambridgeshire CB4 0QA
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

2. **THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH:ROYAL CANCER HOSPITAL,**
   N123 Old Brompton Road,
   London sw7 3RP
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

3. **CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED,**
   Sardinia House, Sardinia Street,
   London WC2A 3NL
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

4. **ASTRAZENECA AB**
   Se-151 85, Södertalje
   Suecia
   Nacionalidad: Sueca

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2007/050777

Steven John WOODHEAD,
436 Cambridge
Science Park, Milton Road,
Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Christopher HAMLETT,
436 Cambridge
Science Park, Milton Road,
Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Marinus Leendert VERDONK,
436 Cambridge
Scoence Park, Milton Road,
Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Neozelandés

Hannah Fiona SORE,
170 Perne Road,
Cambridge Cambridgeshire
CB1 3NX
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

David Winter WALKER,
Suite 52
23 Cambridge Science Park
Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Ian COLLINS,
15 Cotswold Road, Sutton
Surrey SM2 5NG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

John CALDWELL,
15 Cotswold Road, Sutton
Surrey SM2 5NG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Tatiana Faria DA FONSECA MCHARDY,
15 Cotswold Road, Sutton
Surrey SM2 5NG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Portuguesa

Richard William Arthur LUKE,
AstraZeneca R & D Arderley Park,
Macclesfield Cheshire
SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Zbigniew Stanley MATUSIAK,
AstraZeneca R & D Arderley Park,
Macclesfield Cheshire
SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Gregory Richard CARR,
AstraZeneca R & D Arderley Park,
Macclesfield Cheshire
SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Jeffrey James MORRIS,.
AstraZeneca R & D Arderley Park,
Macclesfield Cheshire
SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Kwai Ming CHEUNG,
15 Cotswold Road, Sutton
Surrey SM2 5NG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-064207- -00000-0000

Fecha: 2009-06-19 16:17:29 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 543

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,592
FECHA : JUNIO 16 DE 2009

***** 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	105800155	16/06/2009	6,975,000.00

***** 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	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

Nombramiento de Director o Secretario

No. de la empresa:	3751674
Nombre completa de la compañía:	ASTEX TECHNOLOGY LIMITED
Código de barras:	*F288AF10*
Fecha de nombramiento:	18 de mayo de 1999
Fecha de nacimiento:	6 de agosto de 62

Nombramiento de Director:

Nombre:	HARREN
Apellido:	JHOTI
Dirección residencial usual:	Westdene, Baldock RD
Ciudad de la empresa:	Bintingford
Código postal:	569 903
Condado/Región:	Herts
País:	Reino Unido
Nacionalidad:	Británico
Ocupación comercial:	Gerente de Investigaciones

Firma de autorización:	(Firmado)
Fecha:	22 de mayo de 1999

Un director, secretario, etc., debe firmar el formulario siguiente: (Firmado)

Fecha: 22 de mayo de 1999

Cameron McKenna. Mitre House, 160 Aldersgate Street, London, EC1A 4dd

Tel: 0171 367 3000

Número DX 135316 Intercambio DX Barbican 2

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Cuando haya llenado y firmado el formulario, por favor envíelo al Registrador de Compañías a: Companies House, Crown Way, Cardiff, CF4 3UZ DX 33050 Cardiff para las compañías registradas en Inglaterra y Gales o
Companies House, 37 Castle Terrace, Edinburgh, EH1 2EB para compañías registradas en Escocia. DX 235 Edimburgo.

No. de la Compañía: 3751674

CERTIFICADO DE CONSTITUCIÓN POR CAMBIO DE NOMBRE

Compañía No. 3751674

El Registrador de Compañía para Inglaterra y Gales certifica por medio del presente documento que ASTEX TECHNOLOGY LIMITED,
Habiendo cambiado por resolución especial su nombre, ahora se constituye bajo el nombre de ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.

Dado en Companies House, Cardiff, este día 27 de junio de 2005.

Primer sello: "Registrador de Compañías para Inglaterra y Gales. Sello Oficial del Registrador de Compañías"
Segundo sello: "Companies House"

Apostille adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjustici

APOSTILLA:
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

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

El presente documento público

2. Ha sido firmado por:	Peter C. Fletcher
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de:	Dicho Notario Público

Certificado

5. En:	Londres
6. El:	17 de febrero de 2009
7. Por:	Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth
8. Bajo el No.:	I064687
9. Sello / estampilla:	Oficina del Exterior y de la Commonwealth – Londres.
10. Firma:	D. Lynch – Secretario de Estado

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

"FIN DE LA TRADUCCIÓN"

Certificación:
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.
Documento: "OlarteRaisbeck - Cert. Notarial"
Fecha: 7 de marzo de 2009.
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.
Dirección: Carrera 15 # 99 - 13 Of. 411, Bogotá, D.C.
Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.
E-mail: traesser1@yahoo.com
Traducción # 12 - 677

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

.TERAISBECK
.E 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 Melo

10

Power of Attorney

The undersigned,

El suscrito,

Astex Therapeutics Ltd.

domiciled in

domiciliado en

436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0QA, United Kingdom

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.

Poder

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: [signature] Harren Jhoti, Chief Executive Officer

Date/Fecha: 13th February 2009

City,Country/Ciudad,País: CAMBRIDGE, UK

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A – 37, Piso 10, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

11

NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
13th February 2009
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Harren Jhoti
of legal age and domiciled in
436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0QA, United Kingdom
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Chief Executive Officer of Astex Therapeutics Ltd

3. That Astex Therapeutics Ltd, having its principal place of business located in 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0QA, United Kingdom is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Form 288a 'Appointment of Director or secretary' which appoints Harren Jhoti as Director of Astex Technology Limited (Company Number 3751674) on 18 May 1999, which Company changed its name to Astex Therapeutics Limited on 27 June 2005 as evidenced by the Certificate of Incorporation on Change of Name

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

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

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

4. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Notary Public
England for
Cambridge UK

My commission is for life.

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **Peter C Fletcher**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

   Certified/Attesté
6. the/le **17 February 2009**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **I064687**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **D Lynch**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

'Laserform'
rm International Ltd.

288a

13

e complete in typescript,
in bold black capitals.

Appointment of director or secretary

(NOT for resignation (use Form 288b) or change of particulars (use Form 288c))

Company Number 3751674

Company Name in full ASTEX TECHNOLOGY LIMITED

* F 2 8 8 A F 1 0 *

Date of appointment: Day 15 Month 5 Year 99

†Date of Birth: Day 06 Month 08 Year 62

Appointment form Appointment as director [X] as secretary [ ]

Please mark the appropriate box. If appointment is as a director and secretary mark both boxes.

Notes on completion appear on reverse.

NAME *Style / Title [ ] *Honours etc [ ]

Forename(s) HARREN

Surname JHOTI

Previous Forename(s) [ ] Previous Surname(s) [ ]

Usual residential address WESTDENE, BALDOCK RD

Post town BUNTINGFORD Postcode SG9 9DJ

County / Region HERTS Country UK

†Nationality BRITISH †Business occupation RESEARCH MANAGER

†Other directorships (additional space overleaf) [ ]

I consent to act as ** director / ~~secretary~~ of the above named company

Consent signature M. Jhoti **Date** 22/5/99

Voluntary details.
† Directors only.

A director, secretary etc must sign the form below.

Signed [signature] **Date** 22/5/99

**Please delete as appropriate

(** a director / ~~secretary~~ / ~~administrator~~ / administrative receiver / ~~receiver manager~~ / ~~receiver~~)

Please give the name, address, telephone number and, if available, a DX number and Exchange of the person Companies House should contact if there is any query.

Cameron McKenna
Mitre House, 160 Aldersgate Street, London, , EC1A 4DD

REF KLH

Tel 0171 367 3000
DX number DX 135316 DX exchange BARBICAN 2

When you have completed and signed the form please send it to the Registrar of Companies at:

Companies House, Crown Way, Cardiff, CF4 3UZ **DX 33050 Cardiff**
for companies registered in England and Wales

or

Companies House, 37 Castle Terrace, Edinburgh, EH1 2EB
for companies registered in Scotland **DX 235 Edinburgh**

Laserform International 1/97

Company Number 3751674

†Other directorships

NOTES

Show the full forenames, NOT INITIALS. If the director or secretary is a corporation or Scottish firm, show the name on surname line and registered or principal office on the usual residential line.

Give previous forenames or surname(s) except:
- for a married woman, the name by which she was known before marriage need not be given.
- for names not used since the age of 18 or for at least 20 years

A peer or individual known by a title may state the title instead of or in addition to the forenames and surname and need not give the name by which that person was known before he or she adopted the title or succeeded to it.

Other directorships.

Give the name of every company incorporated in Great Britain of which the person concerned is a director or has been a director at any time in the past five years.

You may exclude a company which either is, or at all times during the past five years when the person concerned was a director, was
- dormant
- a parent company which wholly owned the company making the return, or
- another wholly owned subsidiary of the same parent company.

CERTIFICATE OF INCORPORATION

ON CHANGE OF NAME

Company No. 3751674

The Registrar of Companies for England and Wales hereby certifies that

ASTEX TECHNOLOGY LIMITED

having by special resolution changed its name, is now incorporated

under the name of

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

Given at Companies House, Cardiff, the 27th June 2005

REGISTRAR OF COMPANIES FOR ENGLAND AND WALES

THE OFFICIAL SEAL OF THE REGISTRAR OF COMPANIES

Companies House

— for the record —

HC006A

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYE
Licencia 376 - 1993 Minius

Apostilla adjunta:

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

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. 10-054

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

19

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olart
J. Ian Raisbec
Ana María Frie
Juan Guillermo Mour
Natalia Castr

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodrígue
Lina Mosquer
Catalina Barbastefan

Of Couns
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

Poder

The undersigned, AstraZeneca AB

domiciled in Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

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, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. 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.

El suscrito,

domiciliado en

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, transigir, 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: **Anders Burén**
Authorized Signatory

Date/Fecha: 24 OCTOBER 2007

City,Country/Ciudad,País: SÖDERTÄLJE

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that
ANDERS BURÉN
duly authorized to sign for
ASTRAZENECA AB
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26
Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Anders Burén
Authorised Signatory

21

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification	Certificación Notarial
On this date,	En esta fecha,
The undersigned Notary Public certifies:	el Notario Público suscrito certifica:
1. That	1. Que
of legal age and domiciled in	mayor de edad y domiciliado
signed the foregoing document.	suscribió el documento que antecede.
2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB	2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de
3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN 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. Que con sede principal ubicada en está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.	4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):	5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):
1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB	
2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY	

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 – Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (llegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que

AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

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. 10-053

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusti

25

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se

BOLAGSVERKET · SWEDISH COMPANIES' REGISTRATION OFFICE

Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: **556011-7482**

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

Anna-Karin Östin

BOLAGSVERKET · SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM · ANNE-MARIE BONDE

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

28

No. 11426
The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that
Mrs Anna-Karin Östin

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in ~~his~~ her official capacity

Fee Stockholm this 14th day of August
Kr 60/- PAID 2007

Agneta Söderlund

MINISTRY FOR FOREIGN AFFAIRS

STOCKHOLM
EMBASSY OF THE SUDAN

SIGNATURE OF Agneta Söderlund
AND STAMP OF: Sec MFA
SIGNATURE: Mohamed Hussein
DATE: 20-08-07

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/075110 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2007/050777

(22) International Filing Date:
20 December 2007 (20.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0625682.0	21 December 2006 (21.12.2006)	GB
60/871,355	21 December 2006 (21.12.2006)	US
60/982,636	25 October 2007 (25.10.2007)	US
60/986,150	7 November 2007 (07.11.2007)	US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH:ROYAL CANCER HOSPITAL** [GB/GB]; 123 Old Brompton Road, London SW7 3RP (GB). **CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED** [GB/GB]; Sardinia House, Sardinia Street, London WC2A 3NL (GB). **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; Se-151 85, Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

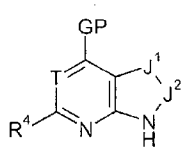
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **WOODHEAD, Steven, John** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **HAMLETT, Christopher** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **VERDONK, Marinus, Leendert** [NL/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **SORE, Hannah, Fiona** [GB/GB]; 170 Perne Road, Cambridge Cambridgeshire CB1 3NX (GB). **WALKER, David, Winter** [GB/GB]; Suite 51, 23 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB40QA (GB). **COLLINS, Ian** [GB/GB]; 15 Cotswold Road, Sutton Surrey SM2 5NG (GB). **CALDWELL, John** [GB/GB]; 15 Cotswold Road, Sutton Surrey SM2 5NG (GB). **DA FONSECA MCHARDY, Tatiana, Faria** [PT/GB]; 15 Cotswold Road, Sutton Surrey (GB). **LUKE, Richard William, Arthur** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **MATUSIAK, Zbigniew, Stanley** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **CARR, Gregory, Richard** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **MORRIS, Jeffrey, James** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **CHEUNG, Kwai, Ming** [GB/GB]; 15 Cotswold Road, Sutton Surrey SM2 5NG (GB).

(74) Agent: **HUTCHINS, Michael, Richard**; Prospect House, 8 Pembroke Road, Sevenoaks Kent TN13 1XR (GB).

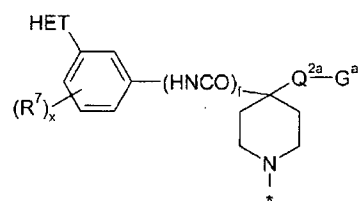
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

[Continued on next page]

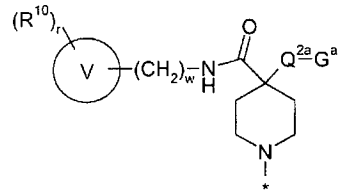
(54) Title: SUBSTITUTED PIPERIDINES CONTAINING A HETEROARYLAMIDE OR HETEROARYLPHENYL MOIETY



(I)



(GP1)



(GP2)

(57) Abstract: The invention provides compounds of the formula (I) having PKA and PKB kinase inhibiting compounds of the formula (I): GP 1 J T 2 J N 4 R N H (I) or salts, solvates, tautomers or N-oxides thereof, wherein (1) GP is a group GP1: HET 2a a Q G (HNCO)f 7 (R)x N * (GP1) (2) GP is a group GP2: 10 (R)r O 2a a QG (CH2)w N V H N * (GP2) wherein HET is a monocyclic or bicyclic heterocyclic group containing up to 4 heteroatom ring members; the ring V is a monocyclic or bicyclic heteroaryl group of 5 to 10 ring members; and J1, J2, R4, R7, R10, Q2a, Ga, x, w and f are as defined in the claims

WO 2008/075110 A1

WO 2008/075110 A1

CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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*

SUBSTITUTED PIPERIDINES CONTAINING A HETEROARYLAMIDE OR HETEROARYLPHENYL MOIETY

This invention relates to purine, purinone and deazapurine and deazapurinone compounds or structural isomers thereof that inhibit or modulate the activity of protein kinase B (PKB) and/or protein kinase A (PKA), to the use of the compounds in the treatment or prophylaxis of disease states or conditions mediated by PKB and/or PKA, and to novel compounds having PKB and/or PKA inhibitory or modulating activity. Also provided are pharmaceutical compositions containing the compounds and novel chemical intermediates.

Background of the Invention

Protein kinases constitute a large family of structurally related enzymes that are responsible for the control of a wide variety of signal transduction processes within the cell (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II,* Academic Press, San Diego, CA). 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 (e.g., Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.,* 9:576-596 (1995); Knighton, *et al.*, *Science,* 253:407-414 (1991); Hiles, *et al.*, *Cell,* 70:419-429 (1992); Kunz, *et al.*, *Cell,* 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, *et al.*, *EMBO J.,* 13:2352-2361 (1994)).

Protein kinases may be characterized by their regulation mechanisms. These mechanisms include, for example, autophosphorylation, transphosphorylation by other kinases, protein-protein interactions, protein-lipid interactions, and protein-polynucleotide interactions. An individual protein kinase may be regulated by more than one mechanism.

Kinases regulate many different cell processes including, but not limited to, proliferation, differentiation, apoptosis, motility, transcription, translation and other signalling processes, by adding phosphate groups to target proteins. These phosphorylation events act as molecular on/off switches that can modulate or regulate the target protein biological function. Phosphorylation of target proteins occurs in response to a variety of extracellular signals (hormones, neurotransmitters, growth and differentiation factors, etc.), cell cycle events, environmental or nutritional stresses, etc. The appropriate protein kinase functions

in signalling pathways to activate or inactivate (either directly or indirectly), for example, a metabolic enzyme, regulatory protein, receptor, cytoskeletal protein, ion channel or pump, or transcription factor. Uncontrolled signalling due to defective control of protein phosphorylation has been implicated in a number of diseases, including, for example, inflammation, cancer, allergy/asthma, diseases and conditions of the immune system, diseases and conditions of the central nervous system, and angiogenesis.

Apoptosis or programmed cell death is an important physiological process which removes cells no longer required by an organism. The process is important in early embryonic growth and development allowing the non-necrotic controlled breakdown, removal and recovery of cellular components. The removal of cells by apoptosis is also important in the maintenance of chromosomal and genomic integrity of growing cell populations. There are several known checkpoints in the cell growth cycle at which DNA damage and genomic integrity are carefully monitored. The response to the detection of anomalies at such checkpoints is to arrest the growth of such cells and initiate repair processes. If the damage or anomalies cannot be repaired then apoptosis is initiated by the damaged cell in order to prevent the propagation of faults and errors. Cancerous cells consistently contain numerous mutations, errors or rearrangements in their chromosomal DNA. It is widely believed that this occurs in part because the majority of tumours have a defect in one or more of the processes responsible for initiation of the apoptotic process. Normal control mechanisms cannot kill the cancerous cells and the chromosomal or DNA coding errors continue to be propagated. As a consequence restoring these pro-apoptotic signals or suppressing unregulated survival signals is an attractive means of treating cancer.

The signal transduction pathway containing the enzymes phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), PDK1 and PKB amongst others, has long been known to mediate increased resistance to apoptosis or survival responses in many cells. There is a substantial amount of data to indicate that this pathway is an important survival pathway used by many growth factors to suppress apoptosis. The enzymes of the PI3K family are activated by a range of growth and survival factors e.g. EGF, PDGF and through the generation of polyphosphatidylinositols, initiates the activation of the downstream signalling events including the activity of the kinases PDK1 and protein kinase B (PKB) also known as akt. This is also true in host tissues, e.g. vascular endothelial cells as well as neoplasias. PKB

is a protein ser/thr kinase consisting of a kinase domain together with an N-terminal PH domain and C-terminal regulatory domain. The enzyme PKB_{alpha} (akt1) itself is phosphorylated on Thr 308 by PDK1 and on Ser 473 by 'PDK2' now believed to be constituted from the target of rapamycin (TOR) kinase and its associated protein rictor. Full activation requires phosphorylation at both sites whilst association between PIP3 and the PH domain is required for anchoring of the enzyme to the cytoplasmic face of the lipid membrane providing optimal access to substrates.

At least 10 kinases have been suggested to function as a Ser 473 kinase including mitogen-activated protein (MAP) kinase-activated protein kinase-2 (MK2), integrin-linked kinase (ILK), p38 MAP kinase, protein kinase Calpha (PKCalpha), PKCbeta, the NIMA-related kinase-6 (NEK6), the mammalian target of rapamycin (mTOR), the double-stranded DNA-dependent protein kinase (DNK-PK), and the ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene product. Available data suggest that multiple systems may be used in cells to regulate the activation of PKB. Full activation of PKB requires phosphorylation at both sites whilst association between PIP3 and the PH domain is required for anchoring of the enzyme to the cytoplasmic face of the lipid membrane providing optimal access to substrates.

Recently, it has been reported that somatic mutations within the PI3K catalytic subunit, PIK3CA, are common (25-40%) among colorectal, gastric, breast, ovarian cancers, and high-grade brain tumors. PIK3CA mutations are a common event that can occur early in bladder carcinogenesis. In invasive breast carcinomas, PIK3CA alterations are mainly present in lobular and ductal tumours. The PI3K pathway is extensively activated in endometrial carcinomas, and that combination of PIK3CA/PTEN alterations might play an important role in development of these tumors. Tumours activated by mutations of PI3 kinase and loss of PTEN will have sustained activation of PKB and will be as a result disproportionately sensitive to inihibition by PKA/PKB inhibitors.

Activated PKB in turns phosphorylates a range of substrates contributing to the overall survival response. Whilst we cannot be certain that we understand all of the factors responsible for mediating the PKB dependent survival response, some important actions are believed to be phosphorylation and inactivation of the pro-apoptotic factor BAD and caspase 9, phosphorylation of Forkhead transcription factors e.g. FKHR leading to their

exclusion from the nucleus, and activation of the NfkappaB pathway by phosphorylation of upstream kinases in the cascade.

In addition to the anti-apoptotic and pro-survival actions of the PKB pathway, the enzyme also plays an important role in promoting cell proliferation. This action is again likely to be mediated via several actions, some of which are thought to be phosphorylation and inactivation of the cyclin dependent kinase inhibitor of $p21^{Cip1/WAF1}$, and phosphorylation and activation of mTOR, a kinase controlling several aspects of cell size, growth and protein translation.

The phosphatase PTEN which dephosphorylates and inactivates polyphosphatidyl-inositols is a key tumour suppressor protein which normally acts to regulate the PI3K/PKB survival pathway. The significance of the PI3K/PKB pathway in tumourigenesis can be judged from the observation that PTEN is one of the most common targets of mutation in human tumours, with mutations in this phosphatase having been found in ~50% or more of melanomas (Guldberg et al 1997, Cancer Research 57, 3660-3663) and advanced prostate cancers (Cairns et al 1997 Cancer Research 57, 4997). These observations and others suggest that a wide range of tumour types are dependent on the enhanced PKB activity for growth and survival and would respond therapeutically to appropriate inhibitors of PKB.

There are 3 closely related isoforms of PKB called alpha, beta and gamma (AKT1, 2 and 3), which genetic studies suggest have distinct but overlapping functions. Evidence suggests that they can all independently play a role in cancer. For example PKB beta has been found to be over-expressed or activated in 10 – 40% of ovarian and pancreatic cancers (Bellacosa et al 1995, Int. J. Cancer 64, 280 – 285; Cheng et al 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, Oncogene 19, 2324 – 2330), PKB alpha is amplified in human gastric, prostate and breast cancer (Staal 1987, PNAS 84, 5034 – 5037; Sun et al 2001, Am. J. Pathol. 159, 431 –437) and increased PKB gamma activity has been observed in steroid independent breast and prostate cell lines (Nakatani et al 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528 – 21532).

The PKB pathway also functions in the growth and survival of normal tissues and may be regulated during normal physiology to control cell and tissue function. Thus disorders associated with undesirable proliferation and survival of normal cells and tissues may also

benefit therapeutically from treatment with a PKB inhibitor. Examples of such disorders are disorders of immune cells associated with prolonged expansion and survival of cell population leading to a prolonged or up regulated immune response. For example, T and B lymphocyte response to cognate antigens or growth factors such as interferon gamma activates the PI3K/PKB pathway and is responsible for maintaining the survival of the antigen specific lymphocyte clones during the immune response. Under conditions in which lymphocytes and other immune cells are responding to inappropriate self or foreign antigens, or in which other abnormalities lead to prolonged activation, the PKB pathway contributes an important survival signal preventing the normal mechanisms by which the immune response is terminated via apoptosis of the activated cell population. There is a considerable amount of evidence demonstrating the expansion of lymphocyte populations responding to self antigens in autoimmune conditions such as multiple sclerosis and arthritis. Expansion of lymphocyte populations responding inappropriately to foreign antigens is a feature of another set of conditions such as allergic responses and asthma. In summary inhibition of PKB could provide a beneficial treatment for immune disorders.

Other examples of inappropriate expansion, growth, proliferation, hyperplasia and survival of normal cells in which PKB may play a role include but are not limited to atherosclerosis, cardiac myopathy and glomerulonephritis.

In addition to the role in cell growth and survival, the PKB pathway functions in the control of glucose metabolism by insulin. Available evidence from mice deficient in the alpha and beta isoforms of PKB suggests that this action is mediated by the beta isoform primarily. As a consequence, modulators of PKB activity may also find utility in diseases in which there is a dysfunction of glucose metabolism and energy storage such as diabetes, metabolic disease and obesity.

Cyclic AMP-dependent protein kinase (PKA) is a serine/threonine protein kinase that phosphorylates a wide range of substrates and is involved in the regulation of many cellular processes including cell growth, cell differentiation, ion-channel conductivity, gene transcription and synaptic release of neurotransmitters. In its inactive form, the PKA holoenzyme is a tetramer comprising two regulatory subunits and two catalytic subunits.

PKA acts as a link between G-protein mediated signal transduction events and the cellular processes that they regulate. Binding of a hormone ligand such as glucagon to a transmembrane receptor activates a receptor-coupled G-protein (GTP-binding and hydrolyzing protein). Upon activation, the alpha subunit of the G protein dissociates and binds to and activates adenylate cyclase, which in turn converts ATP to cyclic-AMP (cAMP). The cAMP thus produced then binds to the regulatory subunits of PKA leading to dissociation of the associated catalytic subunits. The catalytic subunits of PKA, which are inactive when associated with the regulatory sub-units, become active upon dissociation and take part in the phosphorylation of other regulatory proteins.

For example, the catalytic sub-unit of PKA phosphorylates the kinase Phosphorylase Kinase which is involved in the phosphorylation of Phosphorylase, the enzyme responsible for breaking down glycogen to release glucose. PKA is also involved in the regulation of glucose levels by phosphorylating and deactivating glycogen synthase. Thus, modulators of PKA activity (which modulators may increase or decrease PKA activity) may be useful in the treatment or management of diseases in which there is a dysfunction of glucose metabolism and energy storage such as diabetes, metabolic disease and obesity.

PKA has also been established as an acute inhibitor of T cell activation. Anndahl *et al,* have investigated the possible role of PKA type I in HIV-induced T cell dysfunction on the basis that T cells from HIV-infected patients have increased levels of cAMP and are more sensitive to inhibition by cAMP analogues than are normal T cells. From their studies, they concluded that increased activation of PKA type I may contribute to progressive T cell dysfunction in HIV infection and that PKA type I may therefore be a potential target for immunomodulating therapy.-Aandahl, E. M., Aukrust, P., Skålhegg, B. S., Müller, F., Frøland, S. S., Hansson, V., Taskén, K. *Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. FASEB J.* 12, 855--862 (1998).

It has also been recognised that mutations in the regulatory sub-unit of PKA can lead to hyperactivation in endocrine tissue.

Because of the diversity and importance of PKA as a messenger in cell regulation, abnormal responses of cAMP can lead to a variety of human diseases derived from this, such as irregular cell growth and proliferation (Stratakis, C.A.; Cho-Chung, Y.S.; Protein

Kinase A and human diseases. *Trends Endrocri. Metab.* 2002, 13, 50-52). Over-expression of PKA has been observed in a variety of human cancer cells including those from ovarian, breast and colon patients. Inhibition of PKA would therefore be an approach to treatment of cancer (Li, Q.; Zhu, G-D.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 939-971).

For a review of the role of PKA in human disease, see for example, *Protein Kinase A and Human Disease*, Edited by Constantine A. Stratakis, Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9.

Several classes of compounds have been disclosed as having PKA and PKB inhibitory activity.

WO 99/65909 (Pfizer) discloses a class of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compounds having protein tyrosine kinase activity and which are of potential use as immunosuppressant agents.

WO 2004/074287 (AstraZeneca) discloses piperazinyl-pyridyl amides for use in treating autoimmune diseases such as arthritis. The piperazine group in the compounds can be linked to a purine group.

WO02/18348 (F. Hoffman La Roche) discloses a class of amino-quinazoline derivatives as alpha-1 adrenergic antagonists. A method for preparing the amino-quinazoline compounds involves the use of a gem-disubstituted cyclic amine such as piperidine in which one of the gem substituents is an aminomethyl group.

WO03/088908 (Bristol Myers Squibb) discloses N-heteroaryl-4,4-disubstituted piperidines as potassium channel inhibitors.

WO01/07050 (Schering) discloses substituted piperidines as nociceptin receptor ORL-1 agonists for use in treating cough.

US 2003/0139427 (OSI) discloses pyrrolidine- and piperidine-substituted purines and purine analogues having adenosine receptor binding activity.

WO 2004/043380 (Harvard College *et al.*) discloses technetium and rhenium labelled imaging agents containing disubstituted piperidine metal ion-chelating ligands.

WO 97/38665 (Merck) discloses gem-disubstituted piperidine derivatives having farnesyl transferase inhibitory activity.

EP 1568699 (Eisai) discloses 1,3-dihydroimidazole fused ring compounds having DPPIV-inhibiting activity. The compounds are described as having a range of potential uses including the treatment of cancer.

US 2003/0073708 and US 2003/045536 (both in the name of Castelhano *et al*), WO 02/057267 (OSI Pharmaceuticals) and WO 99/62518 (Cadus Pharmaceutical Corporation) each disclose a class of 4-aminodeazapurines in which the 4- amino group can form part of a cyclic amine such as azetidine, pyrrolidine and piperidine, The compounds are described as having adenosine receptor antagonist activity.

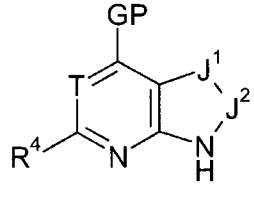
US 6162804 (Merck) discloses a class of benzimidazole and aza-benzimidazole compounds that have tyrosine kinase inhibitor activity.

WO 2005/061463 (Astex) discloses pyrazole compounds having PKB and PKA inhibiting activity.

Summary of the Invention

The invention provides compounds that have protein kinase B (PKB) and/or protein kinase A (PKA) inhibiting or modulating activity, and which it is envisaged will be useful in preventing or treating disease states or conditions mediated by PKB and/or PKA.

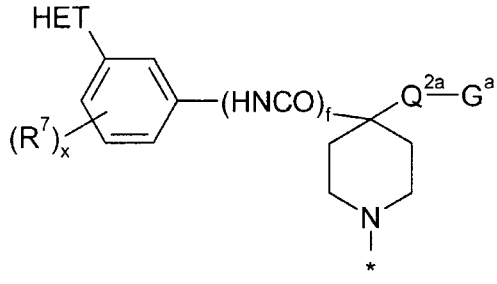
Accordingly, in one aspect, the invention provides a compound of the formula (I):



(I)

or salts, solvates, tautomers or N-oxides thereof, wherein

(1) GP is a group GP1:



(GP1)

wherein f is 0 or 1, x is 0, 1, 2 or 3 and HET is a monocyclic or bicyclic heterocyclic group containing up to 4 heteroatom ring members and being optionally substituted by one or more substituents R^{11} selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-5} hydrocarbylamino, and a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino and mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-5} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl;

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and $(R^q)C=CH$;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

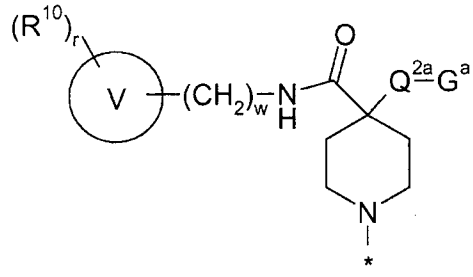
G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; or NR^2R^3 forms a saturated 4 to 7 membered heterocyclic ring optionally containing, in addition to the nitrogen atom of NR^2R^3 a further heteroatom selected from O, N and S, the heterocyclic ring being optionally subsituted by one or more C_{1-4} alkyl groups;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-5} saturated hydrocarbyl, cyano, $CONH_2$, CF_3 and NH_2; and

R^7 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and cyano; or

(2) GP is a group GP2:



(GP2)

wherein

the ring V is a monocyclic or bicyclic heteroaryl group of 5 to 10 ring members containing up to 4 heteroatom ring members selected from O, N and S;

r is 0, 1, 2, 3 or 4 (e.g. r is 0, 1 or 2);

w is 0 or 1;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and $(R^q)C=CH$;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-5} saturated hydrocarbyl, cyano, $CONH_2$, CF_3 and NH_2; and

R^{10} is selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and a group R^a-R^b; wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$,

$X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} hydrocarbyl; and

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$.

The invention also provides:

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for use in the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase B.

- The use of a compound of formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase B.

- A method for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase B, which method comprises administering to a subject in need thereof a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein.

- A compound of the formula (I) or any sub-group thereof as defined herein for use in treating a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal.

- The use of a compound of formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for treating a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal.

- A method for treating a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth in a mammal, which method comprises administering to the mammal a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein in an amount effective in inhibiting abnormal cell growth or abnormally arrested cell death.

- A method for alleviating or reducing the incidence of a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal, which method comprises administering to the mammal a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein in an amount effective in inhibiting abnormal cell growth.

- A method for treating a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal, the method comprising administering to the mammal a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein in an amount effective to inhibit protein kinase B activity.

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for use in inhibiting protein kinase B.

- A method of inhibiting protein kinase B, which method comprises contacting the kinase with a kinase-inhibiting compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein.

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for use in modulating a cellular process (for example cell division) by inhibiting the activity of a protein kinase B and/or protein kinase A.

- The use of a compound of formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for modulating a cellular process (for example cell division) by inhibiting the activity of a protein kinase B and/or protein kinase A.

43

- A method of modulating a cellular process (for example cell division) by inhibiting the activity of a protein kinase B and/or protein kinase A using a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein.

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein for use in the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase A.

- The use of a compound of formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase A.

- A method for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase A, which method comprises administering to a subject in need thereof a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein.

- A method for treating a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal, the method comprising administering to the mammal a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein in an amount effective to inhibit protein kinase A activity.

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein for inhibiting protein kinase A.

- A method of inhibiting protein kinase A, which method comprises contacting the kinase with a kinase-inhibiting compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein.

- A method of modulating a cellular process (for example cell division) by inhibiting the activity of a protein kinase A using a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein.

- The use of a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death.

- A pharmaceutical composition comprising a novel compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein and a pharmaceutically acceptable carrier.

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for use in medicine.

- The use of a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of any one of the disease states or conditions disclosed herein.

- A method for the treatment or prophylaxis of any one of the disease states or conditions disclosed herein, which method comprises administering to a patient (e.g. a patient in need thereof) a compound (e.g. a therapeutically effective amount) of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein.

- A method for alleviating or reducing the incidence of a disease state or condition disclosed herein, which method comprises administering to a patient (e.g. a patient in need thereof) a compound (e.g. a therapeutically effective amount) of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein.

- A method for the diagnosis and treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase B, which method comprises (i) screening a patient to determine whether a disease or condition from which the patient is or may be suffering is one which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase B; and (ii) where it is indicated that the disease or condition from which the patient is thus susceptible, thereafter administering to the patient a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein.

- The use of a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a disease state or condition in a patient who has been screened and has been determined as suffering from, or being at risk of suffering from, a disease or condition which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase B.

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group thereof as defined herein for use in the treatment or prophylaxis of a disease state or condition in a patient who has been screened and has been determined as suffering from, or being at risk of suffering from, a disease or condition which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase B.

- A method for the diagnosis and treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase A, which method comprises (i) screening a patient to determine whether a disease or condition from which the patient is or may be suffering is one which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase A; and (ii) where it is indicated that the disease or condition from which the patient is thus susceptible, thereafter administering to the patient a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein.

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein for use in the treatment or prophylaxis of a disease state or condition in a patient who has been screened and has been determined as suffering from, or being at risk of suffering from, a disease or condition which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase A.

- The use of a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a disease state or condition in a patient who has been screened and has been determined as suffering from, or being at risk of suffering from, a disease or condition which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase A.

- A compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein for use as a modulator (e.g. inhibitor) of protein kinase B and/or protein kinase A.

- The use of a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein for the manufacture of a medicament for modulating (e.g. inhibiting) protein kinase B and/or protein kinase A.

- A method of modulating (e.g. inhibiting) protein kinase B and/or protein kinase A; which method comprises bringing the protein kinase B and/or protein kinase A (e.g. in a cellular environment - for example *in vivo*) into contact with a compound of the formula (I) or (II) or any sub-group or embodiment thereof as defined herein.

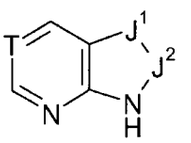
General Preferences and Definitions

Any references to Formula (I) herein shall be taken also to refer to any sub-group of compounds within formula (I) or (II) or any embodiment or example thereof, unless the context requires otherwise.

As used herein, the term "modulation", as applied to the activity of a kinase, is intended to define a change in the level of biological activity of the protein kinase. Thus, modulation encompasses physiological changes which effect an increase or decrease in the relevant protein kinase activity. In the latter case, the modulation may be described as "inhibition". The modulation may arise directly or indirectly, and may be mediated by any mechanism and at any physiological level, including for example at the level of gene expression (including for example transcription, translation and/or post-translational modification), at the level of expression of genes encoding regulatory elements which act directly or indirectly on the levels of kinase activity. Thus, modulation may imply elevated/suppressed expression or over- or under-expression of a kinase, including gene amplification (i.e. multiple gene copies) and/or increased or decreased expression by a transcriptional effect, as well as hyper- (or hypo-)activity and (de)activation of the protein kinase(s) (including (de)activation) by mutation(s). The terms "modulated", "modulating" and "modulate" are to be interpreted accordingly.

As used herein, the term "mediated", as used e.g. in conjunction with a kinase as described herein (and applied for example to various physiological processes, diseases, states, conditions, therapies, treatments or interventions) is intended to operate limitatively so that the various processes, diseases, states, conditions, treatments and interventions to which the term is applied are those in which the kinase plays a biological role. In cases where the term is applied to a disease, state or condition, the biological role played by a kinase may be direct or indirect and may be necessary and/or sufficient for the manifestation of the symptoms of the disease, state or condition (or its aetiology or progression). Thus, kinase activity (and in particular aberrant levels of kinase activity, e.g. kinase over-expression) need not necessarily be the proximal cause of the disease, state or condition: rather, it is contemplated that the kinase mediated diseases, states or conditions include those having multifactorial aetiologies and complex progressions in which the kinase in question is only partially involved. In cases where the term is applied to treatment, prophylaxis or intervention, the role played by the kinase may be direct or indirect and may be necessary and/or sufficient for the operation of the treatment, prophylaxis or outcome of the intervention. Thus, a disease state or condition mediated by a kinase includes the development of resistance to any particular cancer drug or treatment.

In this specification, references to "the bicyclic group" shall, unless the context indicates otherwise, be taken to refer to the group:



In the definition of the compounds of the formula (I) above and as used hereinafter, the term "hydrocarbyl" is a generic term encompassing aliphatic and alicyclic having an all-carbon backbone and consisting of carbon and hydrogen atoms, except where otherwise stated.

In certain cases, as defined herein, one or more of the carbon atoms making up the carbon backbone may be replaced by a specified atom or group of atoms. Examples of hydrocarbyl groups include alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkylalkyl and cycloalkenylalkyl. The examples and preferences expressed below

apply to each of the hydrocarbyl substituent groups or hydrocarbyl-containing substituent groups referred to in the various definitions of substituents for compounds of the formula (I) and sub-groups thereof as defined herein unless the context indicates otherwise.

Generally by way of example, the hydrocarbyl groups can have up to five carbon atoms, unless the context requires otherwise. Within the sub-set of hydrocarbyl groups having 1 to 5 carbon atoms, particular examples are C_{1-4} hydrocarbyl groups (e.g. C_{1-3} hydrocarbyl groups or C_{1-2} hydrocarbyl groups), specific examples being any individual value or combination of values selected from C_1, C_2, C_3, C_4 or C_5 hydrocarbyl groups.

The term "saturated hydrocarbyl", whether used alone or together with a suffix such as "oxy" (e.g. as in "hydrocarbyloxy"), refers to a non-aromatic hydrocarbon group containing no multiple bonds such as C=C and C≡C.

Particular hydrocarbyl groups are saturated hydrocarbyl groups such as alkyl and cycloalkyl groups as defined herein.

The term "alkyl" as used herein covers both straight chain and branched chain alkyl groups. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, 2-methyl butyl and 3-methyl butyl and its isomers. Within the sub-set of alkyl groups having 1 to 5 carbon atoms, particular examples are C_{1-4} alkyl groups (e.g. C_{1-3} alkyl groups or C_{1-2} alkyl groups).

Examples of cycloalkyl groups are those derived from cyclopropane, cyclobutane and cyclopentane.

Examples of alkenyl groups include, but are not limited to, ethenyl (vinyl), 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), isopropenyl, butenyl, buta-1,4-dienyl and pentenyl. Within the sub-set of alkenyl groups the alkenyl group will have 2 to 5 carbon atoms, particular examples being C_{2-4} alkenyl groups.

Examples of cycloalkenyl groups include cyclopropenyl, cyclobutenyl and cyclopentenyl.

Examples of alkynyl groups include, but are not limited to, ethynyl and 2-propynyl (propargyl) groups. Within the sub-set of alkynyl groups having 2 to 5 carbon atoms, particular examples are C_{2-4} alkynyl groups.

Examples of cycloalkylalkyl groups include cyclobutylmethyl and cyclopropylmethyl groups.

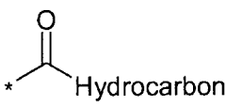
The term C_{1-8} hydrocarbyl as used herein refers to a group consisting of carbon and hydrogen atoms and having 1 to 8 carbon atoms. The term encompasses C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, phenyl, benzyl and phenylethyl groups wherein the preferences for and examples of each of the aforesaid groups are as defined above. Within this definition, particular C_{1-8} hydrocarbyl groups are alkyl groups of 1 to 6 carbon atoms (e.g. up to 5 or up to 4 or up to 3 carbon atoms), cycloalkyl groups of 3 to 7 (more preferably 3 to 6) carbon atoms, phenyl, benzyl and phenylethyl (e.g. 1-phenylethyl or 2-phenylethyl) groups, one subset of C_{1-8} hydrocarbyl groups consisting of C_{1-6} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl groups and in particular C_{1-4} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl groups such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, cyclopropyl and cyclobutyl.

The term C_{1-5} hydrocarbyl defines a subset of C_{1-8} hydrocarbyl groups and refers to a group consisting of carbon and hydrogen atoms and having 1 to 5 carbon atoms. The term encompasses C_{1-5} alkyl, C_{2-5} alkenyl, C_{2-5} alkynyl, C_{3-5} cycloalkyl, and C_{3-5} cycloalkenyl groups wherein the preferences for and examples of each of the aforesaid groups are as defined above. Within this definition, particular C_{1-5} hydrocarbyl groups are C_{1-5} alkyl and C_{3-5} cycloalkyl groups. Particular examples of C_{1-5} alkyl and C_{3-5} cycloalkyl groups are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, cyclopropyl and cyclobutyl.

The term C_{1-4} hydrocarbyl defines a subset of C_{1-5} hydrocarbyl groups and refers to a group consisting of carbon and hydrogen atoms and having 1 to 4 carbon atoms. The term encompasses C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-4} cycloalkyl, and C_{3-4} cycloalkenyl groups wherein the preferences for and examples of each of the aforesaid groups are as defined above. Within this definition, particular C_{1-4} hydrocarbyl groups are C_{1-4} alkyl and C_{3-4} cycloalkyl groups, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, cyclopropyl and cyclobutyl.

In certain cases as defined herein, it is stated that one or more carbon atoms of a hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$ (or a sub-group thereof) wherein X^1 and X^2 are as hereinbefore defined, provided that at least one carbon atom of the hydrocarbyl group remains. For example, 1, 2, 3 or 4 carbon atoms of the hydrocarbyl group may be replaced by one of the atoms or groups listed, and the replacing atoms or groups may be the same or different. In general, the number of linear or backbone carbon atoms replaced will correspond to the number of linear or backbone atoms in the group replacing them. Examples of groups in which one or more carbon atom of the hydrocarbyl group have been replaced by a replacement atom or group as defined above include ethers and thioethers (C replaced by O or S), amides, esters, thioamides and thioesters (C-C replaced by $X^1C(X^2)$ or $C(X^2)X^1$), sulphones and sulphoxides (C replaced by SO or SO_2), amines (C replaced by NR^c), and ureas, carbonates and carbamates (C-C-C replaced by $X^1C(X^2)X^1$).

The term C_{1-4} acyl as used herein (whether as a discrete moiety or as part of another group such as an acylamino or acyloxy group) refers to a group containg up to 4 carbon atoms and having the formula:



where the asterisk shows the point of attachment to the remainder the molecule and "hydrocarbon" is a hydrocarbon group of 1 to 3 carbon atoms. The hydrocarbon group can be saturated or unsaturated and can be an alkyl, alkenyl or alkynyl group as defined herein or a cyclopropyl ring. In one general embodiment, the hydrocarbon group is an alkyl or cyclopropyl group. In another general embodiment, the hydrocarbon group is an alkyl group.

Particular C_{1-4} acyl groups are acetyl, propanoyl and isopropanoyl.

The term "aza-cycloalkyl" as used herein refers to a cycloalkyl group in which one of the carbon ring members has been replaced by a nitrogen atom. Thus examples of aza-cycloalkyl groups include piperidine and pyrrolidine. The term "oxa-cycloalkyl" as used herein refers to a cycloalkyl group in which one of the carbon ring members has been replaced by an oxygen atom. Thus examples of oxa-cycloalkyl groups include

tetrahydrofuran and tetrahydropyran. In an analogous manner, the terms "diaza-cycloalkyl", "dioxa-cycloalkyl" and "aza-oxa-cycloalkyl" refer respectively to cycloalkyl groups in which two carbon ring members have been replaced by two nitrogen atoms, or by two oxygen atoms, or by one nitrogen atom and one oxygen atom.

The definition "R^a-R^b" as used herein, either with regard to substituents present on a carbocyclic or heterocyclic moiety, or with regard to other substituents present at other locations on the compounds of the formula (I), includes *inter alia* compounds wherein R^a is selected from a bond, O, CO, OC(O), SC(O), $NR^cC(O)$, OC(S), SC(S), $NR^cC(S)$, $OC(NR^c)$, $SC(NR^c)$, $NR^cC(NR^c)$, C(O)O, C(O)S, $C(O)NR^c$, C(S)O, C(S)S, C(S) NR^c, $C(NR^c)O$, $C(NR^c)S$, $C(NR^c)NR^c$, OC(O)O, SC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(S)O, SC(S)O, $NR^cC(S)O$, $OC(NR^c)O$, $SC(NR^c)O$, $NR^cC(NR^c)O$, OC(O)S, SC(O)S, $NR^cC(O)S$, OC(S)S, SC(S)S, $NR^cC(S)S$, $OC(NR^c)S$, $SC(NR^c)S$, $NR^cC(NR^c)S$, $OC(O)NR^c$, $SC(O)NR^c$, $NR^cC(O)$ NR^c, $OC(S)NR^c$, SC(S) NR^c, $NR^cC(S)NR^c$, $OC(NR^c)NR^c$, $SC(NR^c)NR^c$, $NR^cC(NR^cNR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c and NR^cSO_2 wherein R^c is as hereinbefore defined.

The moiety R^b can be hydrogen or it can be a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted as hereinbefore defined. Examples of hydrocarbyl groups are as set out above.

When R^a is O and R^b is a C_{1-5} hydrocarbyl group, R^a and R^b together form a hydrocarbyloxy group. Preferred hydrocarbyloxy groups include saturated hydrocarbyloxy such as alkoxy (e.g. C_{1-5} alkoxy, more usually C_{1-4} alkoxy such as ethoxy and methoxy, particularly methoxy), cycloalkoxy (e.g. C_{3-5} cycloalkoxy such as cyclopropyloxy, cyclobutyloxy and cyclopentyloxy, and cycloalkyalkoxy (e.g. cyclopropylmethoxy).

Where stated, the hydrocarbyloxy groups can be substituted by various substituents as defined herein. For example, the alkoxy groups can be substituted by halogen (e.g. as in difluoromethoxy and trifluoromethoxy), hydroxy (e.g. as in hydroxyethoxy), C_{1-2} alkoxy (e.g. as in methoxyethoxy), hydroxy-C_{1-2} alkyl (as in hydroxyethoxyethoxy) or a cyclic group (e.g. a cycloalkyl group as hereinbefore defined).

When R^a is a bond and R^b is a C_{1-5} hydrocarbyl group, examples of hydrocarbyl groups R^a-R^b are as hereinbefore defined. The hydrocarbyl groups may be saturated groups such as

cycloalkyl and alkyl and particular examples of such groups include methyl, ethyl and cyclopropyl. The hydrocarbyl (e.g. alkyl) groups can be substituted by various groups and atoms as defined herein. Examples of substituted alkyl groups include alkyl groups substituted by one or more halogen atoms such as fluorine and chlorine (particular examples including bromoethyl, chloroethyl, difluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl and perfluoroalkyl groups such as trifluoromethyl), or hydroxy (e.g. hydroxymethyl and hydroxyethyl), C_{1-5} acyloxy (e.g. acetoxymethyl), amino and mono- and dialkylamino (e.g. aminoethyl, methylaminoethyl, dimethylaminomethyl, dimethylaminoethyl and *tert*-butylaminomethyl), alkoxy (e.g. C_{1-2} alkoxy such as methoxy – as in methoxyethyl), and cyclic groups such as cycloalkyl groups as hereinbefore defined).

When R^a is SO_2NR^c, R^b can be, for example, hydrogen or an optionally substituted C_{1-5} hydrocarbyl group. Examples of R^a-R^b where R^a is SO_2NR^c include aminosulphonyl, C_{1-4} alkylaminosulphonyl and di-C_{1-4} alkylaminosulphonyl groups.

Examples of groups R^a-R^b where R^a is SO_2 include alkylsulphonyl groups. A particular examples is methylsulphonyl.

When R^a is NR^c, R^b can be, for example, hydrogen or an optionally substituted C_{1-5} hydrocarbyl group. Examples of R^a-R^b where R^a is NR^c include amino, C_{1-4} alkylamino (e.g. methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, *tert*-butylamino), di-C_{1-4} alkylamino (e.g. dimethylamino and diethylamino) and cycloalkylamino (e.g. cyclopropylamino).

References to "carbocyclic" and "heterocyclic" groups as used herein shall, unless the context indicates otherwise, include both aromatic and non-aromatic ring systems. In general, such groups may be monocyclic or bicyclic and may contain, for example, 3 to 12 ring members, more usually 5 to 10 ring members. Examples of monocyclic groups are groups containing 3, 4, 5, 6, 7, and 8 ring members, more usually 3 to 7, and preferably 5 or 6 ring members. Examples of bicyclic groups are those containing 8, 9, 10, 11 and 12 ring members, and more usually 9 or 10 ring members.

The carbocyclic or heterocyclic groups can be aryl or heteroaryl groups having from 5 to 12 ring members, more usually from 5 to 10 ring members. The term "aryl" as used herein

refers to a carbocyclic group having aromatic character and the term "heteroaryl" is used herein to denote a heterocyclic group having aromatic character. The terms "aryl" and "heteroaryl" embrace polycyclic (e.g. bicyclic) ring systems wherein one or more rings are non-aromatic, provided that at least one ring is aromatic. In such polycyclic systems, the group may be attached by the aromatic ring, or by a non-aromatic ring. The aryl or heteroaryl groups can be monocyclic or bicyclic groups and can be unsubstituted or substituted with one or more substituents, for example one or more groups R^{10} as defined herein.

The term non-aromatic group embraces unsaturated ring systems without aromatic character, partially saturated and fully saturated carbocyclic and heterocyclic ring systems. The terms "unsaturated" and "partially saturated" refer to rings wherein the ring structure(s) contains atoms sharing more than one valence bond i.e. the ring contains at least one multiple bond e.g. a C=C, C≡C or N=C bond. The term "fully saturated" refers to rings where there are no multiple bonds between ring atoms. Saturated carbocyclic groups include cycloalkyl groups as defined below. Partially saturated carbocyclic groups include cycloalkenyl groups as defined below, for example cyclopentenyl, cycloheptenyl and cyclooctenyl.

Examples of heteroaryl groups are monocyclic and bicyclic groups containing from five to twelve ring members, and more usually from five to ten ring members. The heteroaryl group can be, for example, a five membered or six membered monocyclic ring or a bicyclic structure formed from fused five and six membered rings or two fused six membered rings. Each ring may contain up to about four heteroatoms typically selected from nitrogen, sulphur and oxygen. Typically the heteroaryl ring will contain up to 3 heteroatoms, more usually up to 2, for example a single heteroatom. In one embodiment, the heteroaryl ring contains at least one ring nitrogen atom. The nitrogen atoms in the heteroaryl rings can be basic, as in the case of an imidazole or pyridine, or essentially non-basic as in the case of an indole or pyrrole nitrogen. In general the number of basic nitrogen atoms present in the heteroaryl group, including any amino group substituents of the ring, will be less than five.

54

Examples of five membered heteroaryl groups include but are not limited to pyrrole, furan, thiophene, imidazole, furazan, oxazole, oxadiazole, oxatriazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, pyrazole, triazole and tetrazole groups.

Examples of six membered heteroaryl groups include but are not limited to pyridine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine and triazine.

A bicyclic heteroaryl group may be, for example, a group selected from:

a) a benzene ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

b) a pyridine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

c) a pyrimidine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

d) a pyrrole ring fused to a a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

e) a pyrazole ring fused to a a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

f) a pyrazine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

g) an imidazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

h) an oxazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

i) an isoxazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

j) a thiazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

k) an isothiazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

l) a thiophene ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

m) a furan ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

n) a cyclohexyl ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms; and

o) a cyclopentyl ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms.

Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing a six membered ring fused to a five membered ring include but are not limited to benzfuran, benzthiophene, benzimidazole, benzoxazole, benzisoxazole, benzthiazole, benzisothiazole, isobenzofuran, indole, isoindole, indolizine, indoline, isoindoline, purine (e.g., adenine, guanine), indazole, benzodioxole and pyrazolopyridine groups.

Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing two fused six membered rings include but are not limited to quinoline, isoquinoline, chroman, thiochroman, chromene, isochromene, chroman, isochroman, benzodioxan, quinolizine, benzoxazine, benzodiazine, pyridopyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, phthalazine, naphthyridine and pteridine groups.

Examples of polycyclic aryl and heteroaryl groups containing an aromatic ring and a non-aromatic ring include tetrahydronaphthalene, tetrahydroisoquinoline, tetrahydroquinoline, dihydrobenzthiene, dihydrobenzfuran, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine, benzo[1,3]dioxole, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran, indoline and indane groups.

Examples of carbocyclic aryl groups include phenyl, naphthyl, indenyl, and tetrahydronaphthyl groups.

Examples of non-aromatic heterocyclic groups include unsubstituted or substituted (by one or more groups R^{10}) heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, typically 4 to 12 ring members, and more usually from 5 to 10 ring members. Such groups can be monocyclic or bicyclic, for example, and typically have from 1 to 5 heteroatom ring members (more usually 1,2,3 or 4 heteroatom ring members) typically selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

When sulphur is present, it may, where the nature of the adjacent atoms and groups permits, exist as –S-, -S(O)- or $-S(O)_2-$.

The heterocylic groups can contain, for example, cyclic ether moieties (e.g. as in tetrahydrofuran and dioxane), cyclic thioether moieties (e.g. as in tetrahydrothiophene and dithiane), cyclic amine moieties (e.g. as in pyrrolidine), cyclic amide moieties (e.g. as in pyrrolidone), cyclic urea moieties (e.g. as in imidazolidin-2-one), cyclic thiourea moieties, cyclic thioamides, cyclic thioesters, cyclic ester moieties (e.g. as in butyrolactone), cyclic sulphones (e.g. as in sulpholane and sulpholene), cyclic sulphoxides, cyclic sulphonamides and combinations thereof (e.g. morpholine and thiomorpholine and its S-oxide and S,S-dioxide).

Examples of monocyclic non-aromatic heterocyclic groups include 5-, 6-and 7-membered monocyclic heterocyclic groups. Particular examples include morpholine, thiomorpholine and its S-oxide and S,S-dioxide (particularly thiomorpholine), piperidine (e.g. 1-piperidinyl, 2-piperidinyl 3-piperidinyl and 4-piperidinyl), N-alkyl piperidines such as N-methyl piperidine, piperidone, pyrrolidine (e.g. 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl and 3-pyrrolidinyl), pyrrolidone, azetidine, pyran (2H-pyran or 4H-pyran), dihydrothiophene, dihydropyran, dihydrofuran, dihydrothiazole, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, dioxane, tetrahydropyran (e.g. 4-tetrahydro pyranyl), imidazoline, imidazolidinone, oxazoline, thiazoline, 2-pyrazoline, pyrazolidine, piperazone, piperazine, and N-alkyl piperazines such as N-methyl piperazine, N-ethyl piperazine and N-isopropylpiperazine. In general, preferred non-aromatic heterocyclic groups include piperidine, pyrrolidine, azetidine, morpholine, piperazine and N-alkyl piperazines.

Examples of non-aromatic carbocyclic groups include cycloalkane groups such as cyclohexyl and cyclopentyl, cycloalkenyl groups such as cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and cyclooctenyl, as well as cyclohexadienyl, cyclooctatetraene, tetrahydronaphthenyl and decalinyl.

Preferred non-aromatic carbocyclic groups are monocyclic rings and most preferably saturated monocyclic rings.

Typical examples are three, four, five and six membered saturated carbocyclic rings, e.g. optionally substituted cyclopentyl and cyclohexyl rings.

One sub-set of non-aromatic carbocyclic groups includes unsubstituted or substituted (by one or more groups R^{10}) monocyclic groups and particularly saturated monocyclic groups, e.g. cycloalkyl groups. Examples of such cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl; more typically cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl, particularly cyclohexyl.

Further examples of non-aromatic cyclic groups include bridged ring systems such as bicycloalkanes and azabicycloalkanes although such bridged ring systems are generally less preferred. By "bridged ring systems" is meant ring systems in which two rings share more than two atoms, see for example *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992. Examples of bridged ring systems include bicyclo[2.2.1]heptane, aza-bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, aza-bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.1]octane and aza-bicyclo[3.2.1]octane.

Where reference is made herein to carbocyclic and heterocyclic groups, the carbocyclic or heterocyclic ring can, unless the context indicates otherwise, be unsubstituted or substituted by one or more substituent groups R^{10} selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members; a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} hydrocarbyl; and

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$.

Where the substituent group R^{10} comprises or includes a carbocyclic or heterocyclic group, the said carbocyclic or heterocyclic group may be unsubstituted or may itself be substituted

with one or more further substituent groups R^{10}. In one sub-group of compounds of the formula (I), such further substituent groups R^{10} may include carbocyclic or heterocyclic groups, which are typically not themselves further substituted. In another sub-group of compounds of the formula (I), the said further substituents do not include carbocyclic or heterocyclic groups but are otherwise selected from the groups listed above in the definition of R^{10}.

The substituents R^{10} may be selected such that they contain no more than 20 non-hydrogen atoms, for example, no more than 15 non-hydrogen atoms, e.g. no more than 12, or 10, or 9, or 8, or 7, or 6, or 5 non-hydrogen atoms.

One sub-group of substituents R^{10} is represented by R^{10a} which consists of substituents selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members; a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, OC(O)O, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$, $NR^cC(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, OC(O)O, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$ or $NR^cC(O)NR^c$; R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} hydrocarbyl.

Another sub-group of substituents R^{10} is represented by R^{10b} which consists of substituents selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, cyclopropylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members; a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, carbocyclic and

heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2 or NR^c; provided that R^a is not a bond when R^b is hydrogen; and

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl.

A further sub-group of substituents R^{10} is represented by R^{10c} which consists of substituents selected from:

halogen,

hydroxy,

trifluoromethyl,

cyano,

amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino,

cyclopropylamino,

monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members of which 0, 1 or 2 are selected from O, N and S and the remainder are carbon atoms, wherein the monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano and methoxy;

a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

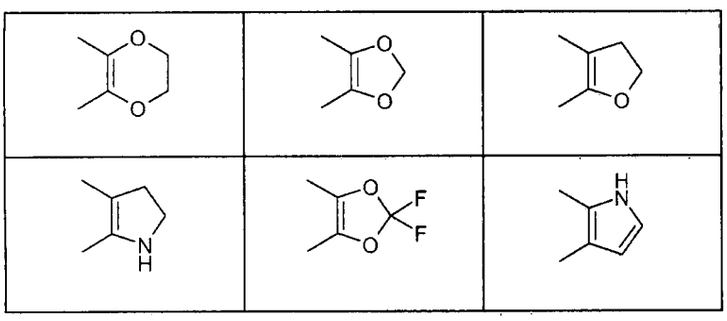
R^b is selected from hydrogen, monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members of which 0, 1 or 2 are selected from O, N and S and the remainder are carbon atoms, wherein the monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano and methoxy;

and R^b is further selected from a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members of which 0, 1 or 2 are selected from O, N and S and the remainder are carbon atoms, wherein the monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano and methoxy, and wherein one or two carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group

may optionally be replaced by O, S or NR^c; provided that R^a is not a bond when R^b is hydrogen; and

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl.

Where the carbocyclic and heterocyclic groups have a pair of substituents on adjacent ring atoms, the two substituents may be linked so as to form a cyclic group. For example, an adjacent pair of substituents on adjacent carbon atoms of a ring may be linked via one or more heteroatoms and optionally substituted alkylene groups to form a fused oxa-, dioxa-, aza-, diaza- or oxa-aza-cycloalkyl group. Examples of such linked substituent groups include:



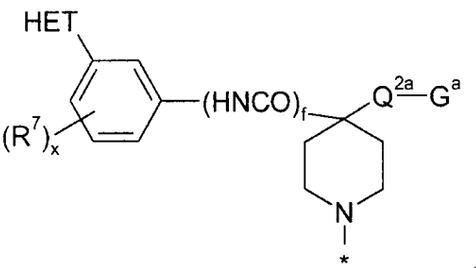
Examples of halogen substituents include fluorine, chlorine, bromine and iodine. Fluorine and chlorine are particularly preferred.

Specific Embodiments of and Preferences for GP1, GP2, HET, Q^{2a}, G^a, V, T, J^1, J^2 and R^1 to R^{11}

In formula (I), R^4 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-5} saturated hydrocarbyl, cyano, $CONH_2$, CF_3 and NH_2. In one general embodiment, R^4 is hydrogen.

GP1

In one embodiment, GP is a group GP1:



(GP1)

wherein f is 0 or 1, x is 0, 1, 2 or 3 and HET is a monocyclic or bicyclic heterocyclic group containing up to 4 heteroatom ring members and being optionally substituted by one or more substituents R^{11} selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-5} hydrocarbylamino, a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino and mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-5} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl;

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and $(R^q)C=CH$;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; or NR^2R^3 forms a saturated 4 to 7 membered heterocyclic ring optionally containing, in addition to the nitrogen atom of NR^2R^3 a further heteroatom selected from O, N and S, the heterocyclic ring being optionally subsituted by one or more C_{1-4} alkyl groups; and

In another sub-group of compounds, J^1-J^2 represents a group selected from HC=N, HC=CH, (Br)C=N, (Cl)C=N, (Me)C=N, (Br)C=CH, (Cl)C=CH and (Me)C=CH.

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms. The saturated acyclic hydrocarbon linker group can be a straight or branched chain alkylene group of 1 to 3 carbon atoms. In one sub-group of compounds, Q^{2a} is a bond or a group $(CH_2)_a$ where a is 1, 2 or 3. Preferably, Q^{2a} is a bond or a group $(CH_2)_a$ where a is 1 or 2, and more preferably is 1. Q^{2a} is a bond or a group $(CH_2)_a$ where a is 1, 2

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH. Preferably G^a is NR^2R^3.

In one group of compounds, R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy.

In one preferred group of compounds, R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy.

More preferably, the optionally substituted alkyl group forming part of NR^2R^3 is a C_1, C_2 or C_3 alkyl group, for example a methyl group.

In a particular sub-group of compounds, R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and methyl and hence NR^2R^3 can be an amino, methylamino or dimethylamino group.

In one embodiment, NR^2R^3 is an amino group. In another particular embodiment, NR^2R^3 is a methylamino group. In a further particular embodiment, NR^2R^3 is a dimethylamino group.

In another embodiment, NR^2R^3 forms a saturated 4 to 7 membered heterocyclic ring optionally containing, in addition to the nitrogen atom of NR^2R^3 a further heteroatom selected from O, N and S, the heterocyclic ring being optionally subsituted by one or more

C_{1-4} alkyl groups. Preferably the heterocyclic ring is a 4 to 6 membered ring and more preferably the heterocyclic ring is a 5 to 6 membered ring. Examples of such heterocyclic rings include azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine, thiomorpholine and the S-oxide and S,S-dioxide thereof. One particular heterocyclic ring is pyrrolidine.

The benzene ring to which the group HET is attached can have attached thereto 0, 1, 2 or 3 substituents R^7 in addition to the group HET. Preferably there are 0, 1 or 2 such substituents, and more preferably 0 or 1. In one embodiment, x is 0. In another embodiment x is 1.

The group HET is a monocyclic or bicyclic heterocyclic group containing up to 4 heteroatom ring members and being optionally substituted by one or more substituents R^{11}. The heterocyclic group can be aromatic (heteroaryl) or non-aromatic.

In one embodiment, the group HET is a monocyclic or bicyclic heteroaryl group containing up to 3 heteroatom ring members and being optionally substituted by one or more substituents R^{11}. As such, it may contain 5 to 12 ring members, more usually 5 to 10 ring members. Examples of monocyclic groups are groups containing 5 and 6 ring members. Examples of bicyclic groups are those containing 9 and 10 ring members.

The term "heteroaryl" is used herein to denote a heterocyclic group having aromatic character and includes bicyclic groups wherein one ring is non-aromatic, provided that the other ring is aromatic. Such groups may be attached by the aromatic ring, or by a non-aromatic ring.

Examples of heteroaryl groups are five membered or six membered monocyclic ring or a bicyclic structure formed from fused five and six membered rings or two fused six membered rings. Each ring may contain up to about four heteroatoms typically selected from nitrogen, sulphur and oxygen. Typically the heteroaryl ring will contain up to 3 heteroatoms, more usually up to 2, for example a single heteroatom. In one embodiment, the heteroaryl ring contains at least one ring nitrogen atom. The nitrogen atoms in the heteroaryl rings can be basic, as in the case of an imidazole or pyridine, or essentially non-basic as in the case of an indole or pyrrole nitrogen. In general the number of basic

nitrogen atoms present in the heteroaryl group, including any amino group substituents of the ring, will be less than five.

Examples of five membered heteroaryl groups include but are not limited to pyrrole, furan, thiophene, imidazole, furazan, oxazole, oxadiazole, oxatriazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, pyrazole, triazole and tetrazole groups.

Examples of six membered heteroaryl groups include but are not limited to pyridine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine and triazine.

A bicyclic heteroaryl group may be, for example, a group selected from:

a) a benzene ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

b) a pyridine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

c) a pyrimidine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

d) a pyrrole ring fused to a a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

e) a pyrazole ring fused to a a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

f) a pyrazine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

g) an imidazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

h) an oxazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

i) an isoxazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

j) a thiazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

k) an isothiazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

l) a thiophene ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

m) a furan ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

n) a cyclohexyl ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms; and

o) a cyclopentyl ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms.

Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing a six membered ring fused to a five membered ring include but are not limited to benzfuran, benzthiophene, benzimidazole, benzoxazole, benzisoxazole, benzthiazole, benzisothiazole, isobenzofuran, indole, isoindole, indolizine, indoline, isoindoline, purine (e.g., adenine, guanine), indazole, benzodioxole and pyrazolopyridine groups.

Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing two fused six membered rings include but are not limited to quinoline, isoquinoline, chroman, thiochroman, chromene, isochromene, chroman, isochroman, benzodioxan, quinolizine, benzoxazine, benzodiazine, pyridopyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, phthalazine, naphthyridine and pteridine groups.

Examples of heteroaryl groups containing an aromatic ring and a non-aromatic ring include tetrahydroisoquinoline, tetrahydroquinoline, dihydrobenzthiene, dihydrobenzfuran, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine, benzo[1,3]dioxole, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran and indoline.

One subset of heteroaryl groups consists of benzoxazole, pyridine, pyrazole and thiophene, each optionally substituted by one or more substituents R^{11} or subsets of subgroups thereof as defined herein. In one embodiment, the heteroaryl groups are unsubstituted. In another embodiment, the heteroaryl groups are substituted.

Another subset of heteroaryl groups consists of benzoxazole, pyridine, pyrimidine, pyrazole and thiophene, each each optionally substituted by one or more substituents R^{11}.

The group HET is optionally substituted by one or more substituents R^{11} or subsets of subgroups thereof as defined herein.

When HET is a heteroaryl group, more typically the substituents are selected from a group R^{11a} consisting of fluorine, chlorine, bromine, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, a group R^{aa}-R^{bb} wherein R^{aa} is a bond, O, CO, OC(O), $NR^{cc}C(O)$, $OC(NR^{cc})$, C(O)O, $C(O)NR^{cc}$, OC(O)O, $NR^{cc}C(O)O$, $OC(O)NR^{cc}$, $NR^{cc}C(O)$ NR^{cc}, S, SO, SO_2, NR^{cc}, SO_2NR^{cc} and $NR^{cc}SO_2$; and R^{bb} is selected from hydrogen and C_{1-4} hydrocarbyl optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, fluorine, chlorine, bromine, cyano, carboxy, amino and mono- or di-C_{1-2} hydrocarbylamino, and wherein one carbon atom of the C_{1-4} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O or S; and R^{cc} is selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

When HET is a heteroaryl group, more preferably, the substituents are selected from a group R^{11b} consisting of fluorine, chlorine, bromine, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, amino, mono- or di-C_{1-2} alkylamino, a group R^{aaa}-R^{bbb} wherein R^{aaa} is a bond, O, CO, OC(O), $NR^{cc}C(O)$, $OC(NR^{cc})$, C(O)O, $C(O)NR^{cc}$, S, SO, SO_2, NR^{cc}, SO_2NR^{cc} and $NR^{cc}SO_2$; R^{bbb} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, C_{1-2} alkoxy, oxo, fluorine, chlorine, bromine, cyano, amino and mono- or di-C_{1-2} alkylamino; and R^{cc} is hydrogen or C_{1-3} alkyl.

Particular substituents R^{11} are selected from fluorine; chlorine; C_{1-4} alkoxy; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; and C_{1-4} alkyl.

Preferably, there are 0, 1 or 2 substituents and more particularly 0 or 1 substituents.

Preferred substituents R^{11} are fluorine; chlorine; methoxy; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; and methyl.

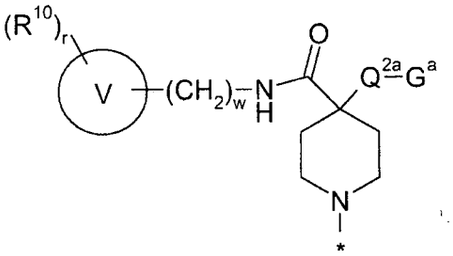
More preferred substituents are (i) fluorine, chlorine and methyl or (ii) chlorine and methyl.

The group HET may alternatively be a non-aromatic heterocyclic group. Examples of non-aromatic groups are monocyclic and bicyclic heterocyclic groups containing from 1 to 10 ring members and up to three heteroatoms selected from O, N and S. More particularly,

the group HET can be a monocyclic hetereocyclic group of 4 to 7 ring members of which up to 2 are heteroatoms selected from O, N and S. For example, the monocyclic heterocyclic group can contain a nitrogen hetereoatom ring member and optionally one further heteroatom ring member selected from O N and S. Particular examples of such heterocyclic groups include azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepine, piperazine, morpholine and thiomorpholine. One preferred heterocyclic group is piperidine. In each of the foregoing definitions of the non-aromatic heterocyclic group HET, the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents which may be selected from groups R^{11}, R^{11a} and R^{11b} and subsets thereof as defined herein. Particular substituents include C_{1-4} alkyl, such as methyl. One specific example of a non-aromatic group HET is 4,4-dimethylpiperidine.

GP2

In another embodiment, GP is a group GP2:



(GP2)

wherein

the ring V is a mononcyclic or bicyclic heteroaryl group of 5 to 10 ring members containing up to 4 heteroatom ring members selected from O, N and S;

r is 0, 1, 2, 3 or 4 (e.g. r is 0, 1 or 2);

w is 0 or 1;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and (R^q)C=CH;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; and

R^{10} is selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members; a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} hydrocarbyl; and

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$.

In one embodiment, the moiety r is 0, 1 or 2; i.e there are 0, 1 or 2 substituents R^{10} attached to the ring V.

In one sub-group of compounds, J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and HC=CH.

In another sub-group of compounds, J^1-J^2 represents a group selected from HC=N, HC=CH, (Br)C=N, (Cl)C=N, (Me)C=N, (Br)C=CH, (Cl)C=CH and (Me)C=CH.

In GP2, T can be nitrogen or CH and J^1-J^2 can represent a group selected from N=CH, N=N, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O) and $HC=C(R^6)$. Thus the bicyclic group can take the form of, for example:

- a purine (T is N, J^1-J^2 is N=CH);
- a 3H-imidazo[4,5-b]pyridine (T is CH, J^1-J^2 is N=CH);
- a 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (T is N, J^1-J^2 is HC=CH);

- a 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (T is CH, J^1-J^2 is HC=CH);
- a 5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (T is N, J^1-J^2 is H_2C-C(O));
- a 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine (T is N, J^1-J^2 is N=N);
- a 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine (T is CH, J^1-J^2 is N=N);
- a 7,9-dihydro-purin-8-one (T is N, J^1-J^2 is HN-C(O));
- a 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (T is N, J^1-J^2 is HC=N); or
- a pyrazolo[3,4-b]pyridine (T is CR^5, J^1-J^2 is HC=N).

Particular bicyclic groups are 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine.

In one sub-group of compounds, the bicyclic group is 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine.

In another sub-group of compounds, the bicyclic group is 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine.

In a further sub-group of compounds, the bicyclic group is purine (T is N, J^1-J^2 is N=CH).

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms. The saturated acyclic hydrocarbon linker group can be a straight or branched chain alkylene group of 1 to 3 carbon atoms. In one sub-group of compounds, Q^{2a} is a bond or a group $(CH_2)_a$ where a is 1 or 2 and preferably is 1.

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH. Preferably G^a is NR^2R^3.

In one group of compounds, R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy..

More preferably, the optionally substituted alkyl group forming part of NR^2R^3 is a C_1, C_2 or C_3 alkyl group, for example a methyl group.

In a particular sub-group of compounds, R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and methyl and hence NR^2R^3 can be an amino, methylamino or dimethylamino group.

In one embodiment, NR^2R^3 is an amino group. In another particular embodiment, NR^2R^3 is a methylamino group. In a further embodiment, NR^2R^3 is a dimethylamino group.

The heteroaryl ring V can be any of the monocyclic and bicyclic heteroaryl groups listed in the General Preferences and Definitions section above.

Thus, for example, the ring V can be a 5- or 6-membered heteroaryl group containing 1, 2 or 3 (more preferably 1 or 2) heteroatom ring members selected from O, N and S or a 5.6. fused bicyclic heteroaryl group containing 1, 2, 3 or 4 (more preferably 1, 2 or 3 and most preferably 1 or 2) heteroatoms selected from O, N and S.

In one embodiment, the ring V is monocyclic. The ring V preferably contains 1 or 2 heteroatom ring members selected from O, N and S.

In one embodiment, the ring V is a pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, oxazole, imidazole, thiazole, isoxazole, isothiazole, pyrazole or thiophene ring.

Particular monocyclic rings are pyridine (e.g. 2, 3 or 4-pyridyl), pyrazine, pyrimidine, pyridazine, oxazole, imidazole, thiazole, isoxazole, isothiazole, and pyrazole.

In another embodiment, the ring V is bicyclic.

One subset of bicyclic rings consists of benzoimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzofuran, benzothiophene, indole and quinoline.

Particular bicyclic rings are benzoimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzofuran and benzothiophene.

In one preferred embodiment, the monocyclic and bicyclic rings each contain at least one nitrogen ring member.

One preferred group of monocyclic and bicyclic rings V consists of pyridine, pyrazine, isoxazole, pyrazole and benzothiazole.

One particularly preferred monocyclic ring is a 3-pyridyl ring.

Each of the heterocyclic rings V may be unsubstituted or substituted by 1 or 2 substituent groups R^{10}.

Particular substituents R^{10} are the groups of substituents R^{10a}, R^{10b} and R^{10c} as set out in the General Preferences and Definitions section above.

In one embodiment, each substituent R^{10} is selected from a group R^{11} consisting of halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-5} hydrocarbylamino, a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino and mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-5} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl;

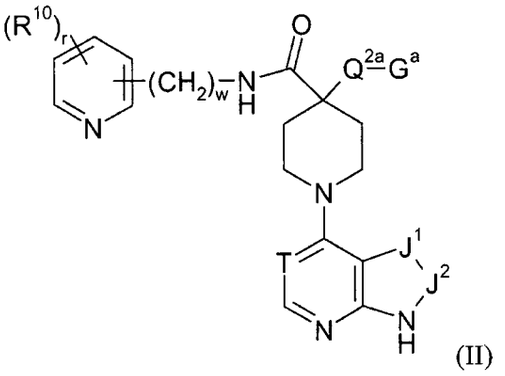
X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$.

More particularly, each substituent may be selected from the groups of substituents R^{11a} and R^{11b} as defined herein.

For example, each substituent R^{10} may be selected from a group R^{24} consisting of fluorine; chlorine; C_{1-4} alkoxy; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; and C_{1-4} alkyl.

More preferably, R^{24} is selected from fluorine; chlorine; methoxy; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; and methyl.

One sub-group of compounds of the formula (I) wherein GP is a group GP2 is represented by the formula (II):



(II)

wherein

r is 0, 1 or 2;

w is 0 or 1;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and HC=CH;

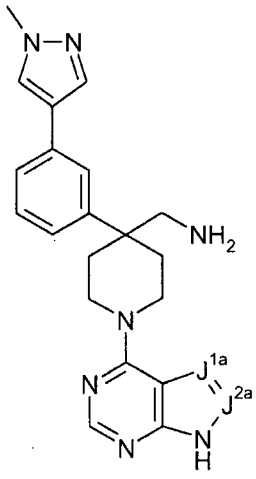
Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; and

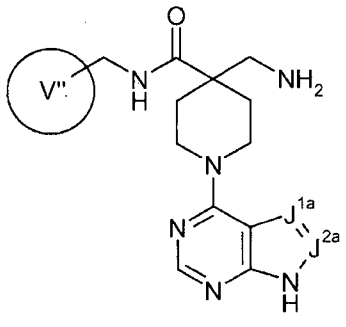
R^{10} is as defined herein.

Another sub-group of compound of the invention is represented by the formula (III):



or salts, solvates, N-oxides or tautomers thereof, wherein J^{1a} is selected from CH, C-Me, C-Cl and C-Br; and J^{2a} is selected from N and CH.

A further sub-group of compounds of the invention is represented by the formula (IV):

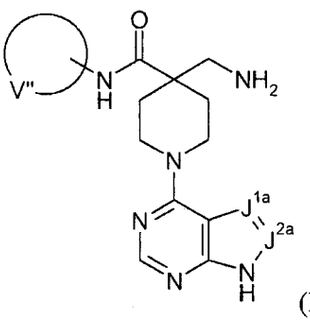


(IV)

or salts, solvates, N-oxides or tautomers thereof, wherein J^{1a} is selected from N, CH, C-Me, C-Cl and C-Br; J^{2a} is selected from N and CH; and the ring V'' is (i) an optionally substituted heteroaryl ring selected from thienyl, isoxazolyl, indolyl and pyridyl; or (ii) an optionally substituted heteroaryl ring selected from thienyl, isoxazolyl, indolyl, isothiazolyl and pyridyl; wherein in each of (i) and (ii) the optional substituents for the heteroaryl ring are selected from methyl, chlorine, bromine and trifluoromethyl.

Within formula (IV), one sub-set of compounds consists of compounds wherein J^{1a} is selected from CH, C-Me, C-Cl and C-Br and J^{2a} is selected from N and CH.

Another sub-group of compounds of the invention is represented by the formula (IVa):



(IVa)

or salts, solvates, N-oxides or tautomers thereof, wherein J^{1a} is selected from N, CH, C-Me, C-Cl and C-Br; J^{2a} is selected from N and CH; and the ring V'' is (i) an optionally substituted heteroaryl ring selected from thienyl, isoxazolyl, indolyl and pyridyl; or (ii) an optionally substituted heteroaryl ring selected from thienyl, isoxazolyl, indolyl, isothiazolyl and pyridyl; wherein in each of (i) and (ii) the optional substituents for the heteroaryl ring are selected from methyl, chlorine, bromine and trifluoromethyl.

Within formula (IVa), one subset of compounds consists of compounds wherein J^{1a} is selected from CH, C-Me, C-Cl and C-Br and J^{2a} is selected from N and CH.

In each of formulae (IV) and (Iva), preferably the optionally substituted heteroaryl ring is selected from 2-thienyl, 5-isoxazolyl, 2-indolyl and 3-pyridyl. For example, the optionally substituted heteroaryl ring can be 2-thienyl substituted by chlorine, methyl and bromine. Alternatively, the heteroaryl ring may be unsubstituted 2-indolyl. In a further alternative, the heteroaryl ring may be 2-isothiazolyl substituted by methyl, e.g. 4-methylthiazol-2-yl and 5-methylthiazol-2-yl.

The various functional groups and substituents making up the compounds of the formula (I) are typically chosen such that the molecular weight of the compound of the formula (I) does not exceed 1000. More usually, the molecular weight of the compound will be less than 750, for example less than 700, or less than 650, or less than 600, or less than 550. More preferably, the molecular weight is less than 525 and, for example, is 500 or less.

Particular compounds of the invention are as illustrated in the examples and as listed below.

4-aminomethyl-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide;

4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-amide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)amide;

4-amino-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide;

C-[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;

C-[4-[3-(2-methyl-thiophen-3-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;

C-[4-[3-(5-fluoro-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine (;

methyl-[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-amine;

[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methanol;

4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide;

6-{4-aminomethyl-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]piperidin-1-yl}-7,9-dihydro-purin-8-one;

C-[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide hydrochloride;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amide hydrochloride;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amide hydrochloride;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (benzothiazol,2-ylmethyl)-amide hydrochloride;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-chloro-pyridin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride;

4-(aminomethyl)-N-((5-bromothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide;

(1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine;

(1-(5-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine;

(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine;

(1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine;

N,N-dimethyl-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methanamine;

6-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl)-9H-purine;

3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-1-amine;

2-amino-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide;

2-(dimethylamino)-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide;

4-[3-(1-methylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(5-chlorothiophen-2-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(quinolin-3-ylmethyl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(pyridin-4-ylmethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[[3-(4-chlorophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (2-phenyl-thiazol-5-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-bromo-isoxazol-5-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (1*H*-indol-2-ylmethyl)-amide;

(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-amide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-amide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide;

4-amino-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide;

4-amino-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide;

4-(aminomethyl)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-6-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(6-(methylsulfonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(pyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(4-(3-fluoro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine;

(4-(3-fluoro-5-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine;

4-(aminomethyl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide

[4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;

[4-[3-(4-methylpyridin-3-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;

[4-(3-pyridin-4-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;

[4-(3-pyridin-3-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;

[4-(3-pyrimidin-5-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;

[4-[3-(furan-2-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;

[4-(3-furan-3-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;

[4-[3-(1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;

4-(aminomethyl)-N-(5-chloropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidine-4-carboxamide;

and salts, solvates, tautomers and N-oxides thereof.

Salts, Solvates, Tautomers, Isomers, N-Oxides, Esters, Prodrugs and Isotopes

Unless otherwise specified, a reference to a particular compound also includes ionic, salt, solvate, and protected forms thereof, for example, as discussed below.

Many compounds of the formula (I) can exist in the form of salts, for example acid addition salts or, in certain cases salts of organic and inorganic bases such as carboxylate, sulphonate and phosphate salts. All such salts are within the scope of this invention, and references to compounds of the formula (I) include the salt forms of the compounds. As in the preceding sections of this application, all references to formula (I) should be taken to refer also to all sub-groups thereof unless the context indicates otherwise.

Salt forms may be selected and prepared according to methods described in *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. For example, acid addition salts may be prepared by dissolving the free base in an organic solvent in which a given salt form is insoluble or poorly soluble and then adding the required acid in an appropriate solvent so that the salt precipitates out of solution.

Acid addition salts may be formed with a wide variety of acids, both inorganic and organic. Examples of acid addition salts include salts formed with an acid selected from the group consisting of acetic, 2,2-dichloroacetic, adipic, alginic, ascorbic (e.g. L-ascorbic), L-aspartic, benzenesulphonic, benzoic, 4-acetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulphonic, (+)-(1*S*)-camphor-10-sulphonic, capric, caproic, caprylic, cinnamic, citric, cyclamic, dodecylsulphuric, ethane-1,2-disulphonic, ethanesulphonic, 2-hydroxyethanesulphonic, formic, fumaric, galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (e.g. D-glucuronic), glutamic (e.g. L-glutamic), α-oxoglutaric, glycolic, hippuric, hydrobromic, hydrochloric, hydriodic, isethionic, lactic (e.g. (+)-L-lactic and (±)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, (±)-DL-mandelic, methanesulphonic, naphthalenesulphonic (e.g. naphthalene-2-sulphonic), naphthalene-1,5-disulphonic, 1-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, L-pyroglutamic, salicylic, 4-amino-salicylic, sebacic, stearic, succinic, sulphuric, tannic, (+)-L-tartaric, thiocyanic, toluenesulphonic (e.g. *p*-

toluenesulphonic), undecylenic and valeric acids, as well as acylated amino acids and cation exchange resins.

One particular group of acid addition salts includes salts formed with hydrochloric, hydriodic, phosphoric, nitric, sulphuric, citric, lactic, succinic, maleic, malic, isethionic, fumaric, benzenesulphonic, toluenesulphonic, methanesulphonic, ethanesulphonic, naphthalenesulphonic, valeric, acetic, propanoic, butanoic, malonic, glucuronic and lactobionic acids. Within this group of salts, a sub-set of salts consists of salts formed with hydrochloric acid or acetic acid.

Another group of acid addition salts includes salts formed from acetic, adipic, ascorbic, aspartic, citric, DL-Lactic, fumaric, gluconic, glucuronic, hippuric, hydrochloric, glutamic, DL-malic, methanesulphonic, sebacic, stearic, succinic and tartaric acids.

The compounds of the invention may exist as mono- or di-salts depending upon the pKa of the acid from which the salt is formed. In stronger acids, the basic pyrazole nitrogen, as well as the nitrogen atom in the group NR^2R^3, may take part in salt formation. For example, where the acid has a pKa of less than about 3 (e.g. an acid such as hydrochloric acid, sulphuric acid or trifluoroacetic acid), the compounds of the invention will typically form salts with 2 molar equivalents of the acid..

For example, if the compound is anionic, or has a functional group which may be anionic (e.g., -COOH may be $-COO^-$), then a salt may be formed with a suitable cation. Examples of suitable inorganic cations include, but are not limited to, alkali metal ions such as Na^+ and K^+, alkaline earth cations such as Ca^{2+} and Mg^{2+}, and other cations such as Al^{3+}. Examples of suitable organic cations include, but are not limited to, ammonium ion (i.e., NH_4^+) and substituted ammonium ions (e.g., NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Examples of some suitable substituted ammonium ions are those derived from: ethylamine, diethylamine, dicyclohexylamine, triethylamine, butylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine, benzylamine, phenylbenzylamine, choline, meglumine, and tromethamine, as well as amino acids, such as lysine and arginine. An example of a common quaternary ammonium ion is $N(CH_3)_4^+$.

Where the compounds of the formula (I) contain an amine function, these may form quaternary ammonium salts, for example by reaction with an alkylating agent according to methods well known to the skilled person. Such quaternary ammonium compounds are within the scope of formula (I).

The salt forms of the compounds of the invention are typically pharmaceutically acceptable salts, and examples of pharmaceutically acceptable salts are discussed in Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. However, salts that are not pharmaceutically acceptable may also be prepared as intermediate forms which may then be converted into pharmaceutically acceptable salts. Such non-pharmaceutically acceptable salts forms, which may be useful, for example, in the purification or separation of the compounds of the invention, also form part of the invention.

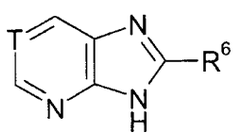
Compounds of the formula (I) containing an amine function may also form N-oxides. A reference herein to a compound of the formula (I) that contains an amine function also includes the N-oxide.

Where a compound contains several amine functions, one or more than one nitrogen atom may be oxidised to form an N-oxide. Particular examples of N-oxides are the N-oxides of a tertiary amine or a nitrogen atom of a nitrogen-containing heterocycle.

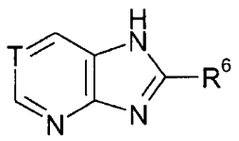
N-Oxides can be formed by treatment of the corresponding amine with an oxidizing agent such as hydrogen peroxide or a per-acid (e.g. a peroxycarboxylic acid), see for example *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. More particularly, N-oxides can be made by the procedure of L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) in which the amine compound is reacted with *m*-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA), for example, in an inert solvent such as dichloromethane.

Compounds of the formula (I) may exist in a number of different geometric isomeric, and tautomeric forms and references to compounds of the formula (I) include all such forms. For the avoidance of doubt, where a compound can exist in one of several geometric isomeric or tautomeric forms and only one is specifically described or shown, all others are nevertheless embraced by formula (I).

For example, when J^1-J^2 is N=CR^6, the tautomeric forms A and B are possible for the bicyclic group.

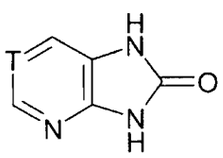


A

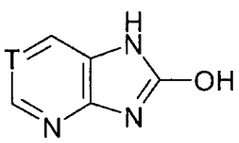


B

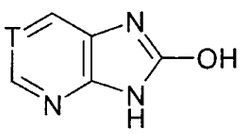
When J^1-J^2 is HN-CO, the tautomeric forms C, D and E are possible for the bicyclic group.



C



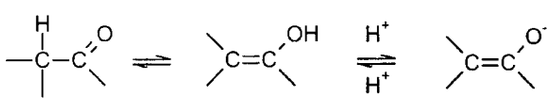
D



E

All such tautomers are embraced by formula (I).

Other examples of tautomeric forms include keto-, enol-, and enolate-forms, as in, for example, the following tautomeric pairs: keto/enol (illustrated below), imine/enamine, amide/imino alcohol, amidine/amidine, nitroso/oxime, thioketone/enethiol, and nitro/aci-nitro.



keto enol enolate

Where compounds of the formula (I) contain one or more chiral centres, and can exist in the form of two or more optical isomers, references to compounds of the formula (I) include all optical isomeric forms thereof (e.g. enantiomers, epimers and diastereoisomers), either as individual optical isomers, or mixtures (e.g. racemic or scalemic mixtures) or two or more optical isomers, unless the context requires otherwise.

The optical isomers may be characterised and identified by their optical activity (i.e. as + and – isomers, or *d* and *l* isomers) or they may be characterised in terms of their absolute stereochemistry using the "R and S" nomenclature developed by Cahn, Ingold and Prelog,

see *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, and see also Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Optical isomers can be separated by a number of techniques including chiral chromatography (chromatography on a chiral support) and such techniques are well known to the person skilled in the art.

As an alternative to chiral chromatography, optical isomers can be separated by forming diastereoisomeric salts with chiral acids such as (+)-tartaric acid, (-)-pyroglutamic acid, (-)-di-toluloyl-L-tartaric acid, (+)-mandelic acid, (-)-malic acid, and (-)-camphorsulphonic, separating the diastereoisomers by preferential crystallisation, and then dissociating the salts to give the individual enantiomer of the free base.

Where compounds of the formula (I) exist as two or more optical isomeric forms, one enantiomer in a pair of enantiomers may exhibit advantages over the other enantiomer, for example, in terms of biological activity. Thus, in certain circumstances, it may be desirable to use as a therapeutic agent only one of a pair of enantiomers, or only one of a plurality of diastereoisomers. Accordingly, the invention provides compositions containing a compound of the formula (I) having one or more chiral centres, wherein at least 55% (e.g. at least 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% or 95%) of the compound of the formula (I) is present as a single optical isomer (e.g. enantiomer or diastereoisomer). In one general embodiment, 99% or more (e.g. substantially all) of the total amount of the compound of the formula (I) may be present as a single optical isomer (e.g. enantiomer or diastereoisomer).

The compounds of the invention include compounds with one or more isotopic substitutions, and a reference to a particular element includes within its scope all isotopes of the element. For example, a reference to hydrogen includes within its scope ^{1}H, ^{2}H (D), and ^{3}H (T). Similarly, references to carbon and oxygen include within their scope respectively ^{12}C, ^{13}C and ^{14}C and ^{16}O and ^{18}O.

The isotopes may be radioactive or non-radioactive. In one embodiment of the invention, the compounds contain no radioactive isotopes. Such compounds are preferred for

therapeutic use. In another embodiment, however, the compound may contain one or more radioisotopes. Compounds containing such radioisotopes may be useful in a diagnostic context.

Esters such as carboxylic acid esters of the compounds of formula (I) bearing a hydroxyl group are also embraced by Formula (I). In one embodiment of the invention, formula (I) includes within its scope esters of compounds of the formula (I) bearing a hydroxyl group. In another embodiment of the invention, formula (I) does not include within its scope esters of compounds of the formula (I) bearing a hydroxyl group. Examples of esters are compounds containing the group -C(=O)OR, wherein R is an ester substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Particular examples of ester groups include, but are not limited to, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, and -C(=O)OPh. Examples of acyloxy (reverse ester) groups are represented by -OC(=O)R, wherein R is an acyloxy substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Particular examples of acyloxy groups include, but are not limited to, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxy), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, and $-OC(=O)CH_2Ph$.

Also encompassed by formula (I) are any polymorphic forms of the compounds, solvates (e.g. hydrates), complexes (e.g. inclusion complexes or clathrates with compounds such as cyclodextrins, or complexes with metals) of the compounds, and pro-drugs of the compounds. By "prodrugs" is meant for example any compound that is converted *in vivo* into a biologically active compound of the formula (I).

For example, some prodrugs are esters of the active compound (e.g., a physiologically acceptable metabolically labile ester). During metabolism, the ester group (-C(=O)OR) is cleaved to yield the active drug. Such esters may be formed by esterification, for example, of any of the hydroxyl groups (-C(=O)OH) in the parent compound, with, where appropriate, prior protection of any other reactive groups present in the parent compound, followed by deprotection if required.

Examples of such metabolically labile esters include those of the formula -C(=O)OR wherein R is:

C_{1-7}alkyl
(e.g., -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);
C_{1-7}aminoalkyl
(e.g., aminoethyl; 2-(N,N-diethylamino)ethyl; 2-(4-morpholino)ethyl); and
acyloxy-C_{1-7}alkyl
(e.g., acyloxymethyl;
acyloxyethyl;
pivaloyloxymethyl;
acetoxymethyl;
1-acetoxyethyl;
1-(1-methoxy-1-methyl)ethyl-carbonxyloxyethyl;
1-(benzoyloxy)ethyl; isopropoxy-carbonyloxymethyl;
1-isopropoxy-carbonyloxyethyl; cyclohexyl-carbonyloxymethyl;
1-cyclohexyl-carbonyloxyethyl;
cyclohexyloxy-carbonyloxymethyl;
1-cyclohexyloxy-carbonyloxyethyl;
(4-tetrahydropyranyloxy) carbonyloxymethyl;
1-(4-tetrahydropyranyloxy)carbonyloxyethyl;
(4-tetrahydropyranyl)carbonyloxymethyl; and
1-(4-tetrahydropyranyl)carbonyloxyethyl).

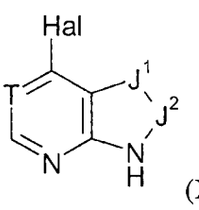
Also, some prodrugs are activated enzymatically to yield the active compound, or a compound which, upon further chemical reaction, yields the active compound (for example, as in Antibody-directed Enzyme Prodrug Therapy (ADEPT), Gene-directed Enzyme Prodrug Therapy (GDEPT), Polymer-directed Enzyme Prodrug Therapy (PDEPT), Ligand-directed Enzyme Prodrug Therapy (LIDEPT), etc.). For example, the prodrug may be a sugar derivative or other glycoside conjugate, or may be an amino acid ester derivative.

Methods for the preparation of compounds of the formula (I)

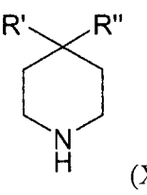
In this section, references to compounds of the formula (I) include each of the sub-groups thereof as defined herein unless the context requires otherwise.

In a further aspect, the invention provides a process for the preparation of a compound of the formula (I) as defined herein.

Compounds of the formula (I) can be prepared by the reaction of a compound of the formula (XVI) where T is N and Hal is chlorine or fluorine (more usually chlorine), with a compound of the formula (XVII) or a protected derivative thereof, where R' and R'' represent the residues of the group GP.



(XVI)



(XVII)

The reaction is typically carried out in a polar solvent such as an alcohol (e.g. ethanol, propanol or n-butanol) at an elevated temperature, for example a temperature in the region from 90 °C to 160 °C, optionally in the presence of a non-interfering amine such as triethylamine. The reaction may be carried out in a sealed tube, particularly where the desired reaction temperature exceeds the boiling point of the solvent. When T is N, the reaction is typically carried out at a temperature in the range from about 100 °C to 130 °C but, when T is CH, higher temperatures may be required, for example up to about 160 °C, and hence higher boiling solvents such as dimethylformamide or N-methylpyrrolidinone may be used. In general, an excess of the nucleophilic amine will be used and/or an additional non-reacting base such as triethylamine will be included in the reaction mixture. Heating of the reaction mixture may be accomplished by normal means or by the use of a microwave heater.

In order to prepare compounds of the formula (I) wherein T is CH, the hydrogen atom of the group CH may be replaced by an activating group in order to facilitate nucleophilic displacement of the chlorine atom by the amine (XVII). The activating group is typically one which can be removed subsequent to the nucleophilic displacement reaction. One such activating group is an ester group such as ethoxycarbonyl or methoxycarbonyl which can be removed by hydrolysis and decarboxylation. Hydrolysis of the ethoxycarbonyl or

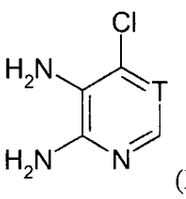
methoxycarbonyl group to the carboxylic acid is typically carried out using an aqueous alkali such as sodium hydroxide, and the decarboxylation step is typically conducted by heating to an elevated temperature (e.g. 150 °C to 190 °C).

Compounds of the formula (XVI) are commercially available or can be prepared according to methods well known to the skilled person.

Commercially available compounds of the formula (XVI) include 6-chloro-9H-purine, 2-amino-6-chloropurine, 2-methylthio-6-chloropurine, 4-chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine, 4-chloro-1h-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, 6-chloro-2-methoxy-7-deazapurine, 6-chloro-7-deazaguanine, 4-chloro-1h-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamine, 7-chloro-3h-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine, 4-fluoro-7-azaindole, 4-chloro-7-azaindole, 3-bromo-4-chloro-1h-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, 6-bromo-4-chloro-7h-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 6-chloro-2-(trifluoromethyl)-9h-purine.

Compounds of the formula (XVI) where T is N and J^1-J^2 is (Br)C=CH or (Cl)C=CH can be prepared from the corresponding compound wherein J^1-J^2 is HC=CH by reaction with N-bromosuccinimide (NBS) or N-clorosuccinimide (NCS) respectively. The reaction is typically carried out in a non-protic solvent such as dichloromethane and preferably under nitrogen. Compounds wherein J^1-J^2 is (Br)C=CH can be converted to the corresponding compound wherein J^1-J^2 is (R^7)C=CH where R^7 is an alkyl group such as methyl by lithiation with an alkyl lithium compound followed by reaction with an alkyl halide such as methyl iodide.

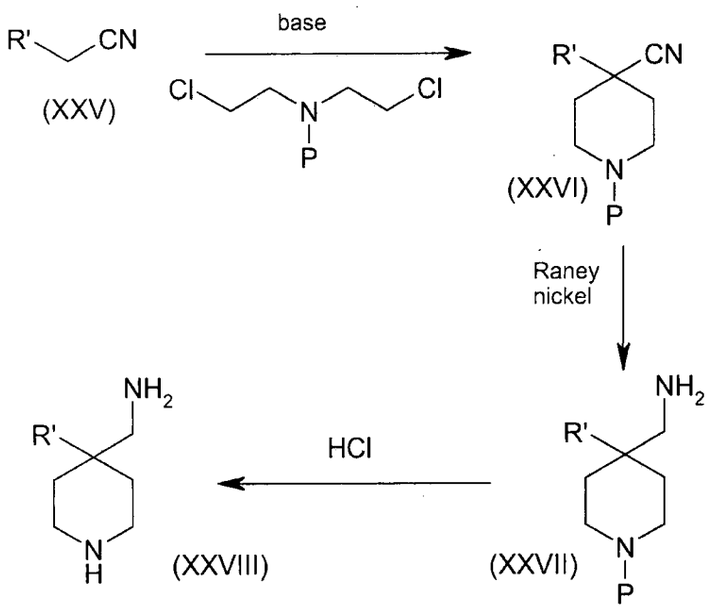
Compounds of the formula (XVI) where T is N and J^1-J^2 is CH=N, can be prepared from the corresponding hydroxy compounds by reaction with a chlorinating agent such as $POCl_3$. Compounds of the formula (XVI) where J^1-J^2 is HN-C(O) can be prepared by the reaction of an *ortho*-diamino compound of the formula (XVIII) with carbonyl di-imidazole in the presence of a non-interfering base such as triethylamine.



(XVIII)

Compounds of the formula (XVI) where T is CH and J^1-J^2 is $H_2C=CH_2$) can be prepared from the corresponding N-oxide of the formula (XIX) by reaction with phosphorus oxychloride at an elevated temperature, for example the reflux temperature of $POCl_3$.

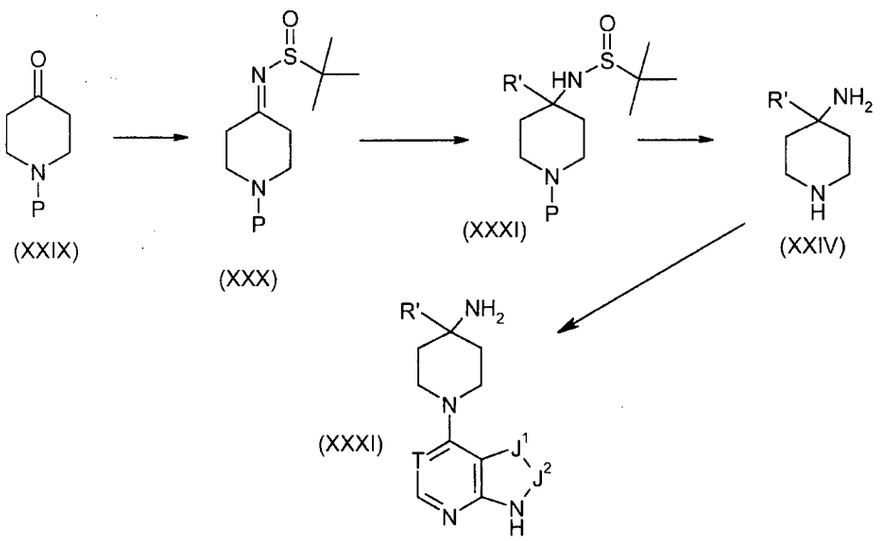
Compounds of the formula ((XVII) in which R' is a substituted phenyl group (e.g. a phenyl group bearing a substituent HET and R'' is a CH_2NH_2 group (i.e. as in compounds of the formula (I) GP is GP1) can be prepared using the sequence of steps shown in Scheme 3.



Scheme 1

As shown in Scheme 1, the nitrile (XXV) in which R' is a substituted phenyl group is reacted with a base and N-protected (P = protecting group) bis-(2-chloroethyl)amine to give the piperidine nitrile (XXVI) which can then be reduced to give the amine (XXVII) using Raney nickel and then deprotected (e.g. using HCl when the protecting group is acid labile) to give amine (XXVIII).

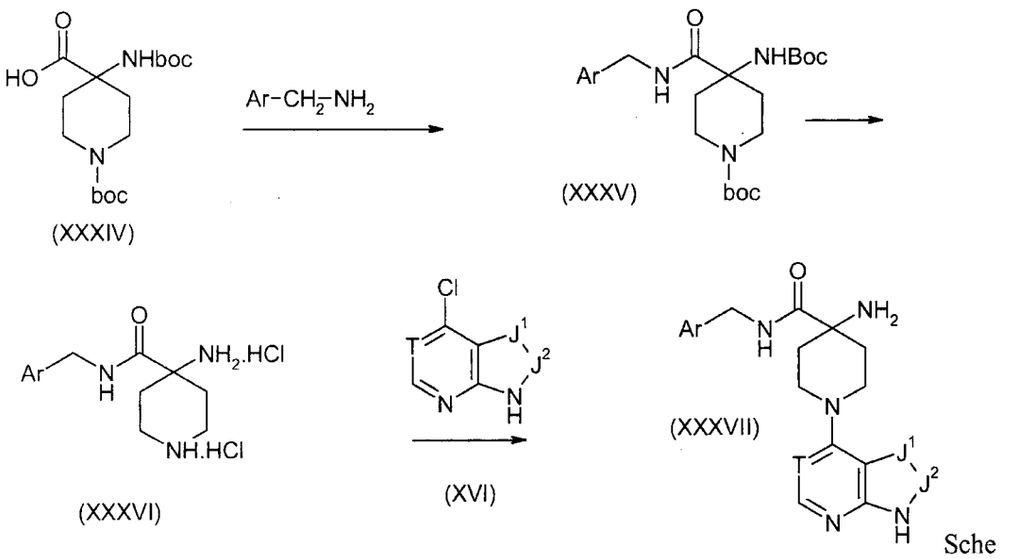
Compounds of the formula (I) in which R' is a substituted phenyl group and R'' is a NH_2 group can also be prepared by the reaction sequence shown in Scheme 2.



Scheme 2

As shown in Scheme 2, a protected 4-piperidone (XXIX), in which P is a protecting group such as Boc, is reacted with *tert*-butylsulphinimide in the presence of titanium tetraethoxide in a dry polar solvent such as THF to give the sulphinimine (XXX). The reaction is typically carried out with heating, for example to the reflux temperature of the solvent. The sulphinimine (XXX) is then reacted with an organometallic reagent, for example a Grignard reagent such as a substituted phenylmagnesium bromide, suitable for introducing the moiety R', to give the sulphinamide (XXXI). The *tert*-butylsulphinyl group can then be removed by hydrolysis in a hydrochloric acid/dioxane/methanol mixture to give the amine (XXIV). The amine (XXIV) can then be reacted with a chloro-heterocycle (XVI) under the conditions described above to give the product (XXXI.

The formation of compounds of the formula (I) wherein GP is GP2 is illustrated by the sequence of reactions set out in Scheme 3.



Scheme 3

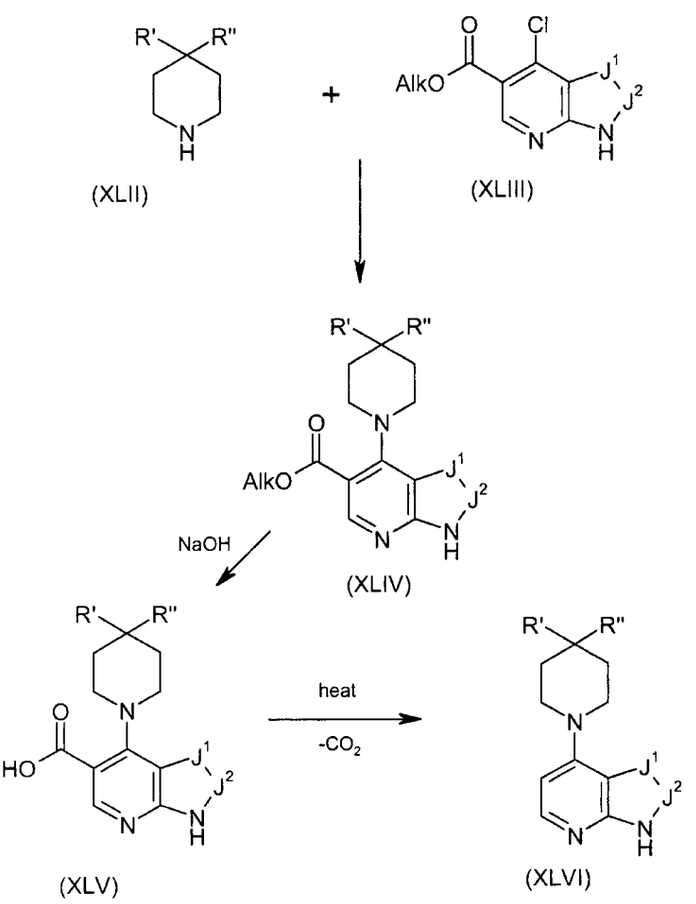
In Scheme 3, the boc-protected piperidine amino acid (XXXIV) is reacted with the heteroarylamine $ArCH_2$-NH_2 (wherein "Ar is an optionally substituted pyridyl group) using standard amide forming conditions. Thus, for example, the reaction is preferably carried out in the presence of a reagent of the type commonly used in the formation of peptide linkages. Examples of such reagents include 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (Sheehan *et al*, *J. Amer. Chem Soc.* 1955, 77, 1067), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (referred to herein either as EDC or EDAC) (Sheehan *et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525*), uronium-based coupling agents such as *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) and phosphonium-based coupling agents such as 1-benzo-triazolyloxytris-(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) (Castro *et al, Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Carbodiimide-based coupling agents are advantageously used in combination with 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) or 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (Konig *et al*, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Preferred coupling reagents include EDC (EDAC) and DCC in combination with HOAt or HOBt.

The coupling reaction is typically carried out in a non-aqueous, non-protic solvent such as acetonitrile, dioxan, dimethylsulphoxide, dichloromethane, dimethylformamide or N-

methylpyrrolidinone, or in an aqueous solvent optionally together with one or more miscible co-solvents. The reaction can be carried out at room temperature or, where the reactants are less reactive (for example in the case of electron-poor anilines bearing electron withdrawing groups such as sulphonamide groups) at an appropriately elevated temperature. The reaction may be carried out in the presence of a non-interfering base, for example a tertiary amine such as triethylamine or *N,N*-diisopropylethylamine.

As an alternative, a reactive derivative of the carboxylic acid, e.g. an anhydride or acid chloride, may be used. Reaction with a reactive derivative such an anhydride is typically accomplished by stirring the amine and anhydride at room temperature in the presence of a base such as pyridine.

Compounds of the formula (I) wherein T is CH and J^1-J^2 is CH=N or CH=CH can be prepared according to the procedure illustrated in Scheme 4.



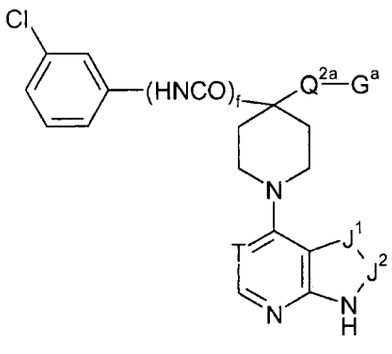
Scheme 4

In the sequence of reactions shown in Scheme 4, the starting material is the chlorinated carboxy ester compound (XLIII) which can be prepared by by methods generally analogous to methods described in *J. Heterocycl. Chem.* 1972, 235 and *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 2405 followed by removal of any unwanted protecting groups where necessary. In formula (XLIII), AlkO is an alkoxy group, e.g. a C_{1-3} alkoxy group such as methoxy or ethoxy (particularly ethoxy).

The substituted piperidine compound (XLII), suitably protected where necessary, is reacted with the chlorinated carboxy ester compound (XLIII), to give an ester intermediate of the formula (XLIV). The reaction may be carried out in a polar solvent such as a higher boiling alcohol (e.g. *n*-butanol) in the presence of a non-interfering base such as triethylamine at an elevated temperature (e.g. 90 °C to 130 °C, more typically 100 °C to 120 °C). Heating can be effected by means of a microwave heater.

The carboxy ester group in the chlorinated carboxy ester compound (XLIII) functions as an activating group, rendering the chlorine atom more susceptible to nucleophilic displacement. Once the nucleophilic displacement reaction has taken place, the carboxy ester group has served its purpose and can be removed. Accordingly, hydrolysis of the ester intermediate (XLIV) to the carboxylic acid (XLV) is carried out using an aqueous alkali metal hydroxide such as potassium hydroxide or sodium hydroxide with heating where necessary. The carboxylic acid (XLV) is then decarboxylated to give the product (XLVI) by heating to an elevated temperature in excess of 100 °C, for example a temperature in the range from about 120 °C to about 180 °C).

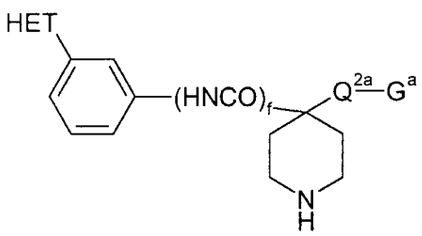
Compounds wherein GP is a group GP1 can also be prepared by the reaction of a compound of the formula (XLVII):



(XLVII)

with a boronic acid or boronate suitable for introducing the group HET. The reaction is carried out under Suzuki coupling conditions in the presence of a palladium catalyst and base. Many boronates suitable for use in preparing compounds of the invention are commercially available, for example from Boron Molecular Limited of Noble Park, Australia, or from Combi-Blocks Inc, of San Diego, USA. Where the boronates are not commercially available, they can be prepared by methods known in the art, for example as described in the review article by N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, *95*, 2457. Thus, boronates can be prepared by reacting the corresponding bromo-compound with an alkyl lithium such as butyl lithium and then reacting with a borate ester. The resulting boronate ester derivative can, if desired, be hydrolysed to give the corresponding boronic acid.

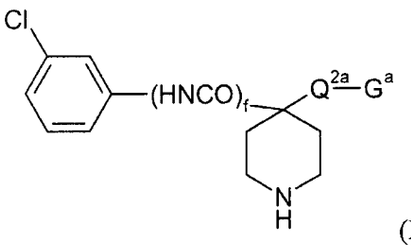
Alternatively, compounds wherein GP is a group GP1 can be prepared by the nucleophilic substitution reaction of a compound of the formula (XLVIII):



(XLVIII)

with a compound of the formula (XVI) where T is N and Hal is chlorine or fluorine (more usually chlorine), as described above.

Compounds of the formula (XLVIII) can be prepared by reaction of a compound of the formula (XLIX):



(XLIX)

or a protected form thereof, with a boronic acid or boronate suitable for introducing the group HET under the Suzuki coupling conditions described above.

Once formed, many compounds of the formula (I) can be converted into other compounds of the formula (I) using standard functional group interconversions.

Examples of functional group interconversions and reagents and conditions for carrying out such conversions can be found in, for example, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York, *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), and *Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8).

Protecting Groups

In many of the reactions described above, it may be necessary to protect one or more groups to prevent reaction from taking place at an undesirable location on the molecule. Examples of protecting groups, and methods of protecting and deprotecting functional groups, can be found in *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

A hydroxy group may be protected, for example, as an ether (-OR) or an ester (-OC(=O)R), for example, as: a t-butyl ether; a benzyl, benzhydryl (diphenylmethyl), or trityl (triphenylmethyl) ether; a trimethylsilyl or t-butyldimethylsilyl ether; or an acetyl ester (-OC(=O)CH_3, -OAc). An aldehyde or ketone group may be protected, for example, as an acetal (R-CH$(OR)_2$) or ketal ($R_2C(OR)_2$), respectively, in which the carbonyl group (>C=O) is converted to a diether (>C$(OR)_2$), by reaction with, for example, a primary alcohol. The aldehyde or ketone group is readily regenerated by hydrolysis using a large excess of water in the presence of acid. An amine group may be protected, for example, as

an amide (-NRCO-R) or a urethane (-NRCO-OR), for example, as: a methyl amide (-NHCO-CH_3); a benzyloxy amide (-NHCO-$OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz); as a t-butoxy amide (-NHCO-$OC(CH_3)_3$, -NH-Boc); a 2-biphenyl-2-propoxy amide (-NHCO-$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), as a 9-fluorenylmethoxy amide (-NH-Fmoc), as a 6-nitroveratryloxy amide (-NH-Nvoc), as a 2-trimethylsilylethyloxy amide (-NH-Teoc), as a 2,2,2-trichloroethyloxy amide (-NH-Troc), as an allyloxy amide (-NH-Alloc), or as a 2-(phenylsulphonyl)ethyloxy amide (-NH-Psec). Other protecting groups for amines, such as cyclic amines and heterocyclic N-H groups, include toluenesulphonyl (tosyl) and methanesulphonyl (mesyl) groups and benzyl groups such as a *para*-methoxybenzyl (PMB) group. A carboxylic acid group may be protected as an ester for example, as: an C_{1-7} alkyl ester (e.g., a methyl ester; a t-butyl ester); a C_{1-7} haloalkyl ester (e.g., a C_{1-7} trihaloalkyl ester); a triC_{1-7} alkylsilyl-C_{1-7}alkyl ester; or a C_{5-20} aryl-C_{1-7} alkyl ester (e.g., a benzyl ester; a nitrobenzyl ester); or as an amide, for example, as a methyl amide. A thiol group may be protected, for example, as a thioether (-SR), for example, as: a benzyl thioether; an acetamidomethyl ether (-S-$CH_2NHC(=O)CH_3$).

Isolation and purification of the compounds of the invention

The compounds of the invention can be isolated and purified according to standard techniques well known to the person skilled in the art. One technique of particular usefulness in purifying the compounds is preparative liquid chromatography using mass spectrometry as a means of detecting the purified compounds emerging from the chromatography column.

Preparative LC-MS is a standard and effective method used for the purification of small organic molecules such as the compounds described herein. The methods for the liquid chromatography (LC) and mass spectrometry (MS) can be varied to provide better separation of the crude materials and improved detection of the samples by MS. Optimisation of the preparative gradient LC method will involve varying columns, volatile eluents and modifiers, and gradients. Methods are well known in the art for optimising preparative LC-MS methods and then using them to purify compounds. Such methods are described in Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass

spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Chemical Intermediates

Many of the chemical intermediates described above are novel *per se* and such novel intermediates form a further aspect of the invention.

Examples of such intermediates include, but are not limited to, protected forms of compounds of the formula (I) and sub-groups thereof, such as protected forms of compounds of the formulae (I'), (XXXI), (XXXVII), and (XLVI), as well as compounds of the formulae (XLIV) and (XLV) and protected forms thereof.

Pharmaceutical Formulations

While it is possible for the active compound to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition (e.g. formulation) comprising at least one active compound of the invention together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, excipients, diluents, fillers, buffers, stabilisers, preservatives, lubricants, or other materials well known to those skilled in the art and optionally other therapeutic or prophylactic agents

Thus, the present invention further provides pharmaceutical compositions, as defined above, and methods of making a pharmaceutical composition comprising admixing at least one active compound, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, buffers, adjuvants, stabilizers, or other materials, as described herein.

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein pertains to compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of a subject (e.g. human) without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Each carrier, excipient, etc. must also be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation.

Pharmaceutical compositions containing compounds of the formula (I) can be formulated in accordance with known techniques, see for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Accordingly, in a further aspect, the invention provides compounds of the formula (I) and sub-groups thereof as defined herein in the form of pharmaceutical compositions.

The pharmaceutical compositions can be in any form suitable for oral, parenteral, topical, intranasal, ophthalmic, otic, rectal, intra-vaginal, or transdermal administration. Where the compositions are intended for parenteral administration, they can be formulated for intravenous, intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous administration or for direct delivery into a target organ or tissue by injection, infusion or other means of delivery. The delivery can be by bolus injection, short term infusion or longer term infusion and can be via passive delivery or through the utilisation of a suitable infusion pump.

Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats, co-solvents, organic solvent mixtures, cyclodextrin complexation agents, emulsifying agents (for forming and stabilizing emulsion formulations), liposome components for forming liposomes, gellable polymers for forming polymeric gels, lyophilisation protectants and combinations of agents for, *inter alia*, stabilising the active ingredient in a soluble form and rendering the formulation isotonic with the blood of the intended recipient. Pharmaceutical formulations for parenteral administration may also take the form of aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Liposomes are closed spherical vesicles composed of outer lipid bilayer membranes and an inner aqueous core and with an overall diameter of <100 μm. Depending on the level of hydrophobicity, moderately hydrophobic drugs can be solubilized by liposomes if the drug becomes encapsulated or intercalated within the liposome. Hydrophobic drugs can also be solubilized by liposomes if the drug molecule becomes an integral part of the lipid bilayer membrane, and in this case, the hydrophobic drug is dissolved in the lipid portion of the lipid bilayer.

100

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use.

The pharmaceutical formulation can be prepared by lyophilising a compound of formula (I), or sub-groups thereof. Lyophilisation refers to the procedure of freeze-drying a composition. Freeze-drying and lyophilisation are therefore used herein as synonyms.

Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets.

Pharmaceutical compositions of the present invention for parenteral injection can also comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or non-aqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), carboxymethylcellulose 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.

The compositions of the present invention 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. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought about by the inclusion of agents which delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

In one preferred embodiment of the invention, the pharmaceutical composition is in a form suitable for i.v. administration, for example by injection or infusion. For intravenous administration, the solution can be dosed as is, or can be injected into an infusion bag

101

(containing a pharmaceutically acceptable excipient, such as 0.9% saline or 5% dextrose), before administration.

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition is in a form suitable for sub-cutaneous (s.c.) administration.

Pharmaceutical dosage forms suitable for oral administration include tablets, capsules, caplets, pills, lozenges, syrups, solutions, powders, granules, elixirs and suspensions, sublingual tablets, wafers or patches and buccal patches.

Thus, tablet compositions can contain a unit dosage of active compound together with an inert diluent or carrier such as a sugar or sugar alcohol, eg; lactose, sucrose, sorbitol or mannitol; and/or a non-sugar derived diluent such as sodium carbonate, calcium phosphate, calcium carbonate, or a cellulose or derivative thereof such as methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, and starches such as corn starch. Tablets may also contain such standard ingredients as binding and granulating agents such as polyvinylpyrrolidone, disintegrants (e.g. swellable crosslinked polymers such as crosslinked carboxymethylcellulose), lubricating agents (e.g. stearates), preservatives (e.g. parabens), antioxidants (e.g. BHT), buffering agents (for example phosphate or citrate buffers), and effervescent agents such as citrate/bicarbonate mixtures. Such excipients are well known and do not need to be discussed in detail here.

Capsule formulations may be of the hard gelatin or soft gelatin variety and can contain the active component in solid, semi-solid, or liquid form. Gelatin capsules can be formed from animal gelatin or synthetic or plant derived equivalents thereof.

The solid dosage forms (eg; tablets, capsules etc.) can be coated or un-coated, but typically have a coating, for example a protective film coating (e.g. a wax or varnish) or a release controlling coating. The coating (e.g. a Eudragit ™ type polymer) can be designed to release the active component at a desired location within the gastro-intestinal tract. Thus, the coating can be selected so as to degrade under certain pH conditions within the gastrointestinal tract, thereby selectively release the compound in the stomach or in the ileum or duodenum.

102

Instead of, or in addition to, a coating, the drug can be presented in a solid matrix comprising a release controlling agent, for example a release delaying agent which may be adapted to selectively release the compound under conditions of varying acidity or alkalinity in the gastrointestinal tract. Alternatively, the matrix material or release retarding coating can take the form of an erodible polymer (e.g. a maleic anhydride polymer) which is substantially continuously eroded as the dosage form passes through the gastrointestinal tract. As a further alternative, the active compound can be formulated in a delivery system that provides osmotic control of the release of the compound. Osmotic release and other delayed release or sustained release formulations may be prepared in accordance with methods well known to those skilled in the art.

The pharmaceutical compositions comprise from approximately 1% to approximately 95%, preferably from approximately 20% to approximately 90%, active ingredient. Pharmaceutical compositions according to the invention may be, for example, in unit dose form, such as in the form of ampoules, vials, suppositories, dragées, tablets or capsules.

Pharmaceutical compositions for oral administration can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a resulting mixture, and processing the mixture, if desired or necessary, after the addition of appropriate excipients, into tablets, dragee cores or capsules. It is also possible for them to be incorporated into plastics carriers that allow the active ingredients to diffuse or be released in measured amounts.

The compounds of the invention can also be formulated as solid dispersions. Solid dispersions are homogeneous extremely fine disperse phases of two or more solids. Solid solutions (molecularly disperse systems), one type of solid dispersion, are well known for use in pharmaceutical technology (see (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) and are useful in increasing dissolution rates and increasing the bioavailability of poorly water-soluble drugs.

This invention also provides solid dosage forms comprising the solid solution described above. Solid dosage forms include tablets, capsules and chewable tablets. Known excipients can be blended with the solid solution to provide the desired dosage form. For example, a capsule can contain the solid solution blended with (a) a disintegrant and a

103

lubricant, or (b) a disintegrant, a lubricant and a surfactant. A tablet can contain the solid solution blended with at least one disintegrant, a lubricant, a surfactant, and a glidant. The chewable tablet can contain the solid solution blended with a bulking agent, a lubricant, and if desired an additional sweetening agent (such as an artificial sweetener), and suitable flavours.

The pharmaceutical formulations may be presented to a patient in "patient packs" containing an entire course of treatment in a single package, usually a blister pack. Patient packs have an advantage over traditional prescriptions, where a pharmacist divides a patient's supply of a pharmaceutical from a bulk supply, in that the patient always has access to the package insert contained in the patient pack, normally missing in patient prescriptions. The inclusion of a package insert has been shown to improve patient compliance with the physician's instructions.

Compositions for topical use include ointments, creams, sprays, patches, gels, liquid drops and inserts (for example intraocular inserts). Such compositions can be formulated in accordance with known methods.

Examples of formulations for rectal or intra-vaginal administration include pessaries and suppositories which may be, for example, formed from a shaped moldable or waxy material containing the active compound.

Compositions for administration by inhalation may take the form of inhalable powder compositions or liquid or powder sprays, and can be administrated in standard form using powder inhaler devices or aerosol dispensing devices. Such devices are well known. For administration by inhalation, the powdered formulations typically comprise the active compound together with an inert solid powdered diluent such as lactose.

The compounds of the formula (I) will generally be presented in unit dosage form and, as such, will typically contain sufficient compound to provide a desired level of biological activity. For example, a formulation may contain from 1 nanogram to 2 grams of active ingredient, e.g. from 1 nanogram to 2 milligrams of active ingredient. Within this range, particular sub-ranges of compound are 0.1 milligrams to 2 grams of active ingredient (more usually from 10 milligrams to 1 gram, e.g. 50 milligrams to 500 milligrams), or 1

104

microgram to 20 milligrams (for example 1 microgram to 10 milligrams, e.g. 0.1 milligrams to 2 milligrams of active ingredient).

For oral compositions, a unit dosage form may contain from 1 milligram to 2 grams, more typically 10 milligrams to 1 gram, for example 50 milligrams to 1 gram, e.g. 100 miligrams to 1 gram, of active compound.

The active compound will be administered to a patient in need thereof (for example a human or animal patient) in an amount sufficient to achieve the desired therapeutic effect.

Protein Kinase Inhibitory Activity

The activity of the compounds of the invention as inhibitors of protein kinase A and protein kinase B can be measured using the assays set forth in the examples below and the level of activity exhibited by a given compound can be defined in terms of the IC50 value. Preferred compounds of the present invention are compounds having an IC_{50} value of less than 1 μM, more preferably less than 0.1 μM, against protein kinase B.

Some of the compounds of the formula (I) are selective inhibitors of PKB relative to PKA, i.e. the IC_{50} values against PKB are from 5 to 10 times lower, and more preferably greater than 10 times lower, than the IC_{50} values against PKA.

Therapeutic Uses

Prevention or Treatment of Proliferative Disorders

The compounds of the formula (I) are inhibitors of protein kinase A and protein kinase B. As such, they are expected to be useful in providing a means of preventing the growth of or inducing apoptosis of neoplasias. It is therefore anticipated that the compounds will prove useful in treating or preventing proliferative disorders such as cancers. In particular tumours with deletions or inactivating mutations in PTEN or loss of PTEN expression or rearrangements in the (T-cell lytmphocyte) TCL-1 gene may be particularly sensitive to PKB inhibitors. Tumours which have other abnormalities leading to an upregulated PKB pathway signal may also be particularly sensitive to inhibitors of PKB. Examples of such abnormalities include but are not limited to overexpression of one or more PI3K subunits,

105

over-expression of one or more PKB isoforms, or mutations in PI3K, PDK1, or PKB which lead to an increase in the basal activity of the enzyme in question, or upregulation or overexpression or mutational activation of a growth factor receptor such as a growth factor selected from the epidermal growth factor receptor (EGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR), platelet derived growth factor receptor (PDGFR), insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) families.

It is also envisaged that the compounds of the invention will be useful in treating other conditions which result from disorders in proliferation or survival such as viral infections, and neurodegenerative diseases for example. PKB plays an important role in maintaining the survival of immune cells during an immune response and therefore PKB inhibitors could be particularly beneficial in immune disorders including autoimmune conditions.

Therefore, PKB inhibitors could be useful in the treatment of diseases in which there is a disorder of proliferation, apoptosis or differentiation.

PKB inhibitors may also be useful in diseases resulting from insulin resistance and insensitivity, and the disruption of glucose, energy and fat storage such as metabolic disease and obesity.

Examples of cancers which may be inhibited include, but are not limited to, a carcinoma, for example a carcinoma of the bladder, breast, colon (e.g. colorectal carcinomas such as colon adenocarcinoma and colon adenoma), kidney, epidermal, liver, lung, for example adenocarcinoma, small cell lung cancer and non-small cell lung carcinomas, oesophagus, gall bladder, ovary, pancreas e.g. exocrine pancreatic carcinoma, stomach, cervix, endometrium, thyroid, prostate, or skin, for example squamous cell carcinoma; a hematopoetic malignancy for example acute myeloid leukaemia, acute promyelocytic leukaemia, acute lymphoblastic leukaemia, chronic myeloid leukaemia, chronic lymphocytic leukaemia and other B-cell lymphoproliferative diseases, myelodysplastic syndrome, T-cell lymphoproliferative diseases including those derived from Natural Killer cells, Non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease; Bortezomib sensitive and refractory multiple myeloma; hematopoetic diseases of abnormal cell proliferation whether pre malignant or stable such as myeloproliferative diseases including polycythemia vera,

106

essential thrombocythemia and primary myelofibrosis; hairy cell lymphoma, or Burkett's lymphoma; a hematopoietic tumour of myeloid lineage, for example acute and chronic myelogenous leukaemias, myelodysplastic syndrome, or promyelocytic leukaemia; thyroid follicular cancer; a tumour of mesenchymal origin, for example fibrosarcoma or habdomyosarcoma; a tumour of the central or peripheral nervous system, for example astrocytoma, neuroblastoma, glioma or schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentosum; keratoctanthoma; thyroid follicular cancer; or Kaposi's sarcoma.

One subset of cancers which may be inhibited include, but are not limited to, a carcinoma, for example a carcinoma of the bladder, breast, colon (e.g. colorectal carcinomas such as colon adenocarcinoma and colon adenoma), kidney, epidermal, liver, lung, for example adenocarcinoma, small cell lung cancer and non-small cell lung carcinomas, oesophagus, gall bladder, ovary, pancreas e.g. exocrine pancreatic carcinoma, stomach, cervix, endometrium, thyroid, prostate, or skin, for example squamous cell carcinoma; a hematopoietic tumour of lymphoid lineage, for example leukaemia, acute lymphocytic leukaemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma, or Burkett's lymphoma; a hematopoietic tumour of myeloid lineage, for example acute and chronic myelogenous leukaemias, myelodysplastic syndrome, or promyelocytic leukaemia; thyroid follicular cancer; a tumour of mesenchymal origin, for example fibrosarcoma or habdomyosarcoma; a tumour of the central or peripheral nervous system, for example astrocytoma, neuroblastoma, glioma or schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentosum; keratoctanthoma; thyroid follicular cancer; or Kaposi's sarcoma.

Thus, in the pharmaceutical compositions, uses or methods of this invention for treating a disease or condition comprising abnormal cell growth, the disease or condition comprising abnormal cell growth in one embodiment is a cancer.

Particular subsets of cancers include breast cancer, ovarian cancer, colon cancer, prostate cancer, oesophageal cancer, squamous cancer and non-small cell lung carcinomas.

A further subset of cancers includes breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, endometrial cancer and glioma.

It is also possible that some protein kinase B inhibitors can be used in combination with other anticancer agents. For example, it may be beneficial to combine of an inhibitor that induces apoptosis with another agent which acts via a different mechanism to regulate cell growth thus treating two of the characteristic features of cancer development. Examples of such combinations are set out below.

Immune Disorders

Immune disorders for which PKA and PKB inhibitors may be beneficial include but are not limited to autoimmune conditions and chronic inflammatory diseases, for example systemic lupus erythematosus, autoimmune mediated glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, and autoimmune diabetes mellitus, Eczema hypersensitivity reactions, asthma, COPD, rhinitis, and upper respiratory tract disease.

Other Therapeutic Uses

PKB plays a role in apoptosis, proliferation, differentiation and therefore PKB inhibitors could also be useful in the treatment of the following diseases other than cancer and those associated with immune dysfunction; viral infections, for example herpes virus, pox virus, Epstein-Barr virus, Sindbis virus, adenovirus, HIV, HPV, HCV and HCMV; prevention of AIDS development in HIV-infected individuals; cardiovascular diseases for example cardiac hypertrophy, restenosis, atherosclerosis; neurodegenerative disorders, for example Alzheimer's disease, AIDS-related dementia, Parkinson's disease, amyotropic lateral sclerosis, retinitis pigmentosa, spinal muscular atropy and cerebellar degeneration; glomerulonephritis; myelodysplastic syndromes, ischemic injury associated myocardial infarctions, stroke and reperfusion injury, degenerative diseases of the musculoskeletal system, for example, osteoporosis and arthritis, aspirin-sensitive rhinosinusitis, cystic fibrosis, multiple sclerosis, kidney diseases.

Advantages of Compounds of the Invention

Compounds of the formula (I) and sub-groups thereof as defined herein will have advantages over prior art compounds.

In particular, the compounds of formulae (II), (II), (III) and (IV) have advantages over prior art compounds.

Potentially the compounds of the invention have physiochemical properties suitable for oral exposure.

Compounds of the formula (I) should exhibit improved oral bioavailability relative to prior art compounds. Oral bioavailability can be defined as the ratio (F) of the plasma exposure of a compound when dosed by the oral route to the plasma exposure of the compound when dosed by the intravenous (i.v.) route, expressed as a percentage.

Compounds having an oral bioavailability (F value) of greater than 30%, more preferably greater than 40%, are particularly advantageous in that they may be administered orally rather than, or as well as, by parenteral administration.

Furthermore, compounds of the invention are both more potent and more selective in their activities against different kinases, and demonstrate enhanced selectivity for and potency against PKB in particular.

Compounds of the invention are advantageous over prior art compounds in that they have different susceptibilities to P450 enzymes and and in that they exhibit improvements with regard to drug metabolism and pharmacokinetic properties.

Furthermore compounds of the invention should exhibit reduced dosage requirements.

Compounds of the invention are advantageous in that they have improved thermodynamic solubilities, thereby leading potentially to an improved dose: solubility ratio and reduced development risk.

Compounds of the invention also demonstrate improved cell activity in proliferation and clonogenic assays thereby indicating improved anti-cancer activity.

Compounds of the invention are potentially less toxic than prior art compounds.

hERG

In the late 1990s a number of drugs, approved by the US FDA, had to be withdrawn from sale in the US when it was discovered they were implicated in deaths caused by heart malfunction. It was subsequently found that a side effect of these drugs was the development of arrhythmias caused by the blocking of hERG channels in heart cells. The hERG channel is one of a family of potassium ion channels the first member of which was identified in the late 1980s in a mutant *Drosophila melanogaster* fruitfly (see Jan, L.Y. and Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. *Nature*, 345(6277):672). The biophysical properties of the hERG potassium ion channel are described in Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., and Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the Ikr potassium channel. *Cell*, 81:299-307, and Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., and Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269:92-95.

The elimination of hERG blocking activity remains an important consideration in the development of any new drug.

Compounds of formula (I) have reduced, negligible or no hERG ion channel blocking activity.

Methods of Treatment

It is envisaged that the compounds of the formula (I) and sub-groups thereof as defined herein will be useful in the prophylaxis or treatment of a range of disease states or conditions mediated by protein kinase A and/or protein kinase B. Examples of such disease states and conditions are set out above.

The compounds are generally administered to a subject in need of such administration, for example a human or animal patient, preferably a human.

The compounds will typically be administered in amounts that are therapeutically or prophylactically useful and which generally are non-toxic. However, in certain situations (for example in the case of life threatening diseases), the benefits of administering a compound of the formula (I) may outweigh the disadvantages of any toxic effects or side

110

effects, in which case it may be considered desirable to administer compounds in amounts that are associated with a degree of toxicity.

The compounds may be administered over a prolonged term to maintain beneficial therapeutic effects or may be administered for a short period only. Alternatively they may be administered in a pulsatile or continuous manner.

A typical daily dose of the compound of formula (I) can be in the range from 100 picograms to 100 milligrams per kilogram of body weight, more typically 5 nanograms to 25 milligrams per kilogram of bodyweight, and more usually 10 nanograms to 15 milligrams per kilogram (e.g. 10 nanograms to 10 milligrams, and more typically 1 microgram per kilogram to 20 milligrams per kilogram, for example 1 microgram to 10 milligrams per kilogram) per kilogram of bodyweight although higher or lower doses may be administered where required. The compound of the formula (I) can be administered on a daily basis or on a repeat basis every 2, or 3, or 4, or 5, or 6, or 7, or 10 or 14, or 21, or 28 days, for example.

The compounds of the invention may be administered orally in a range of doses, for example 1 to 1500 mg, 2 to 800 mg, or 5 to 500 mg, e.g. 2 to 200 mg or 10 to 1000 mg, particular examples of doses including 10, 20, 50 and 80 mg. The compound may be administered once or more than once each day. The compound can be administered continuously (i.e. taken every day without a break for the duration of the treatment regimen). Alternatively, the compound can be administered intermittently, i.e. taken continuously for a given period such as a week, then discontinued for a period such as a week and then taken continuously for another period such as a week and so on throughout the duration of the treatment regimen. Examples of treatment regimens involving intermittent administration include regimens wherein administration is in cycles of one week on, one week off; or two weeks on, one week off; or three weeks on, one week off; or two weeks on, two weeks off; or four weeks on two weeks off; or one week on three weeks off - for one or more cycles, e.g. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 or more cycles.

In one particular dosing schedule, a patient will be given an infusion of a compound of the formula (I) for periods of one hour daily for up to ten days in particular up to five days for

one week, and the treatment repeated at a desired interval such as two to four weeks, in particular every three weeks.

More particularly, a patient may be given an infusion of a compound of the formula (I) for periods of one hour daily for 5 days and the treatment repeated every three weeks.

In another particular dosing schedule, a patient is given an infusion over 30 minutes to 1 hour followed by maintenance infusions of variable duration, for example 1 to 5 hours, e.g. 3 hours.

In a further particular dosing schedule, a patient is given a continuous infusion for a period of 12 hours to 5 days, an in particular a continuous infusion of 24 hours to 72 hours.

Ultimately, however, the quantity of compound administered and the type of composition used will be commensurate with the nature of the disease or physiological condition being treated and will be at the discretion of the physician.

The compounds as defined herein can be administered as the sole therapeutic agent or they can be administered in combination therapy with one of more other compounds for treatment of a particular disease state, for example a neoplastic disease such as a cancer as hereinbefore defined. In one embodiment, examples of other therapeutic agents or treatments that may be administered together (whether concurrently or at different time intervals) with the compounds of the formula (I) include but are not limited to:

- Topoisomerase I inhibitors
- Antimetabolites
- Tubulin targeting agents
- DNA binder and topoisomerase II inhibitors
- Alkylating Agents
- Monoclonal Antibodies.
- Anti-Hormones
- Signal Transduction Inhibitors
- Proteasome Inhibitors
- DNA methyl transferases

112

- Cytokines and retinoids
- Chromatin targeted therapies
- Radiotherapy, and,
- Other therapeutic or prophylactic agents; for example agents that reduce or alleviate some of the side effects associated with chemotherapy. Particular examples of such agents include anti-emetic agents and agents that prevent or decrease the duration of chemotherapy-associated neutropenia and prevent complications that arise from reduced levels of red blood cells or white blood cells, for example erythropoietin (EPO), granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). Also included are agents that inhibit bone resorption such as bisphosphonate agents e.g. zoledronate, pamidronate and ibandronate, agents that suppress inflammatory responses (such as dexamethazone, prednisone, and prednisolone) and agents used to reduce blood levels of growth hormone and IGF-I in acromegaly patients such as synthetic forms of the brain hormone somatostatin, which includes octreotide acetate which is a long-acting octapeptide with pharmacologic properties mimicking those of the natural hormone somatostatin. Further included are agents such as leucovorin, which is used as an antidote to drugs that decrease levels of folic acid, or folinic acid it self and agents such as megestrol acetate which can be used for the treatment of side-effects including oedema and thromoembolic episodes.

Thus, as described above, the anti-cancer treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, radiotherapy or chemotherapy. The anti-cancer treatment may also involve conventional surgery.

In another embodiment, the chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents:-

(i) other antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamide and nitrosoureas); antimetabolites (for example gemcitabine and antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate,

113

cytosine arabinoside, and hydroxyurea); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere and polokinase inhibitors); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

(iii) anti-invasion agents [for example c-Src kinase family inhibitors like 4-(6-chloro-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline (AZD0530; International Patent Application WO 01/94341), *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-ylamino}thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) and bosutinib (SKI-606), and metalloproteinase inhibitors like marimastat, inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function or antibodies to Heparanase];

(iv) inhibitors of growth factor function and cell signalling: for example such inhibitors include growth factor antibodies and growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [Herceptin™], the anti-EGFR antibody panitumumab, the anti-erbB1 antibody cetuximab [Erbitux, C225] and any growth factor or growth factor receptor antibodies disclosed by Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); such inhibitors also include tyrosine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-

morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amine (CI 1033), erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib); inhibitors of the hepatocyte growth factor family; inhibitors of the insulin growth factor family; inhibitors of the platelet-derived growth factor family such as imatinib and/or nilotinib (AMN107); inhibitors of serine/threonine kinases (for example Ras/Raf signalling inhibitors such as farnesyl transferase inhibitors, for example sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) and lonafarnib (SCH66336)), inhibitors of cell signalling through MEK (for example AZD6244) and/or AKT kinases, c-kit inhibitors, abl kinase inhibitors, PI3 kinase inhibitors, Plt3 kinase inhibitors, CSF-1R kinase inhibitors, IGF receptor (insulin-like growth factor) kinase inhibitors; aurora kinase inhibitors (for example AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) and cyclin dependent kinase inhibitors such as CDK2 and/or CDK4 inhibitors;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, [for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab (Avastin™) and for example, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor such as vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) and 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171; Example 240 within WO 00/47212), compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354 and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v\beta 3$ function and angiostatin)];

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

(vii) an endothelin receptor antagonist, for example zibotentan (ZD4054) or atrasentan;

(viii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(ix) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme

pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and

(x) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

Each of the compounds present in the combinations of the invention may be given in individually varying dose schedules and via different routes.

Where the compound of the formula (I) is administered in combination therapy with one, two, three, four or more other therapeutic agents (preferably one or two, more preferably one), the compounds can be administered simultaneously or sequentially. When administered sequentially, they can be administered at closely spaced intervals (for example over a period of 5-10 minutes) or at longer intervals (for example 1, 2, 3, 4 or more hours apart, or even longer periods apart where required), the precise dosage regimen being commensurate with the properties of the therapeutic agent(s).

The compounds of the invention may also be administered in conjunction with non-chemotherapeutic treatments such as radiotherapy, photodynamic therapy, gene therapy; surgery and controlled diets.

For use in combination therapy with another chemotherapeutic agent, the compound of the formula (I) and one, two, three, four or more other therapeutic agents can be, for example, formulated together in a dosage form containing two, three, four or more therapeutic agents. In an alternative, the individual therapeutic agents may be formulated separately and presented together in the form of a kit, optionally with instructions for their use.

A person skilled in the art would know through his or her common general knowledge the dosing regimes and combination therapies to use.

Methods of Diagnosis

Prior to administration of a compound of the formula (I), a patient may be screened to determine whether a disease or condition from which the patient is or may be suffering is one which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase A and/or protein kinase B.

For example, a biological sample taken from a patient may be analysed to determine whether a condition or disease, such as cancer, that the patient is or may be suffering from is one which is characterised by a genetic abnormality or abnormal protein expression which leads to up-regulation of PKA and/or PKB or to sensitisation of a pathway to normal PKA and/orPKB activity, or to upregulation of a signal transduction component upstream of PKA and/or PKB such as, in the case of PKB, P13K, GF receptor and PDK 1 & 2.

Alternatively, a biological sample taken from a patient may be analysed for loss of a negative regulator or suppressor of the PKB pathway such as PTEN. In the present context, the term "loss" embraces the deletion of a gene encoding the regulator or suppressor, the truncation of the gene (for example by mutation), the truncation of the transcribed product of the gene, or the inactivation of the transcribed product (e.g. by point mutation) or sequestration by another gene product.

The term up-regulation includes elevated expression or over-expression, including gene amplification (i.e. multiple gene copies) and increased expression by a transcriptional effect, and hyperactivity and activation, including activation by mutations. Thus, the patient may be subjected to a diagnostic test to detect a marker characteristic of up-regulation of PKA and/or PKB. The term diagnosis includes screening. By marker we include genetic markers including, for example, the measurement of DNA composition to identify mutations of PKA and/or PKB. The term marker also includes markers which are characteristic of up regulation of PKA and/or PKB and/or other factors which lead to an upregulation of the relevant pathways, including enzyme activity, enzyme levels, enzyme state (e.g. phosphorylated or not) and mRNA levels of the aforementioned proteins.

The above diagnostic tests and screens are typically conducted on a biological sample selected from tumour biopsy samples, blood samples (isolation and enrichment of shed

tumour cells), stool biopsies, sputum, chromosome analysis, pleural fluid, peritoneal fluid, bone marrow or urine.

Identification of an individual carrying a mutation in PKA and/or PKB or a rearrangement of TCL-1or loss of PTEN expression may mean that the patient would be particularly suitable for treatment with a PKA and/or PKB inhibitor. Tumours may preferentially be screened for presence of a PKA and/or PKB variant prior to treatment. The screening process will typically involve direct sequencing, oligonucleotide microarray analysis, or a mutant specific antibody.

Methods of identification and analysis of mutations and up-regulation of proteins are known to a person skilled in the art. Screening methods could include, but are not limited to, standard methods such as reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) or in-situ hybridisation.

In screening by RT-PCR, the level of mRNA in the tumour is assessed by creating a cDNA copy of the mRNA followed by amplification of the cDNA by PCR. Methods of PCR amplification, the selection of primers, and conditions for amplification, are known to a person skilled in the art. Nucleic acid manipulations and PCR are carried out by standard methods, as described for example in Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. et-al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego. Reactions and manipulations involving nucleic acid techniques are also described in Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternatively a commercially available kit for RT-PCR (for example Roche Molecular Biochemicals) may be used, or methodology as set forth in United States patents 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, and 6,218,529 and incorporated herein by reference.

An example of an in-situ hybridisation technique for assessing mRNA expression would be fluorescence in-situ hybridisation (FISH) (see Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649).

Generally, in situ hybridization comprises the following major steps: (1) fixation of tissue to be analyzed; (2) prehybridization treatment of the sample to increase accessibility of

target nucleic acid, and to reduce nonspecific binding; (3) hybridization of the mixture of nucleic acids to the nucleic acid in the biological structure or tissue; (4) post-hybridization washes to remove nucleic acid fragments not bound in the hybridization, and (5) detection of the hybridized nucleic acid fragments. The probes used in such applications are typically labeled, for example, with radioisotopes or fluorescent reporters. Preferred probes are sufficiently long, for example, from about 50, 100, or 200 nucleotides to about 1000 or more nucleotides, to enable specific hybridization with the target nucleic acid(s) under stringent conditions. Standard methods for carrying out FISH are described in Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Alternatively, the protein products expressed from the mRNAs may be assayed by immunohistochemistry of tumour samples, solid phase immunoassay with microtitre plates, Western blotting, 2-dimensional SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, ELISA, flow cytometry and other methods known in the art for detection of specific proteins. Detection methods would include the use of site specific antibodies. The skilled person will recognize that all such well-known techniques for detection of upregulation of PKB, or detection of PKB variants could be applicable in the present case.

Therefore all of these techniques could also be used to identify tumours particularly suitable for treatment with PKA and/or PKB inhibitors.

For example, as stated above, PKB beta has been found to be upregulated in 10 – 40% of ovarian and pancreatic cancers (Bellacosa et al 1995, Int. J. Cancer 64, 280 – 285; Cheng et al 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, Oncogene 19, 2324 – 2330). Therefore it is envisaged that PKB inhibitors, and in particular inhibitors of PKB beta, may be used to treat ovarian and pancreatic cancers.

PKB alpha is amplified in human gastric, prostate and breast cancer (Staal 1987, PNAS 84, 5034 – 5037; Sun et al 2001, Am. J. Pathol. 159, 431 –437). Therefore it is envisaged that PKB inhibitors, and in particular inhibitors of PKB alpha, may be used to treat human gastric, prostate and breast cancer.

Increased PKB gamma activity has been observed in steroid independent breast and prostate cell lines (Nakatani et al 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528 – 21532). Therefore it is envisaged that PKB inhibitors, and in particular inhibitors of PKB gamma, may be used to treat steroid independent breast and prostate cancers.

EXPERIMENTAL

The invention will now be illustrated, but not limited, by reference to the specific embodiments described in the following procedures and examples.

In the examples, the following abbreviations may be used.

AcOH	acetic acid
BOC/Boc	*tert*-butyloxycarbonyl
BuOH	butanol
DIPEA	N,N'-diisopropylethylamine
DMA	dimethylacetamide
DMAW90	Solvent mixture: DCM: MeOH, AcOH, H_2O (90:18:3:2)
DMAW120	Solvent mixture: DCM: MeOH, AcOH, H_2O (120:18:3:2)
DMAW240	Solvent mixture: DCM: MeOH, AcOH, H_2O (240:20:3:2)
DCM	dichloromethane
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulphoxide
EDC	1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimide
Et_3N	tricthylamine
EtOAc	ethyl acetate
Et_2O	diethyl ether
FMOC/Fmoc	fluorenylmethoxycarbonyl
FMOC-PIP(FMOC)OH	1-Fmoc-4-(Fmoc-amino)-piperidine-4-carboxylic acid
h	hour(s)
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOAt	1-hydroxyazabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole

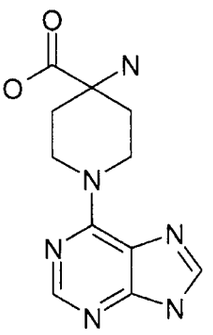
IPA	isopropanol
McCN	acetonitrile
McOH	methanol
min.	minutes
Ms	mesyl
MsO	mesylate
PG	protecting group
r.t.	room temperature
SiO_2	silica
TBTU	N,N,N',N'-tetramethyl-O-(benzotriazol-1-yl)uronium tetrafluoroborate
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

The starting materials for each of the procedures described below are commercially available unless otherwise specified.

Proton magnetic resonance (^{1}H NMR) spectra were recorded on a Bruker AV400 instrument operating at 400.13MHz, in Me-d_3-OD at 27 °C, unless otherwise stated and are reported as follows: chemical shift δ/ppm (number of protons, multiplicity where s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, br=broad). The residual protic solvent MeOH (δ_H = 3.31 ppm) was used as the internal reference.

In the examples, the compounds prepared were characterised by liquid chromatography and mass spectroscopy using the systems and operating conditions set out below. Where chlorine is present, the mass quoted for the compound is for ^{35}Cl. The operating conditions used are described below.

The chemical structure drawings in the Examples below were prepared using ISIS Draw. In some cases, the hydrogen atoms are not shown, e.g. as in the structure:



where the hydrogen atoms on the carboxylic acid group, amino group and purine 9H-position are not shown.

LCT System 1

HPLC System: Waters Alliance 2795 Separations Module
Mass Spec Detector: Waters/Micromass LCT
UV Detector: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector

Polar Analytical conditions:

Eluent A: Methanol
Eluent B: 0.1% Formic Acid in Water
Gradient:

Time (mins)	A	B
0	10	90
0.5	10	90
6.5	90	10
10	90	10
10.5	10	90
15	10	90

Flow: 1.0 ml/min
Column: Supelco DISCOVERY C_{18} 5cm x 4.6mm i.d., 5µm

MS conditions:

Capillary voltage: 3500v (+ve ESI), 3000v (-ve ESI)
Cone voltage: 40v (+ve ESI), 50v (-ve ESI)

Source Temperature: 100°C

Scan Range: 50 - 1000 amu

Ionisation Mode: +ve / -ve electrospray ESI (Lockspray™)

LCT System 2

HPLC System: Waters Alliance 2795 Separations Module

Mass Spec Detector: Waters/Micromass LCT

UV Detector: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector

Analytical conditions:

Eluent A: Methanol

Eluent B: 0.1% Formic Acid in Water

Gradient:

Time (mins)	A	B
0	10	90
0.6	10	90
1.0	20	80
7.5	90	10
9	90	10
9.5	10	90
10	10	90

Flow: 1 ml/min

Column: Supelco DISCOVERY C_{18} 5cm x 4.6mm i.d., 5µm

MS conditions:

Capillary voltage: 3500v (+ve ESI), 3000v (-ve ESI)

Cone voltage: 40v (+ve ESI), 50v (-ve ESI)

Source Temperature: 100°C

Scan Range: 50 - 1000 amu

Ionisation Mode: +ve / -ve electrospray ESI (Lockspray™)

LCT System 3

HPLC system: Waters alliance 2795 Separations Module

Mass Spec Detector: Waters/Micromass LCT

UV Detector: Waters 2478 Dual γ Absorbance Detector

Analytical Conditions

Eluent A: Methanol

Eluent B: 0.1% Formic Acid in Water

Gradient

Time (mins)	A	B
0	10	90
0.3	10	90
0.6	20	80
4.5	90	10
5.4	90	10
5.7	10	90
6.0	10	90

Flow: 1 mL/min

Column: Supelco DISCOVERY C_{18} 3cm x 4.6mm i.d., 3 m

(MS conditions as before)

In the examples below, the following key is used to identify the LCMS conditions

LCT1	LCT System 1 – polar analytical conditions
LCT2	LCT System 2 – polar analytical conditions
LCT3	LCT System 3 – polar analytical conditions

GENERAL METHODS

METHOD A

Boc Protection

To a solution of protected amine in a suitable organic solvent (e.g. dichloromethane, DMF, THF) was added a base (e.g. triethylamine, aqueous sodium hydroxide or aqueous sodium bicarbonate, 1 to excess equivalents) and di-*tert*-butyl dicarbonate (1 to excess

equivalents). This mixture was stirred at room temperature for 30 minutes to 18 hours before aqueous workup. The crude product was optionally purified by silica column chromatography eluting with ethyl acetate/ petroleum ether to furnish the desired compound.

124

METHOD B

Boronate Ester Formation

A mixture of a protected aryl halide (preferably an iodide or bromide, 1 equivalent), bis(pinacolato)diboron (1 equivalent), potassium acetate (3 equivalents) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro palladium(II) (0.05 equivalents) in dimethylsulfoxide was heated to 80 deg C under nitrogen for 2-18 hours. The reaction was then allowed to cool, diluted with ethyl acetate then filtered under suction. The resultant crude material was purified by tituration or silica column chromatography (typically with mixture of ethyl acetate/ petrol) to furnish the desired compounds as solids.

METHOD C1

Suzuki Coupling - With Microwave irradiation

A mixture of aryl chloride, bromide or iodide (1 equivalent), inorganic base (typically potassium carbonate or potassium phosphate, 2-6 equivalents), catalyst (bis(tri-t-butylphosphine)palladium (0) for coupling of aryl chlorides; tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) for coupling of aryl bromides or iodides) and 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.1-1.5 equivalents) in ethanol/ methanol/ toluene/ water (ca. equal proportions) was irradiated in a CEM Explorer™ microwave to 80-145 °C for 15-90 minutes using ≤ 100 watts power. The reaction was either concentrated *in vacuo* or directly partitioned between ethyl acetate and 2N NaOH or water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were on occasions washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. In some cases the product precipitated out during work up, this was collected by filtration. If as this stage there was a significant amount of residual starting material, fresh reactants and reagents would be added and the reaction irradiated then worked up for a second time. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2), eluting with a mixture of dichloromethane/ methanol or dichloromethane/ methanol/ ammonia or

dichloromethane/ methanol/ acetic acid/ H_2O and/ or via preparative HPLC to afford the desired compounds.

125

METHOD C2

Suzuki Coupling - Under Thermal Heating

Under this method, the Suzuki coupling exemplified in Method C1 was conducted as described in C1, but instead the reaction mixture was heated thermally from 50 °C to reflux for a period of 30 minutes to 16 hours.

METHOD C3

Suzuki Coupling – Microwave Irradiation II

A mixture of 6-chloro-7,9-dihydro-purin-8-one (Preparation A, 1-1.3 equivalent), inorganic base (typically potassium carbonate or potassium phosphate, 2-6 equivalents), catalyst (bis(tri-t-butylphosphine)palladium (0) and protected aryl halide (1 equivalents) in ethanol/ methanol/ toluene/ water (ca. equal proportions) was irradiated in a CEM Explorer™ microwave to 80-145 °C for 15-30 minutes using ≤ 100 watts power. The reaction was either concentrated *in vacuo* or directly partitioned between ethyl acetate and 2N NaOH or water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were on occasions washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. In some cases the product precipitated out during work up, this was collected by filtration. If as this stage there was a significant amount of residual starting material, fresh reactants and reagents would be added and the reaction irradiated then worked up for a second time. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2), eluting with a mixture of dichloromethane/ methanol or dichloromethane/ methanol/ ammonia or dichloromethane/ methanol/ acetic acid/ H_20 or petrol/ ethyl acetate and/ or via preparative HPLC to afford the desired compounds.

METHOD D

Boc Deprotection

To the protected amine, optionally dissolved in a suitable organic solvent (typically dichloromethane), was added a strong organic (e.g. trifluoroacetic acid) or inorganic (e.g.

126

hydrochloric acid in 1,4-dioxane) acid. This mixture was stirred at room temperature for between 10 minutes and 18 hours to furnish the crude amine as a salt. If necessary, purification could be achieved via silica column chromatography using a mixture of dichloromethane, methanol, acetic acid and H_2O or dichloromethane, methanol and ammonia, and/ or via ion exchange chromatography and/ or by preparative HPLC.

METHOD E

Acetonitrile addition

To n-BuLi (2.5M in hexanes) (1.25 equivalents), in THF at -78 °C, was added MeCN (1.25 equivalents). The mixture was stirred for 30 min at -78 °C followed by addition of a solution of the requisite benzophenone (1.0 equivalent) in THF. The mixture was then allowed to warm to r.t. over 30 min. after which saturated aqueous NH_4Cl was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried (Na_2SO_4) and then concentrated in vacuo to furnish the desired compound, which was used in the next step without further purification.

METHOD F1

Nitrile Reduction Using Lithium aluminium hydride - I

To $LiAlH_4$ (2.0 equivalents), in THF at -10 °C, was added the nitrile (1.0 eqivalent). The mixture was stirred at -10 °C for 30 min. then 0 °C for 30 min. and r.t for 1 hr. The mixture was then cooled to 0 °C and quenched by successive, careful, addition of H_2O (3 equivalents) and 10% aq. NaOH (2 equivalents). After stirring for a further 10 min. the mixture was diluted with THF and filtered. The filtrate was then concentrated *in vacuo*. and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with DMAW 90 to afford the desired compound.

METHOD F2

Nitrile Reduction Using Lithium Aluminium Hydride - II

To a solution of the nitrile in organic solvent (typically tetrahydrofuran) at room temperature was added a solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (2 equivalents). The mixture was stirred at room temperature for 1-16 hours then quenched by cautious addition of small amounts of water and sodium hydroxide solution. The reaction

was filtered under suction, washing with tetrahydrofuran and methanol then concentrated *in vacuo* furnishing a crude product that was purified on a silica Biotage column eluting with dichloromethane/ methanol or dichloromethane/ acetic acid/ methanol/ water mixtures.

METHOD F3

Nitrile Reduction Using Raney Nickel

A mixture of protected amine and Raney Nickel (typically used was as a suspension in water) in organic solvent (e.g. N,N-dimethylformamide, ethanol and/or tetrahydrofuran), optionally with added base (e.g. aqueous sodium hydroxide solution or methanolic ammonia), was hydrogenated at atmospheric pressure and at room temperature for 18-96 hours. To achieve full reduction, it was occasionally required to refresh the catalyst during this time. When the requisite volume of hydrogen had been consumed, the reaction was filtered under suction using either a celite pad or glass fibre filter paper before concentrating to furnish the desired deprotected amine. This material was ether used crude, or purified by silica column chromatography eluting with mixtures of dichloromethane, methanol, acetic acid and water.

METHOD G

Amide coupling (EDC, HOBt method)

To a stirred solution of the acid or sodium salt (1 equivalent) in DMF (10 ml) was added 1-hydroxybenzotriazole (1.2 equivalents), the amine (1-1.2 equivalents) and either diisopropylethylamine or triethylamine (1.2-2.2eq) followed by N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (1.2 equivalents). The reaction mixture was either stirred at room temperature or heated at 50-60 °C overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with excess water/aqueous saturated sodium bicarbonate solution the organic layer was separated and the solvent removed *in vacuo* to afford the product. The product was either taken on crude or purified by column chromatography or silica (eluting with mixtures of ethyl acetate in petroleum ether).

METHOD H1

Removal of a Carboxybenzyl (Z) Protecting Group By Hydrogenation

A mixture of protected amine and palladium on carbon (typically 10%, wet) in organic solvent (e.g. ethanol), was hydrogenated at atmospheric pressure and at room temperature for 18-96 hours. To achieve full reduction, it was occasionally required to refresh the catalyst during this time. When the requisite volume of hydrogen had been consumed, the reaction was filtered under suction using either a celite pad or glass fibre filter paper before concentrating to furnish the desired deprotected amine. This material was ether used crude, or purified by silica column chromatography eluting with mixtures of dichloromethane, methanol, acetic acid and water.

METHOD H2

Removal of a Carboxybenzyl (Z) Protecting Group By Hydrogenation with *In-Situ* BOC protection

The reaction was conducted as described in H1 above, with an excess of di-*tert*-butyl dicarbonate. Upon work-up, the BOC protected amine was isolated and was optionally purified on silica Biotage column eluting with ethyl acetate/ petrol mixtures.

METHOD H3

Removal of a Carboxybenzyl (Z) Protecting Group Under Acidic conditions

The protected amine was dissolved in hydrobromic acid in acetic acid (40%) and stirred thus for 1-16 hours. The acids were then removed *in vacuo* and the residue was optionally re-concentrated from methanol. The crude material was purified on a silica Biotage column eluting with mixtures of dichloromethane, methanol, acetic acid and water.

METHOD I

Alkylation of Amine

To a solution of amine or Z-protected amine in N,N-dimethylformamide cooled to 0°C was added portionwise sodium hydride (1.5 equivalents). After stirring for 10 minutes, a solution of alkylating agent (e.g. iodomethane in tert-butyldimethylether, 1-5 equivalents) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The crude product was isolated by aqueous extraction and optionally purified on a silica Biotage column.

METHOD J

124

Nucleophilic Substitution of Halo-Bicyclic Compound by Piperidine Compound Under Microwave Irradiation

A mixture of the piperidine, halobicycle (e.g. 6-chloro-9H-purine), triethylamine (2-10 equivalents) and organic solvent (typically n-butanol or N-methylpyrrolidin-2-one) was irradiated in a sealed microwave vessel to 100-200 °C for 1-5 hours. The reaction was typically filtered under suction washing with suitable organic solvents (e.g. methanol, dichloromethane) then concentrated. Optional aqueous work-up was undertaken followed by purification by silica Biotage column eluting with ethyl acetate/ petrol, dichloromethane/ acetic acid/ methanol/ water, or dichloromethane/ methanolic ammonia to furnish the pure product.

METHOD K

Carboxybenzyl (Z) Protection

To a solution of the amine in tetrahydrofuran was added an aqueous base in water (e.g. sodium carbonate). The reaction was cooled to 0°C then benzyl chloroformate was added dropwise. The reaction was left stirring for 6-24 hours, warming slowly to room temperature. The reaction was quenched by addition of water then was extracted with ethyl acetate. The combined organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to furnish a colourless oil. This crude material was purified on a silica Biotage column eluting with ethyl acetate/ petrol mixtures.

METHOD L

General method for HATU couplings to give amides

A solution of HATU (230 mg, 0.605 mmol) in DMA (2 mL) was added to a mixture of the substrate (0.55 mmol), DIPEA (0.287 mL, 1.65 mmol) and the amine in DMA (3 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, after which time LCMS analysis showed complete conversion to the desired products in all cases. The reaction mixtures were then worked up by SCX and concentrated *in vacuo*. The dry mixture was then dissolved in a 10% solution of TFA in DCM, and stirred at room temperature for 2 hours. The products were concentrated *in vacuo*, then purified by prep LCMS (purification service).

METHOD YY1

Amide coupling

To a mixture of carboxylic acid (1 equivalent), amine (1.1 equivalents), 1-hydroxybenzotriazole (1.1 equivalents) and triethylamine (2.2 equivalents (or 3.3 equivalents if hydrochloride of amine was used)) in N-methylpyrrolidinone was added (N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.1 equivalents). The mixture was then heated at 60 °C with stirring for 16 hours. Upon cooling the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the organic layer was washed with 2M aqueous sodium hydroxide, followed by brine. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$) and the solvent was removed *in vacuo* to afford the crude amide intermediate. The product was then either triturated from diethyl ether or was purified by flash column chromatography on silica gel, typically using dichloromethane/ methanol as eluent.

METHOD YY2

Boc deprotection

To the protected amine, optionally dissolved in a suitable organic solvent (typically dichloromethane), was added a strong organic (e.g. trifluoroacetic acid) or inorganic (e.g. hydrochloric acid in 1, 4-dioxane) acid. This mixture was stirred at room temperature for between 10 minutes and 18 hours to furnish the crude amine as a salt. If necessary, purification could be achieved via silica column chromatography using a mixture of dichloromethane, methanol, acetic acid and H_20 or dichloromethane, methanol and ammonia, and/ or via ion exchange chromatography and/ or by preparative HPLC.

METHOD YY3

HCl salt formation

The amine (1 equivalent) was dissolved or suspended in methanol and 4M HCl in 1, 4-dioxane was added (1 equivalent). The mixture was stoppered and stirred for 2 hours and was then concentrated *in vacuo*. The residue was triturated using diethyl ether and the solid was filtered off *in vacuo*, washing with diethyl ether. The solid was then dried in the vacuum oven.

METHOD YY4

131

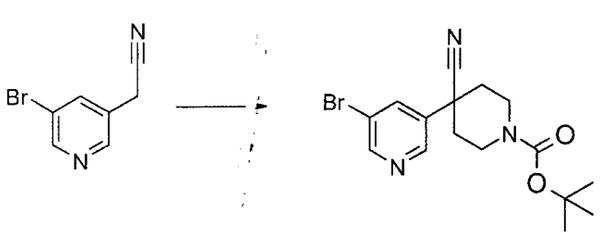
Nitrile reduction

A solution of 1M lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (2 equivalents) was further diluted with anhydrous tetrahydrofuran and the solution was cooled to 0°C under nitrogen. The nitrile (1 equivalent) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran and this solution was added dropwise to the solution of lithium aluminium hydride under nitrogen. The resulting reaction mixture was stirred for 30 minutes at 0°C and then typically 1 hour at room temperature. The reaction mixture was then cooled to 0°C and was quenched by cautious addition of water, followed by 10% aqueous sodium hydroxide solution, followed by water. The mixture was stirred for 1 hour and was then filtered *in vacuo*. The filtrate was concentrated *in vacuo* and was then purified by ion-exchange chromatography followed by silica column chromatography using a dichloromethane/ methanol mixture as eluent.

PREPARATION OF INTERMEDIATE COMPOUNDS A-G

PREPARATION A

5-Bromo-4'-cyano-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester

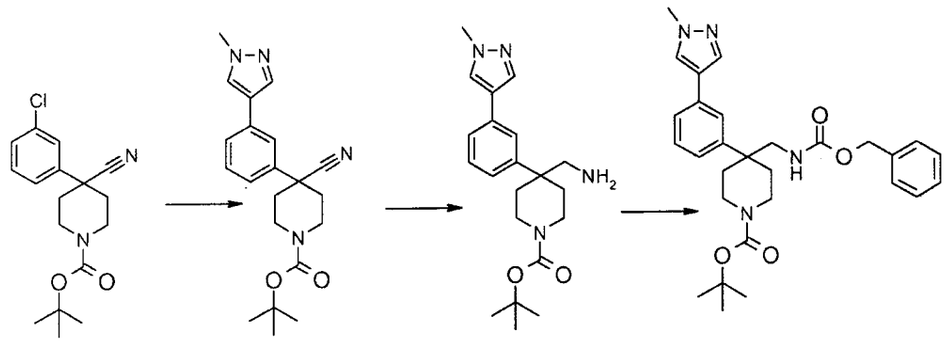


To a solution of (5-bromo-pyridin-3-yl)-acetonitrile (3.62g, 18.4mmol) and bis-(2-chloro-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (made using a method described in J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, p3444-3450. 4.05g, 16.7mmol) in dry N,N-dimethylformamide (15ml) at room temperature was added sodium hydride (1.53g, 38.4mmol). The mixture was heated to 60°C under nitrogen. After 3 hours an additional 8ml N,N-dimethylformamide was added. After a further 3 hours the reaction was allowed to cool then water was added and the reaction was extracted with ethyl acetate (x3). The organic liquors were combined and washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on a silica Biotage column, eluting 40-65% diethyl ether/ petrol furnishing the title compound as a yellow oil (3.55g, 53%).

132

PREPARATION B

4-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



B1. 4-Cyano-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

A mixture of 4-(3-chloro-phenyl)-4-cyano-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0g, 3 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (904mg, 4 mmol), potassium phosphate (2.3g, 11 mmol), bis (tri-t-butylphosphine)-palladium (0) (96 mg, 0.18 mmol), ethanol (5 ml), methanol (5 ml), toluene (5 ml) and water (5 ml) was heated to 95 °C under nitrogen overnight. The reaction was allowed to cool, water was added and the reaction extracted into ethyl acetate (x2). The organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on a silica Biotage column eluting 30-60% ethyl acetate/ petrol. The product was obtained as an oil (1.1g, 96%).

B2. 4-Aminomethyl-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 4-cyano-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5.31g, 14.5mmol) in ethanol (280ml) and tetrahydrofuran (70ml) was added a slurry of Raney Nickel in water (~7g) and sodium hydroxide solution (35ml). This mixture was hydrogenated at room temperature and pressure for 40 hours. The reaction was filtered through celite then concentrated. The residue was wet with water and then

133

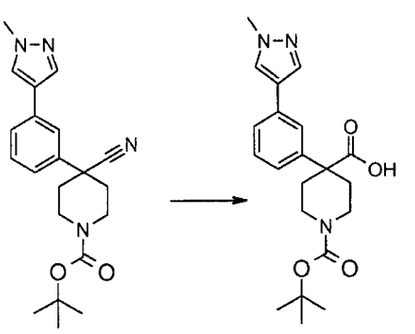
extracted into ethyl acetate (x3). The organic liquors were combined and dried ($MgSO_4$) before concentrating *in vacuo* (5.4g, 100%).

B3. C – 4-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

To a solution of 4-aminomethyl-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5.4g, 14.5mmol) in tetrahydrofuran (24ml) was added sodium carbonate in water (2.8g, 36mmol in 24ml). The reaction was cooled to 0°C then benzyl chloroformate (2.5ml, 17.4mmol) was added dropwise. The reaction was left stirring overnight, warming slowly to room temperature. The reaction was quenched by addition of water then was extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to furnish a colourless oil. This crude material was purified on a silica Biotage column eluting 45-60% ethyl acetate petrol furnishing the product as a white foam (6.7g, 91%).

PREPARATION C

4-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-tert-butyl ester



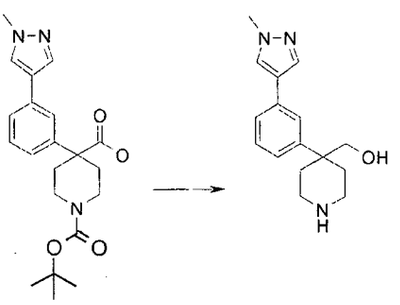
To a suspension of 4-cyano-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (synthesised for Preparation B, 900mg, 2.5mmol) in water (2ml) was added concentrated sulphuric acid (2ml). This mixture was heated to 100°C overnight then allowed to cool to room temperature. The reaction was diluted with water (36ml) then the pH changed to 13 with solid sodium hydroxide whilst cooling the reaction on ice. To the reaction was then added tetrahydrofuran (40ml) and di-*tert* -butyl dicarbonate (1.5g) and the mixture was stirred rapidly for 5 hours at room temperature. The

134

pH was changed to 5 with 2N hydrochloric acid then the mixture was extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to furnish a white solid (1.0g, 100%).

PREPARATION D

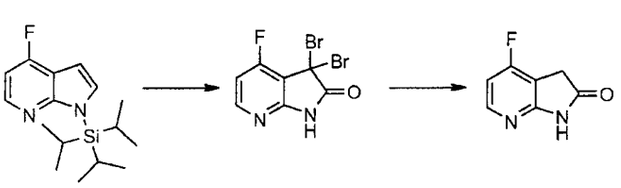
{4-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidin-4-yl}-methanol



To a solution of 4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-tert-butyl ester (140mg, 0.36mmol) in tetrahydrofuran (2ml) at room temperature and under a nitrogen atmosphere was added a solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (1M solution, 727ul, 0.727mmol). The mixture was heated to 50°C for 3.5 hours then allowed to cool. The reaction was quenched by the sequential addition of water (33ul), sodium hydroxide solution (15% aqueous, 33ul), then water (99ul). The mixture was concentrated and wet with methanol before filtering under suction. The solid was washed with tetrahydrofuran and methanol then concentrated *in vacuo*. The residue was deprotected by stirring in trifluoroacetic acid (1ml) and dichloromethane (3ml) for 30 minutes before concentrating *in vacuo* and re-concentrating from methanol. The residue was purified on a silica Biotage column eluting DMAW120 to DMAW90 furnishing the title compound (60mg, 61%).

PREPARATION E

4-Fluoro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one



135

E1. 3,3-Dibromo-4-fluoro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one

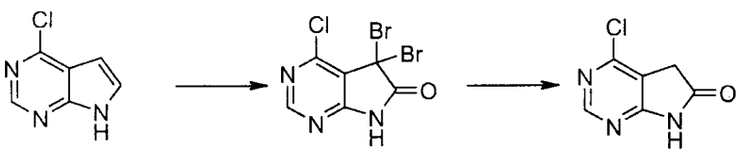
To a solution of 4-fluoro-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (*Org Lett* 2003, 5, 5023-5026, 1.0g, 3.4mmol) in *tert*-butanol (25ml) was added portionwise pyridine tribromide (3.8g, 11.97mmol) and this mixture was stirred at room temperature for 3 days. The solvent was removed *in vacuo*, water and ethyl acetate was added. the mixture was filtered under suction then the organic layer separated. The aqueous fraction was extracted twice with ethyl acetate then the organic liquors were combined and concentrated. The crude product was purified on a silica Biotage column, eluting with petrol/ ethyl acetate to furnish the clean product (312mg, 29%).

E2. 4-Fluoro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one

A mixture of 3,3-dibromo-4-fluoro-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one (312mg, 1.0mmol), acetic acid (4.5ml), zinc dust (658mg, 10mmol) and methanol (4.5ml) was stirred at room temperature for 3 hours. Brine was added and the reaction was extracted with ethyl acetate. The organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to furnish the title compound (184mg, contains ~40% des-fluorinated product). Used thus in further reactions.

PREPARATION F

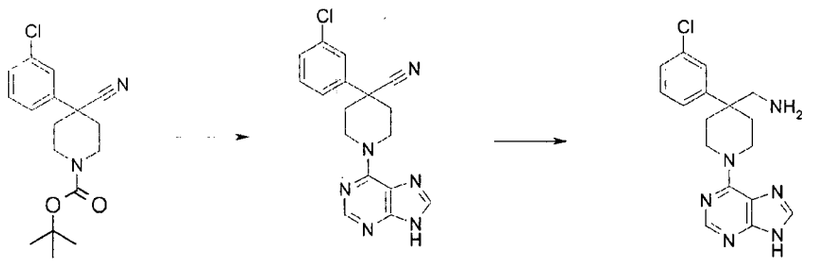
4-Chloro-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one



Prepared according to the protocols in Preparation E using 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine.

PREPARATION G

C-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine



G1. 4-(3-Chloro-phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carbonitrile

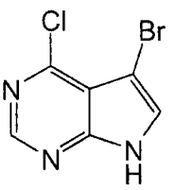
To a solution of 4-(3-chloro-phenyl)-4-cyano-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (965 mg, 3.0 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added trifluoroacetic acid (4 ml). This mixture was stirred at room temperature for 30 minutes then concentrated *in vacuo* and re-concentrated from methanol (x2). To this oil was added 6-chloro-9H-purine (464 mg, 3.0 mmol), triethylamine (1.0 ml) and n-butanol (5 ml) then the mixture was heated to 160 °C in a sealed tube in the microwave for 3 hours. The reaction was concentrated *in vacuo*, triturated with methanol and the solid was dried in a vacuum oven (672mg, 66%).

G2. C-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine

To a solution of 4-(3-chloro-phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carbonitrile (672 mg, 1.98 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) at room temperature under nitrogen was added lithium aluminium hydride (1M in tetrahydrofuran, 3.97 ml, 4 mmol). A precipitate formed so an additional 20 ml solvent was added. After stirring thus overnight, the reaction was quenched with water (200 µl), sodium hydroxide solution (15%, 200 µl) and then water (600 µl). This mixture was stirred for 30 minutes then the reaction was concentrated *in vacuo*. The residue was wet with methanol and was filtered under suction. The organic liquors were purified on silica Biotage column eluting DMAW120 to DMAW90. This material was purified by preparative HPLC then re-purified on a second Biotage column to furnish a white solid (131 mg, 19%).

PREPARATION H

5-bromo-4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine



N-Bromosuccinimide (6.84 g, 38.42 mmol) was added portionwise to 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (5g, 32.56 mmol) in dichloromethane, dry (125ml) at 20°C under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 20 °C for 1 hour. The reaction mixture was evaporated and the resulting brown solid was triturated with water to give a purple solid which was collected by filtration. The crude solid was triturated with hot MeOH to give a solid which was collected by filtration. The hot trituration was repeated to give 5-bromo-4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (5.23 g, 69.1 %) as a cream solid.
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.95 (1H, s)
MS m/c MH^+ 232

PREPARATION I

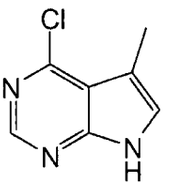
4,5-dichloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

N-Chlorosuccinimide (4.78 g, 35.81 mmol) was added portionwise to a stirred suspension of 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (5g, 32.56 mmol) in DCM, dry (125ml) at room temperature. The resulting suspension was stirred for 1 hour then heated to reflux for 5 hours, then allowed to cool down and left to stir at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated and suspended in water (50 mL). The suspension was filtered giving crude product as a grey solid. The solid was suspended in hot methnol and filtered. The solid was then suspended in hot ethyl acetate and filtered to give 4,5-dichloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (4.87 g, 80 %) as a grey solid.
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (1H, s), 8.64 (1H, s), 12.87 (1H, s)
MS m/c MH^+ 188

PREPARATION J

138

4-chloro-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine



n-Butyllithium (4.08 ml, 6.52 mmol) was added dropwise to 5-bromo-4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (689mg, 2.96 mmol) in tetrahydrofuran (40ml) at -78°C over a period of 5 minutes under nitrogen. The resulting suspension was stirred at -78 °C for 30 minutes. Methyl iodide (0.295 ml, 4.74 mmol) was added and the reaction was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was diluted with water (25 mL), and extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine (25 mL) then dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-chloro-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (244 mg, 49.1 %) as a white solid.

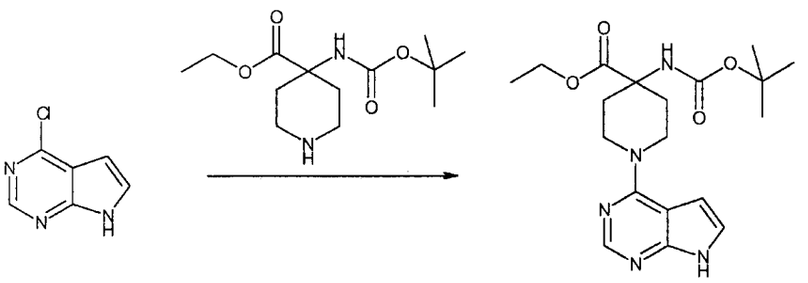
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 2.42 (3H, d), 7.43 (1H, d), 8.51 (1H, s), 12.22 (1H, s)

MS m/e MH^+ 168

PREPARATION P

4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid

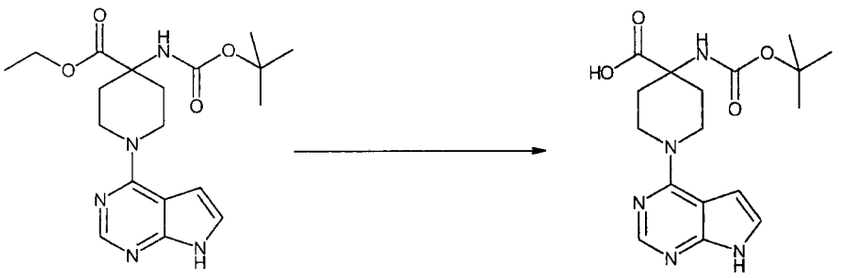
P1. 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester



4-*tert*-butoxycarbonylamino-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester (5g, 19.4mmol*) was dissolved in N-methylpyrrolidinone (41mL) and triethylamine (2.9mL, 21.3mmol) was added followed by 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (3.27g, 21.3mmol). The resulting mixture was heated at 110°C under nitrogen for 4 hours. The reaction mixture was allowed to stand for 64 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the organic was washed three times with water. The organic was separated off, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with 50/50 ethyl acetate/ petroleum ether to afford the title compound as a yellow oil (9.70g, >100%).

* Commercially available from Astatech (catalogue number: 55743)

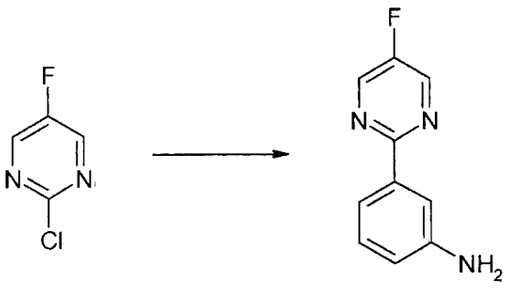
P2. 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid



4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester (7.28g, 19.4mmol) was dissolved in a 1:1 mixture of ethanol and tetrahydrofuran (100mL in total). A solution of sodium hydroxide (3.88g, 97mmol) in water (50mL) was made up and this was added to the solution of 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester. The resulting mixture was stirred at 60°C for 18 hours. The reaction was allowed to cool and was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water (100mL) and was acidified cautiously with conc. HCl to pH 4-5 with ice-cooling. The aqueous was extracted four times with ethyl acetate, each time ensuring an aqueous pH of 4-5. The organics were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow gum (7.3g, >100%). The product was used without further purification.

PREPARATION Q

3-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-phenylamine

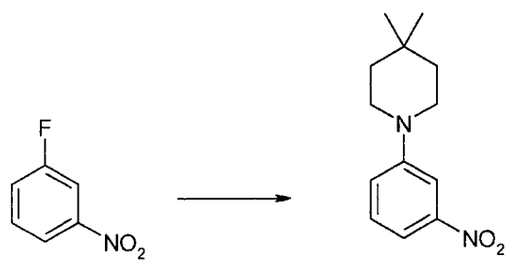


A mixture of 2-chloro-5-fluoro-pyrimidine (900mg, 6.8 mmol), 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylamine (1.63g, 7.0 mmol), potassium phosphate (3.6g, 16.9 mmol) and (bis(tri-t-butylphosphine)palladium (0) (175mg, 0.34 mmol) in ethanol/ methanol/ toluene/ water (2ml of each) was heated at 80°C for 2 hours. The reaction was then concentrated *in vacuo* and partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2), eluting with a mixture of ethyl acetate/petroleum ether to afford the desired product (1.3g, 100%)

PREPARATION R

4-Amino-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide

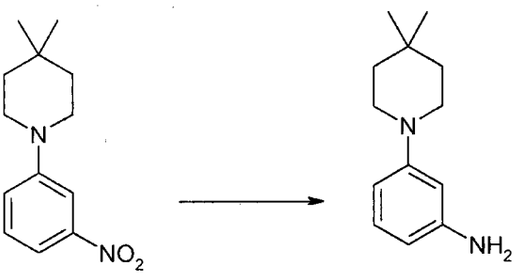
R1. 4,4-Dimethyl-1-(3-nitro-phenyl)-piperidine



1-Fluoro-3-nitrobenzene (1.49g, 10.61 mmol), 4,4-dimethylpiperidine (1.20g, 10.61 mmol) and potassium carbonate (2.20g, 15.92 mmol) were dissolved in DMF (5ml) and heated at 90 °C for 18 hours. The reaction mixture was then poured in to water and extracted with

ethyl acetate. The organic extracts were combined, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. The crude product was further purified by column chromatography (SiO_2), eluting with a mixture of ethyl acetate/hexane to afford the desired product as a 1:1 mixture with unreacted 1-fluoro-3-nitrobenzene (1.9g). This was used in the next step without additional purification.

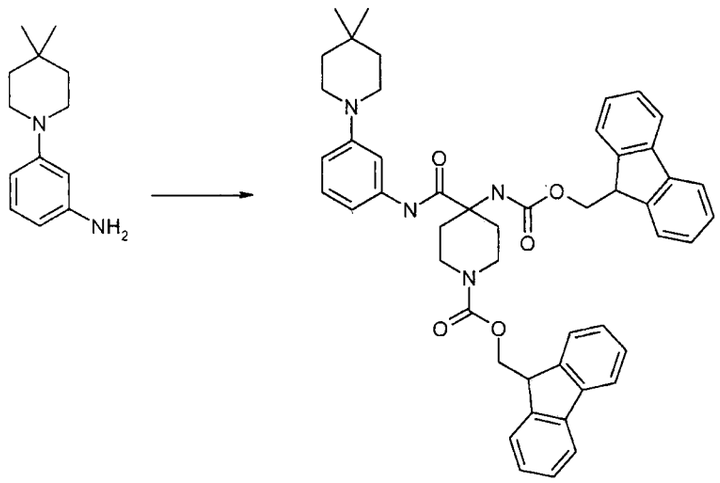
R2. 3-(4,4-Dimethyl-piperidin-1-yl)-phenylamine



4,4-Dimethyl-1-(3-nitro-phenyl)-piperidine (2.5g of a 1:1 mixture with 1-fluoro-3-nitrobenzene) was dissolved in ethanol (20ml) and 10% Palladium on carbon (100mg) was added. The reaction mixture was then hydrogenated at atmospheric pressure and at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was then filtered through a pad aof celite, washed with ethanol and concentrated under reduced pressure. The crude product was further purified by column chromatography (SiO_2), eluting with a mixture of ethyl acetate/hexane to afford the desired product as an oil, which crystallized on standing (0.75g).

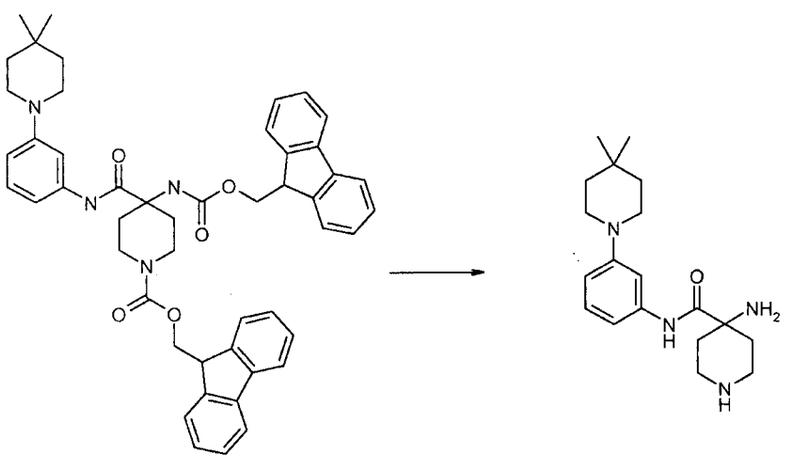
R3. 4-[3-(4,4-Dimethyl-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-4-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-piperidine-1-carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

142



3-(4,4-Dimethyl-piperidin-1-yl)-phenylamine (0.7g, 3.42 mmol), FMOC-PIP(FMOC)OH (commercially available from BAChem (B-3195.0005), 2.0g, 3.42 mmol), EDC (0.78g, 4.1mmol) and HOBT (0.63g, 4.1mmol) were dissolved in DMF (20 ml) and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then poured in to water and extracted with diethyl ether. The organic extracts were combined, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by column chromatography (SiO_2), eluting with a mixture of ethyl acetate/hexane (1:1) to afford the desired product (2.2g, 83%).

R4. 4-Amino-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide



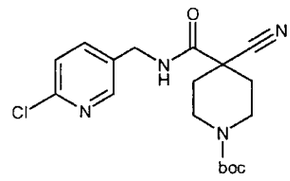
143

4-[3-(4,4-Dimethyl-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-4-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-piperidine-1-carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester (2.2g, 2.8mmol) and diisopropylethylamine (5ml) were dissolved in DMF (20ml) and stirred at 50 °C for 4 hours. Upon cooling, the reaction mixture was poured in to water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were combined, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by column chromatography (SiO_2), eluting with a mixture of ethyl acetate/hexane to afford the desired product (0.5g, 53%).

EXAMPLE 1

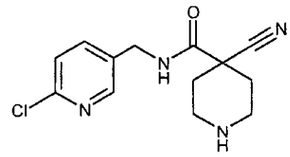
4-Aminomethyl-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide

1A. 4-(6-Chloro-pyridin-3-ylmethylcarbamoyl)-4-cyano-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



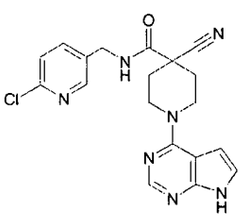
5-Aminomethyl-2-chloropyridine (1.28 mmol) is added to a solution of 4-cyano-piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-*tert*-butyl ester (250 mg, 0.98 mmol), HATU (486 mg, 1.28 mmol) and Hünig's base (0.86ml, 4.92 mmol) in DMF (2.5 ml) and stirred at room temperature under an atmosphere of argon. After stirring for 17h, the reaction mixture is partitioned between dichloromethane and water. The organic layers are then dried, filtered and evaporated. The crude material can be purified by flash silica column chromatography, eluting with 25% ethyl acetate-petrol, to afford the title compound.

1B. 4-Cyano-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide



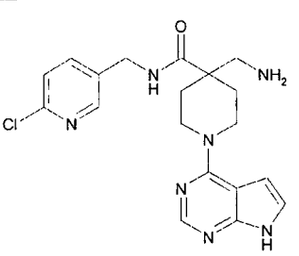
To a solution of the produict of Example 1A (0.83 mmol) in methanol (30 ml) at rt is added 4M HCl in dioxane (30 ml). After stirring for 20 h the solution is concentrated to give the deprotected amine as the hydrochloride salt. The crude product can be further purified on SCX-II acidic resin, eluting with methanol then 2M ammonia – methanol, to give the title compound.

1C. 4-Cyano-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide



A degassed mixture of 4-cyano-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide (0.80 mmol), 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (122 mg, 0.80 mmol), triethylamine (777 µL, 5.57 mmol) and n-butanol (1.5 mL) is heated to 100 °C for 1.5 h in a microwave. The reaction mixture is then partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous ammonium chloride solution. The organic layer is dried, filtered and concentrated. The crude mixture can be purified by flash silica column chromatography, eluting with 10% methanol-dichloromethane to afford the title compound.

1D. 4-Aminomethyl-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide



Sodium borohydride (141 mg, 3.73 mmol) is added portionwise, slowly, to a stirred solution of 4-cyano-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide (0.37 mmol) and $NiCl_2.6H_2O$ (177 mg, 0.75 mmol) in methanol (3 ml) at 0 °C. After 15 minutes, the reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for a further 17 hours. The reaction mixture is diluted with

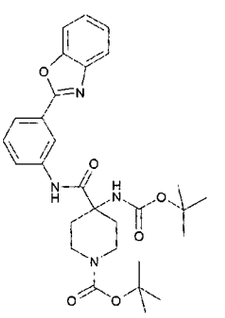
methanol and concentrated HCl added (37.3 mmol). The mixture is then heated to reflux for 1 hour. Upon cooling, the solvent is removed *in vacuo* and the residue purified by flash silica column chromatography, eluting with 10% 2M ammonia in methanol – dichloromethane to afford the title compound.

LC-MS *m/z* 400/402. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.65 (1H, s), 8.64 (1H, t), 8.36 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.55 (1H, d), 4.35 (2H, d), 4.30-4.23 (2H, m), 3.45-3.35 (2H, m), 2.69 (2H, s), 2.12-2.05 (2H, m), 1.53-1.43 (2H, m).

EXAMPLE 2

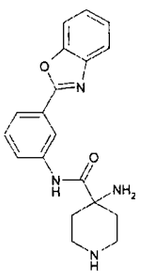
4-Amino-1-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide

2A. 4-tert-Butoxycarbonylamino-4-(3-benzooxazol-2-yl-phenylcarbamoyl) -piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



3-Benzooxazol-2-yl-phenylamine (1.74 mmol) is added to a stirred solution of 4-tert-butoxycarbonylamino-piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-tert-butyl ester (600 mg, 1.74 mmol), HATU (861 mg, 2.26 mmol) and Hunig's base (1.52ml, 8.71 mmol) in DMF (5 ml) and stirred at room temperature under an atmosphere of argon. After stirring for 17h, the reaction mixture is partitioned between dichloromethane and water. The organic layers are then dried, filtered and evaporated. The crude material can be purified by flash silica column chromatography, eluting with 25% ethyl acetate-petrol, to afford the title compound.

2B. 4-Amino-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide

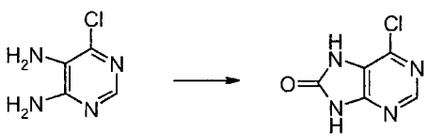


Trifluoroacetic acid (0.5 ml, 6.7 mmol) is added dropwise to a solution of 4-tert-butoxycarbonylamino-4-(3-benzooxazol-2-yl-phenylcarbamoyl) -piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in dichloromethane (1 mL). The solution is stirred at rt for 45 min. The solvents are concentrated and the crude mixture is purified on SCX-II acidic resin, eluting with methanol then 2M ammonia – methanol, to give the title compound.

2C. 5,6-Diamino-4-chloropyrimidine

A mixture of 4,6-dichloro-5-aminopyrimidine (Aldrich Chemical Co.) (2.0 g, 12.2 mmol) and concentrated aqueous ammonia (20 ml) was heated to 100 °C in a sealed glass tube with vigorous stirring for 18 hours. The cooled tube was recharged with concentrated aqueous ammonia (8 ml), aggregates were broken up, and the mixture was reheated at 100 °C for a further 28 hours. The mixture was evaporated to dryness and the solids were washed with water (20 ml) and dried to give the product as yellow crystals (1.71 g, 97%). LC/MS (LCT1): R_t 1.59 $[M+H]^+$ 147, 145.

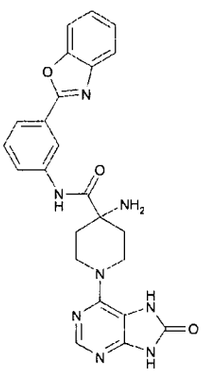
2D. 6-Chloro-7,9-dihydropurin-8-one



A mixture of the 5,6-diamino-4-chloropyrimidine of Example 6A (1.0 g, 6.92 mmol) and N,N'-carbonyldiimidazole (2.13 g, 13.2 mmol) in 1,4-dioxane (20 ml) was refluxed under

argon for 48 hours. The solution was concentrated to a brown oil, which was triturated and washed with dichloromethane to give an off-white solid (1.02 g, 86%) LC/MS (LCT1): R_t 2.45 $[M+H]^+$ 173, 171.

2E. 4-Amino-1-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide

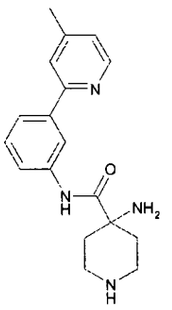


A degassed mixture of 4-amino-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide (0.32 mmol), 6-chloro-7,9-dihydro-purin-8-one (50.5 mg, 0.30 mmol), triethylamine (0.3 mL, 2.14 mmol) and n-butanol (3 mL) is stirred at 100 °C for 18h. The solvents are removed by evaporation and the crude material is purified on SCX-II acidic resin, eluting with methanol then 2M ammonia-methanol to give the title compound. LC-MS *m/z* 471. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (1H, s), 8.14-8.07 (1H, m), 7.95-7.76 (4H, m), 7.56 (1H, t), 7.51-7.38 (2H, m), 4.04 (2H, d), 3.48-3.39 (2H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 1.55 (2H, d).

EXAMPLE 3

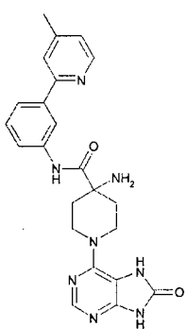
4-Amino-1-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-amide

3A. 4-Amino-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-amide



The title compound is prepared according to the methods described in Examples 2A and 2B, using 3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenylamine instead of 3-benzooxazol-2-yl-phenylamine.

3B. 4-Amino-1-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-amide

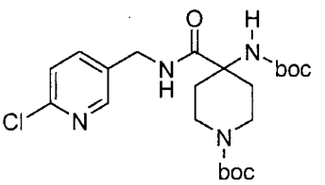


The title compound is prepared according to the methods described in Examples 2C to 2E. LC-MS *m/z* 445. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.47 (1H, d), 8.21-8.13 (2H, m), 7.75-7.66 (3H, m), 7.48 (1H, t), 7.25 (1H, d), 4.26-4.15 (2H, m), 3.59-3.47 (2H, m), 2.68 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.42-2.31 (2H, m), 1.74 (2H, d).

EXAMPLE 4

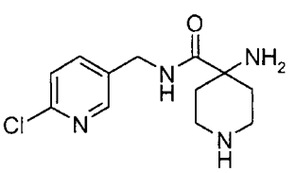
4-Amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)amide

4A 4-tert-Butoxycarbonylamino-4-(6-chloropyridin-3-ylmethylcarbamoyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



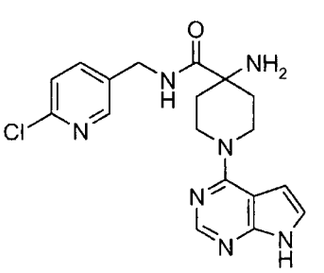
5-Aminomethyl-2-chloropyridine (4mmol) 4-*tert*-butoxycarbonylamino-piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-*tert*-butyl ester compound (1.38g, 4 mmol), HOBT (0.648g 4.8 mmol) and EDC (0.92g, 4.8 mmol) in DMF (20 mls) are stirred at room temperature for 18h. . Thc reaction mixture is partitioned between dichloromethane and water. The organic layers are then dried, filtered and evaporated. The crude material is purified by flash silica column chromatography, eluting with petroleum ether/ethyl acetate gradient, to afford the title compound.

4B 4-Amino-piperidine-4-carboxylic acid 6-chloropyridin-3-ylmethylamide



4-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-(6-chloropyridin-3-ylmethylcarbamoyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3 mM) is dissolved in dichloromethane (30mls) and trifluoroacetic acid (15ml). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2h. The solvent is evaporated and the residue loaded onto a 10g SCX cartridge. The cartridge is eluted with methanol then 2M ammonia in methanol. The methanolic ammonia solution is evaporated under reduced pressure to give the title compound.

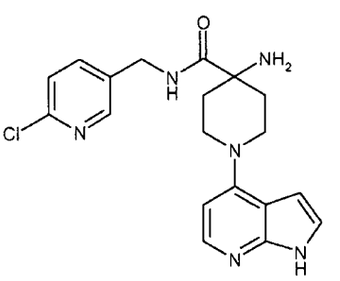
4C. 4-Amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)amide



4-Amino-piperidine-4-carboxylic acid 6-chloropyridin-3-ylmethylamide (0.5mmol) and 6-chlorodeazapurine (76 mgs, 0.5 mmol) in n-butanol (10 mls) with triethylamine (0.28mls 4eq) are heated at 120 ^{O}C for 66h. The solvent is evaporated and the residue loaded onto a 10g SCX cartridge. The cartridge is eluted with methanol then 2M ammonia in methanol. The methanolic ammonia solution is evaporated under reduced pressure to give an oil. The oil is triturated with acetonitrile, the solid obtained collected by filtration to give the title compound. LC-MS *m/z* 385. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.65 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.16 (1H, t), 6.58 (1H, dd), 4.40 (2H, d), 4.29 (2H, d), 3.54 (2H, t), 2.21 (2H, s), 2.03-1.89 (2H, m), 1.45 (2H, d).

EXAMPLE 5

4-Amino-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide

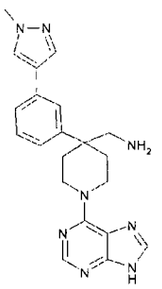
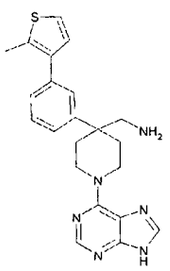
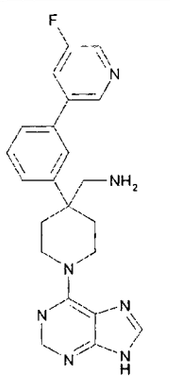
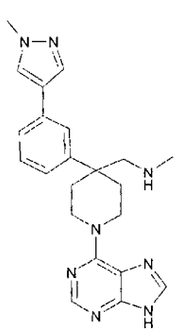


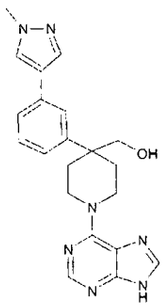
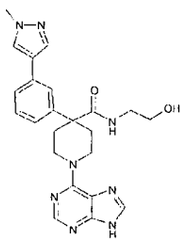
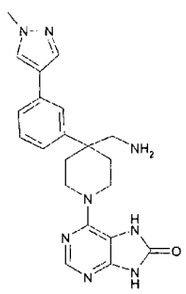
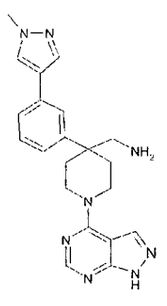
The title compound is prepared using the method described in Example 4 but using 4-fluoro-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (*Organic Letters* (2003), Vol. 5, No. 26, 5023-5025) instead of 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine. LC-MS *m/z* 385. ^{1}H NMR (Me-d3-OD): 8.33 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.57-6.47 (2H, m), 4.44 (2H, s), 3.93-3.80 (2H, m), 3.49-3.36 (2H, m), 2.41-2.26 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).

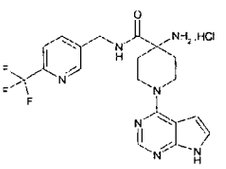
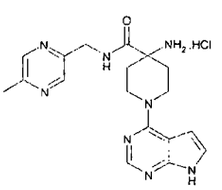
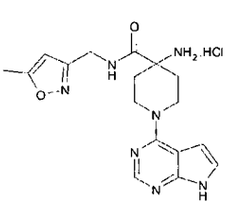
EXAMPLES 6 TO 13

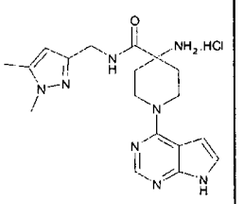
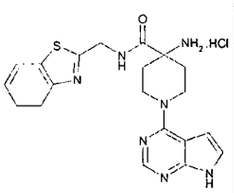
By using the methods and the intermediates desribed above, the compounds of Examples 6 to 13 were prepared.

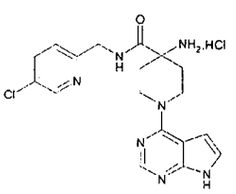
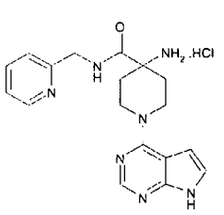
Example Number	Compound	Chemical Name	Method	N.M.R. Data	M.S.

Example Number	Compound	Chemical Name	Method	N.M.R. Data	M.S.
6		C-[4-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine	1. Method J using Preparation B and 6-chloro-9H-purine 2. Method H3	^{1}H NMR (DMSO-d_6) 8.19 (2H, s), 8.10 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.22 (1H, d), 4.70 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.65 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.25 (2H, m), 1.85 (2H, m)	M/z : 389
7		C-[4-[3-(2-Methyl-thiophen-3-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine	Method C1 using Preparation G & 2-methyl-thiophene boronic acid	^{1}H NMR (Me-d_3-OD) 8.20 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.30 (1H, d), 6.98 (1H, d), 4.92 (2H, m), 3.65 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.46 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.98 (2H, m)	M/z : 405
8		C-[4-[3-(5-Fluoro-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine (formate salt)	Method C1 using Preparation G & 3-fluoropyridine-5-boronic acid	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.85 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.72-7.64 (1H, m), 7.55 (2H, d), 3.68 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.88 (2H, s), 2.33 (2H, d), 2.00-1.86 (2H, m).	M/z : 404
9		Methyl-[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-amine (acetic acid salt)	1. Method I using Preparation B & iodomethane 2. Method J using 6-chloro-9H-purine 3. Method H2 4. Method D	^{1}H NMR (Me-d_3-OD) 8.23 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.42 (1H, d), 5.00 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.63 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.00 (5H, m)	M/z : 403

Example Number	Compound	Chemical Name	Method	N.M.R. Data	M.S.
10		[4-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methanol	Method J using Preparation D & 6-chloro-9H-purine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.19 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.49-7.32 (3H, m), 4.97 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.66-3.47 (4H, m), 2.39 (2H, d), 2.09-1.95 (2H, m).	M/z : 390
11		4-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide (acetic acid salt)	1. Method G using Preparation C & 2-hydroxyethyl-amine 2. Method D 3. Method J using using 6-chloro-9H-purine	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.22 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.68 (1H, t), 7.62 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.32 (1H, d), 5.03-4.93 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.81 (2H, t), 3.57 (2H, t), 3.36 (2H, d), 2.66 (2H, d), 2.22-2.10 (2H, m), 2.01 (5H, s).	M/z : 477
12		6-{4-Aminomethyl-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]piperidin-1-yl}-7,9-dihydro-purin-8-one	1. Method J using Preparation B and 6-chloro-7,9-dihydro-purin-8-one 2. Method H3	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.10 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.52-7.41 (2H, m), 7.34 (1H, d), 4.09-3.99 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.40-3.35 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.44 (2H, d), 1.98-1.86 (2H, m).	M/z : 405
13		C-[4-[3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine	1. Method J using Preparation B and 4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine 2. Method H3	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.24 (2H, d), 8.03 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.54-7.42 (2H, m), 7.38 (1H, d), 4.49 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.63-3.51 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.52 (2H, d), 2.02-1.89 (2H, m).	M/z : 389

Example Number	Compound	Chemical Name	Method	N.M.R. Data	M.S.
14		4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide hydrochloride	1. Method YY1 using the product from preparation P and C-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-methylamine as coupling partners 2. Method YY2 3. Method YY3	^{1}H NMR (DMSO-d6): 11.74 (1H, br s), 9.20 (1H, br s), 8.68 (1H, br s), 8.36-7.80 (5H, m), 7.21 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 4.59-4.29 (4H, m), 3.90-3.66 (2H, m), 2.38-2.16 (2H, m), 2.01-1.78 (2H, m).	M/z: 420
15		4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride	1. Method YY1 using the product from preparation P and C-(5-methyl-pyrazin-2-yl)-methylamine as coupling partners 2. Method YY2 3. Method YY3	^{1}H NMR (Me-d3-OD): 8.46 (2H, d), 8.21 (1H, s), 7.20 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.66-4.51 (4H, m), 3.83-3.70 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.50-2.37 (2H, m), 2.08-1.96 (2H, m).	M/z: 367
16		4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amide hydrochloride	1. Method YY1 using the product from preparation P and C-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-methylamine as coupling partners 2. Method YY2 3. Method YY3	^{1}H NMR (DMSO-d6): 11.76 (1H, s), 9.09 (1H, t), 8.65 (2H, s), 8.18 (1H, s), 7.26-7.19 (1H, m), 6.67 (1H, d), 6.12 (1H, s), 4.51-4.38 (2H, m), 4.32 (2H, d), 3.84-3.66 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.34-2.20 (2H, m), 1.99-1.84 (2H, m).	M/z: 356

Example Number	Compound	Chemical Name	Method	N.M.R. Data	M.S.
17		4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amide hydrochloride	1. Method YY1 using the product from preparation P and C-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-methylamine as coupling partners 2. Method YY2 3. Method YY3	^{1}H NMR (DMSO-d6): 11.73 (1H, s), 8.80 (1H, t), 8.21 (2H, br s), 8.17 (1H, s), 7.23-7.17 (1H, m), 6.68 (1H, d), 5.87 (1H, s), 4.53-4.38 (2H, m), 4.17 (2H, d), 3.77-3.59 (5H, m), 2.32-2.14 (5H, m), 1.90-1.78 (2H, m).	M/z: 369
18		4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (benzothiazol, 2-ylmethyl)-amide hydrochloride	1. Method YY1 using the product from preparation P and C-benzothiazol-2-yl-methylamine hydrochloride as coupling partners 2. Method YY2 3. Method YY3	^{1}H NMR (DMSO-d6): 11.74 (1H, s), 9.48 (1H, br s), 8.18 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.56-7.38 (2H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.73-6.63 (1H, m), 4.82-4.68 (2H, m), 4.58-4.42 (2H, m), 3.83-3.67 (2H, m), 2.39-2.23 (2H, m), 1.98-1.82 (2H, m).	M/z: 408

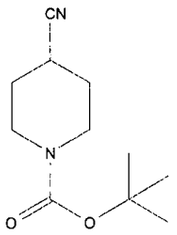
Example Number	Compound	Chemical Name	Method	N.M.R. Data	M.S.
19		4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-chloro-pyridin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride	1. Method YY4 using 5-chloro-pyridine-2-carbonitrile as starting material 2. Method YY1 using the product from preparation P and C-(5-chloro-pyridin-2-yl)-methylamine (from step 1) as coupling partners 3. Method YY2 4. Method YY3	^{1}H NMR (DMSO-d6): 11.74 (1H, br s), 9.19-9.01 (1H, m), 8.64-8.47 (1H, m), 8.17 (1H, s), 7.96-7.85 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.27-7.13 (1H, m), 6.75-6.58 (1H, m), 4.59-4.32 (4H, m), 3.82-3.60 (2H,m), 2.38-2.18 (2H, m), 1.97-1.76 (2H, m).	M/z: 386
20		4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride	1. Method YY4 using 5-chloro-pyridine-2-carbonitrile as starting material (this generated the over-reduced side-product: C-pyridin-2-yl-methylamine) 2. Method YY1 using the product from preparation P and C-pyridin-2-yl-methylamine (from step 1) as coupling partners 3. Method YY2 4. Method YY3	^{1}H NMR (DMSO-d6): 11.73 (1H, br s), 9.12-8.94 (1H, m), 8.50 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.84-7.68 (1H, m), 7.37-7.13 (3H, m), 6.74-6.59 (1H, m), 4.54-4.36 (4H, m), 3.81-3.62 (2H, m), 2.35-2.18 (2H, m), 1.94-1.73 (2H, m).	M/z: 352

156

EXAMPLE 21

4-(aminomethyl)-N-((5-bromothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

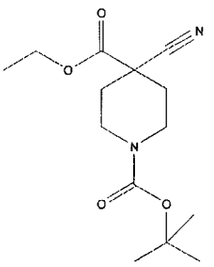
21A. *tert*-Butyl 4-cyanopiperidine-1-carboxylate



Piperidine-4-carbonitrile (98g, 889.64 mmol) was dissolved in DCM (1200 ml), to this was added di-tert-butyl dicarbonate (204 g, 934.12 mmol) portionwise. The reaction was stirred at 25 °C for one hour before being evaporated to dryness. The crude gum was dissolved in isohexane (300 ml), cooled in an ice bath and stirred to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give tert-butyl 4-cyanopiperidine-1-carboxylate (155 g, 83 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (9H, s), 1.59 - 1.65 (2H, m), 1.80 - 1.85 (2H, m), 3.03 (1H, q), 3.14 - 3.19 (2H, m), 3.51 - 3.57 (2H, m)

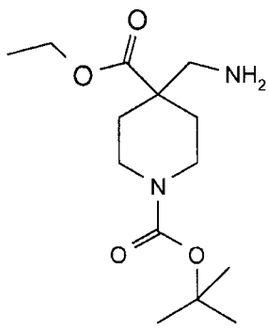
21B. 1-tert-Butyl 4-ethyl 4-cyanopiperidine-1,4-dicarboxylate



A solution of LDA (107 ml, 214.01 mmol) was added to a stirred solution of tert-butyl 4-cyanopiperidine-1-carboxylate (30 g, 142.67 mmol) in THF (250ml) at -78°C, under nitrogen. The resulting solution was stirred at -78 °C for 30 minutes. Ethyl chloroformate (16.37 ml, 171.21 mmol) was added. The resulting solution was stirred and allowed to warm to room temperature.The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO3

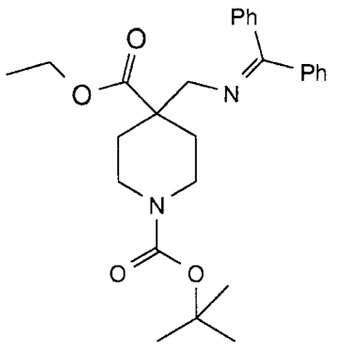
(250 ml), extracted with DCM, and the organic layer was washed with saturated brine (100 ml) then dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford the crude material as a orange oil. This material was purified by flash silica chromatography, elution gradient 10% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-tert-butyl 4-ethyl 4-cyanopiperidine-1,4-dicarboxylate (20.80 g, 51.6 %) as a yellow oil.
1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.96 - 2.00 (2H, m), 2.04 - 2.08 (2H, m), 3.12 (2H, s), 4.09 - 4.14 (2H, m), 4.29 (2H, q).

21C. 1-tert-Butyl 4-ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate



Platinum(IV) oxide (0.724 g, 3.19 mmol) and 1-tert-butyl 4-ethyl 4-cyanopiperidine-1,4-dicarboxylate (9g, 31.88 mmol) in acetic acid (100ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 5 bar and 25 °C for 1 day. The crude product was filtered through celite and the filtrate purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-tert-butyl 4-ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (7.59 g, 83 %) as a colourless oil.
1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.27 - 1.28 (3H, m), 1.30 - 1.37 (2H, m), 1.41 (2H, s), 1.45 (9H, s), 2.10 (2H, d), 2.78 (2H, s), 2.91 - 2.97 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.21 (2H, q).

21D. 1-tert-Butyl 4-ethyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)piperidine-1,4-dicarboxylate

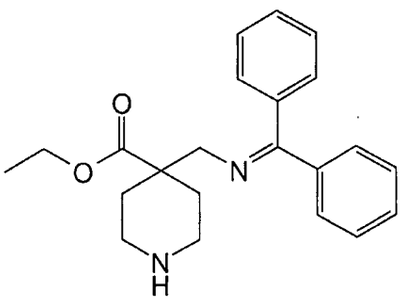


1-tert-Butyl 4-ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (7g, 24.44 mmol), benzophenone imine (4.10 mL, 24.44 mmol) and p-toluenesulfonic acid (1.263 g, 7.33 mmol) were added to DCM (200 mL) and stirred at 25 °C for 3 days. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO3 (100 mL), extracted with DCM (3 x 100 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford yellow gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution 0 to 10% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-tert-butyl 4-ethyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (5.86 g, 53.2 %) as a colourless gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.25 (3H, t), 1.44 (9H, s), 2.11 - 2.14 (2H, m), 3.00 (2H, t), 3.46 (2H, s), 3.79 - 3.81 (2H, m), 4.20 (2H, q), 7.10 - 7.12 (2H, m), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.38 (1H, m), 7.44 - 7.50 (3H, m), 7.56 - 7.58 (2H, m)

MS m/e MH^+ 451

21E. Ethyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)piperidine-4-carboxylate



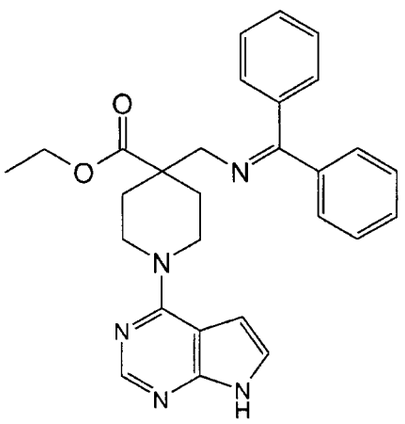
Hydrogen chloride 4M in dioxane (10.52 ml, 42.08 mmol) was added to 1-tert-butyl 4-ethyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (2.37g, 5.26 mmol) in dioxane (10ml). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2

hours. The reaction mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-((diphenylmethylene-amino)methyl)piperidine-4-carboxylate (1.530 g, 83 %) as a yellow gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.26 (3H, t), 1.45 (2H, d), 2.12 - 2.15 (2H, m), 2.71 - 2.77 (2H, m), 2.86 - 2.91 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.20 (2H, q), 7.10 - 7.13 (2H, m), 7.27 - 7.38 (3H, m), 7.40 - 7.48 (3H, m), 7.57 - 7.60 (2H, m)

MS m/e MH^+ 351

21F. Ethyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate

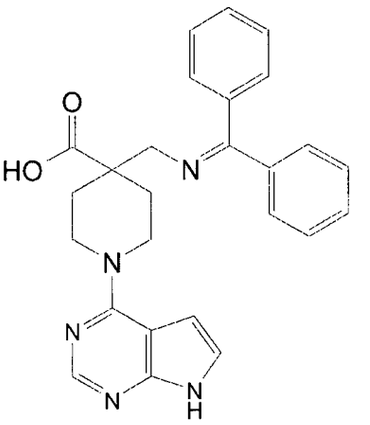


N-Ethyldiisopropylamine (0.982 mL, 5.68 mmol) was added to ethyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)piperidine-4-carboxylate (1.53g, 4.37 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.670 g, 4.37 mmol) in BuOH (20 mL). The resulting solution was stirred at 60 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude solid was triturated with MeOH to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give ethyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (1.440 g, 70.5 %) as a yellow gum.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.18 (3H, t), 1.56 - 1.63 (2H, m), 2.16 (2H, d), 3.33 - 3.43 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.15 (2H, q), 4.30 - 4.34 (2H, m), 6.58 (1H, d), 7.15 - 7.18 (3H, m), 7.35 - 7.54 (8H, m), 8.12 (1H, s), 11.63 (1H, s)

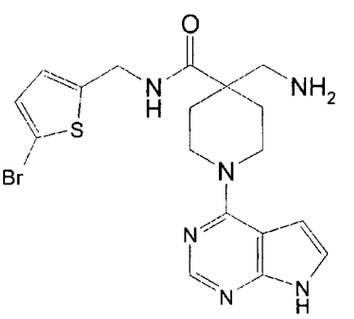
MS m/e MH^+ 468

21G. 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid



Lithium hydroxide monohydrate (0.646 g, 15.40 mmol) was added to ethyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (1.44g, 3.08 mmol) in water (7.50 mL), THF (30mL) and ethanol (30.0 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 7 days. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (1.320 g, 98 %) as a yellow gum.
MS m/e MH^+ 440

21H. 4-(Aminomethyl)-N-((5-bromothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (419 mg, 1.10 mmol) was added in one portion to 4-((diphenylmethylene-amino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (440mg, 1.00 mmol), (5-bromothiophen-2-yl)methanamine hydrochloride (229 mg, 1.00 mmol) and DIPEA (0.699 mL, 4.00 mmol) in DMA (5 ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 100 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford N-((5-bromothiophen-2-yl)methyl)-4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide. The product was dissolved in IPA (5.00 ml), water (1 ml) and hydrogen chloride 6N in isopropanol (1.669 ml, 10.01 mmol). The solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude gum was triturated with Et2O to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give 4-(aminomethyl)-N-((5-bromothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (134 mg, 29.8 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 - 1.51 (2H, m), 1.79 (2H, s), 2.07 - 2.10 (2H, m), 2.66 (2H, s), 3.40 (2H, d), 4.28 (2H, q), 4.42 (2H, d), 6.56 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.15 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, t), 11.62 (1H, s)

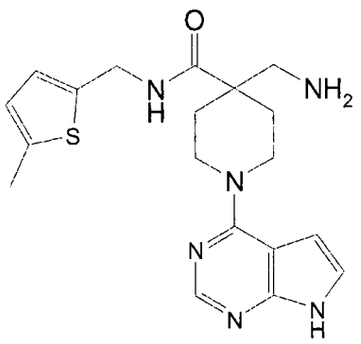
MS m/e MH^+ 451

EXAMPLE 22

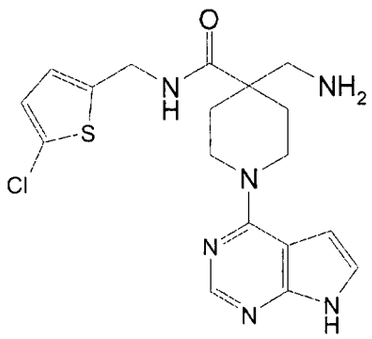
4-(Aminomethyl)-N-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

163

4-(Aminomethyl)-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (419 mg, 1.10 mmol) was added in one portion to 4-((diphenylmethylene-amino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (440mg, 1.00 mmol) (Example 21G), (5-methylthiophen-2-yl)methanamine (127 mg, 1.00 mmol) and DIPEA (0.525 ml, 3.00 mmol) in DMA (5 ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 100 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide. The product was dissolved in IPA (5.00 ml), water (1 ml) and hydrogen chloride 6N in isopropanol (1.669 ml, 10.01 mmol) added. The solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The gum was triturated with Et2O to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give 4-(aminomethyl)-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (80 mg, 20.78 %) as a white solid.
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.49 (2H, m), 1.66 (2H, s), 2.07 - 2.11 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.38 - 3.45 (2H, m), 4.25 - 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, d), 6.55



HATU (419 mg, 1.10 mmol) was added in one portion to 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (440mg, 1.00 mmol) (Example 21G), (5-chlorothiophen-2-yl)methanamine hydrochloride (184 mg, 1.00 mmol) and DIPEA (0.699 ml, 4.00 mmol) in DMA (5 ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 100 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford N-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide. The product was dissolved in IPA (5.00 ml), water (1 ml) and hydrogen chloride 6N in isopropanol (1.669 ml, 10.01 mmol) added. The solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The gum was triturated with Et2O to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give 4-(aminomethyl)-N-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (117 mg, 28.9 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 - 1.51 (2H, m), 2.08 (2H, d), 2.66 (2H, s), 3.40 (2H, s), 4.28 (2H, d), 4.40 - 4.41 (2H, m), 6.56 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.15 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, s), 11.62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 405

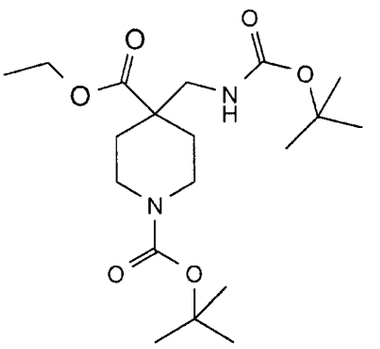
EXAMPLE 23

(1H, d), 6.59 - 6.60 (1H, m), 6.73 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.61 (1H, t), 11.62 (1H, s)
MS m/c MH^+ 385

EXAMPLE 24

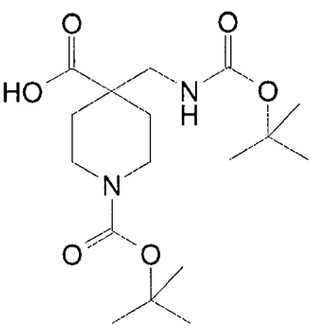
4-(Aminomethyl)-N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

24A. 1-tert-Butyl 4-ethyl 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)piperidine-1,4-dicarboxylate



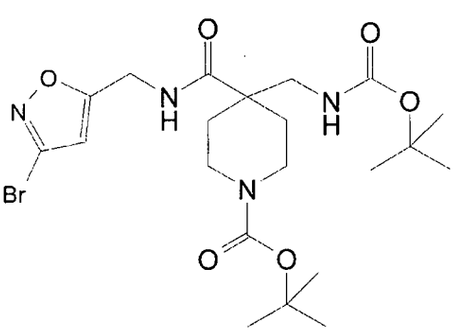
1-tert-Butyl 4-ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (7g, 24.44 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (5.90 ml, 25.67 mmol) were added to DCM (200ml) and stirred at 25 °C for 1 day. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO3 (100ml), extracted with DCM (2 x 100 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford yellow gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution 15% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-tert-butyl 4-ethyl 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (8.54 g, 90 %) as a colourless gum.
1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.28 (3H, t), 1.44 (18H, d), 2.01 - 2.06 (2H, m), 3.08 (2H, d), 3.30 (2H, d), 3.75 (2H, d), 4.19 (4H, m), 4.74 (1H, s)

24B. 1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)piperidine-4-carboxylic acid



Lithium hydroxide monohydrate (4.61 g, 109.97 mmol) was added to 1-tert-butyl 4-ethyl 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (8.5g, 21.99 mmol) in water (20.00 ml), methanol (80 ml) and THF (80 ml). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 3 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in EtOAc (100 mL), and washed with water (50 mL).The aqueous was acidified with 1M citric acid and extracted with ethyl acetate (2 x 100ml). The organics were dried (MgSO4), filtered and evaporated to afford crude product 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((tert-butoxycarbonylamino)-methyl)piperidine-4-carboxylic acid (4.65 g, 59.0 %) as a yellow gum which was used in the next step without purification.

24C. tert-Butyl 4-((3-bromoisoxazol-5-yl)methylcarbamoyl)-4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)piperidine-1-carboxylate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (1.909 g, 5.02 mmol) was added to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)piperidine-4-carboxylic acid (1.2g, 3.35 mmol), (3-bromoisoxazol-5-yl)methanamine hydrochloride (0.715 g, 3.35 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (2.317 ml, 13.39 mmol) in DMA (20ml) at 20°C over a period of 1 minute under air. The resulting solution was stirred at 20 °C for 1 day. The reaction

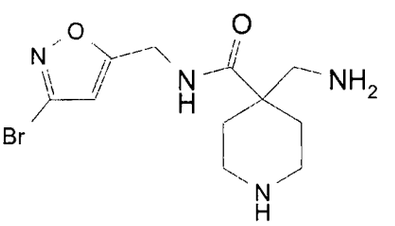
166

mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 100 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 10 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-((3-bromoisoxazol-5-yl)methylcarbamoyl)-4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)piperidine-1-carboxylate (0.355 g, 20.49 %) as a yellow gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.43 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.87 - 1.93 (2H, m), 3.29 - 3.34 (4H, m), 3.58 - 3.64 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.80 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.53 (1H, s)

MS m/e MH^+ 517

24D. 4-(Aminomethyl)-N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide

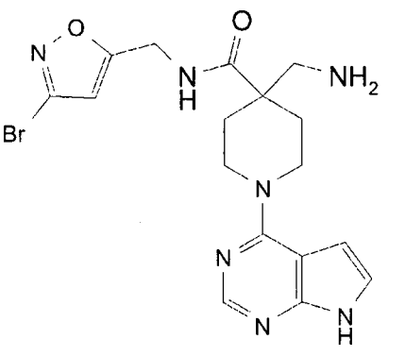


Hydrochloric acid 6N in isopropanol (2.287 ml, 13.72 mmol) was added to tert-butyl 4-((3-bromoisoxazol-5-yl)methylcarbamoyl)-4-((tert-butoxycarbonylamino)-methyl)piperidine-1-carboxylate (355mg, 0.69 mmol) in IPA (2ml). The resulting suspension was stirred at 20 °C for 18 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide (196 mg, 90 %) as a yellow gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.40 - 1.47 (2H, m), 1.99 - 2.04 (2H, m), 2.83 (2H, s), 2.92 - 2.95 (4H, m), 4.53 - 4.55 (2H, m), 6.25 (1H, s), 8.72 (1H, s)

MS m/e MH^+ 317

24E. 4-(Aminomethyl)-N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



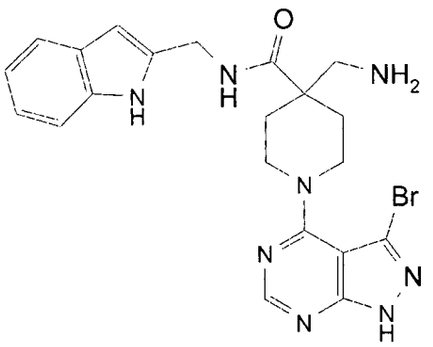
N-Ethyldiisopropylamine (0.129 ml, 0.74 mmol) was added to 4-(aminomethyl)-N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide (196mg, 0.62 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (95 mg, 0.62 mmol) in butan-1-ol (2ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 3 hours. The reaction mixture was evaporated and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and product containing fractions were evaporated to dryness. The product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 15% MeOH in DCM wih ammonia. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (117 mg, 43.6 %) as a white solid after trituration with diethyl ether.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 - 1.52 (4H, m), 2.07 - 2.10 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.42 (2H, d), 4.24 - 4.29 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.56 (1H, d), 6.66 (1H, s), 7.15 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, s), 11.62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 434

EXAMPLE 25

N-((1H-Indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



N-Ethyldiisopropylamine (0.066 ml, 0.38 mmol) was added to 3-bromo-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (73.4 mg, 0.31 mmol) and N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxamide (90mg, 0.31 mmol) in butan-1-ol (2ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours. The reaction mixture was evaporated and the crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% TFA) and MeCN as eluents then repeated using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents . Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (36.0 mg, 23.70 %) as a white solid.

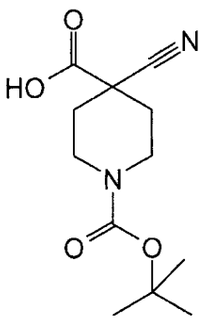
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.57 - 1.64 (2H, m), 2.22 (2H, d), 2.78 (2H, s), 3.47 (2H, d), 4.15 (2H, d), 4.52 (2H, d), 6.24 (1H, s), 6.91 - 6.95 (1H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 7.32 - 7.35 (1H, m), 7.43 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, t), 11.15 (1H, s)

MS m/e MH^+ 483

EXAMPLE 26

N-((1H-Indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

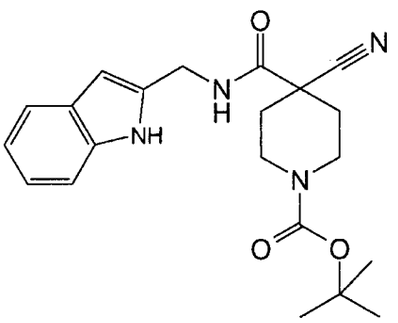
26A. 1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid



A solution of lithium hydroxide (21.25 ml, 42.50 mmol) in water was added to a stirred solution of 1-tert-butyl 4-ethyl 4-cyanopiperidine-1,4-dicarboxylate (3g, 10.63 mmol), in THF (42.5 ml) at 25°C. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with Et_2O (100 mL), and washed with water (50 mL). The aqueous layers were combined and then acidified with citric acid (1*N*, 50 mL). The product was extracted into DCM. The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (2.73 g, 101 %) as a yellow liquid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (9H, s), 1.78 - 1.85 (2H, m), 2.04 (2H, d) 2.95 (2H, t), 3.96 (2H, d), 13.9 (1H, s)

26B. tert-Butyl 4-((1H-indol-2-yl)methylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate



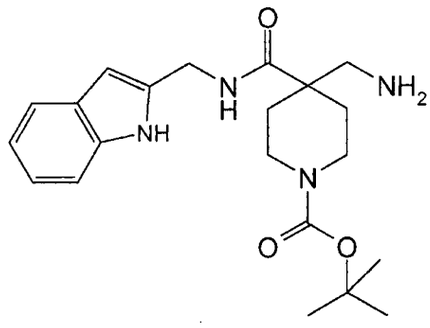
HATU (2224 mg, 5.85 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (1352 mg, 5.32 mmol), (1H-Indol-2-ylmethyl)amine (933mg, 6.38 mmol) and DIPEA (2.79 ml, 15.96 mmol) in DMA (15ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 100 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated

to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, clution gradient 20 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-((1H-indol-2-yl)methylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (930 mg, 45.7 %) as a cream solid.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.47 (9H, s), 1.90 (2H, d), 2.06 - 2.14 (2H, m), 3.00 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.56 (2H, d), 6.38 - 6.39 (1H, m), 6.86 (1H, d), 7.09 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.64 (1H, s)

MS m/e M-H 381

26C. tert-Butyl 4-((1H-indol-2-yl)methylcarbamoyl)-4-(aminomethyl)piperidine-1-carboxylate

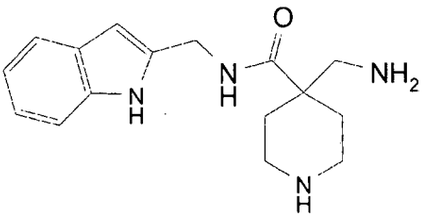


Platinum(IV) oxide (55.2 mg, 0.24 mmol) and tert-butyl 4-((1H-indol-2-yl)methylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (930mg, 2.43 mmol) in acetic acid (30ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atmosphere pressure and 25 °C for 1 day. The reaction mixture was filtered and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-((1H-indol-2-yl)methylcarbamoyl)-4-(aminomethyl)piperidine-1-carboxylate (891 mg, 95 %) as a colourless gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.44 - 1.45 (9H, m), 2.01 - 2.06 (2H, m), 2.79 - 2.82 (2H, m), 2.88 - 2.92 (1H, m), 3.28 (2H, d), 3.66 - 3.69 (2H, m), 4.52 - 4.55 (2H, m), 6.30 (1H, s), 7.04 - 7.08 (1H, m), 7.12 - 7.16 (1H, m), 7.30 - 7.32 (1H, m), 7.53 (1H, d), 8.26 (1H, s), 9.24 (1H, s)

MS m/e M-H 385

<u>26D. N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxamide</u>

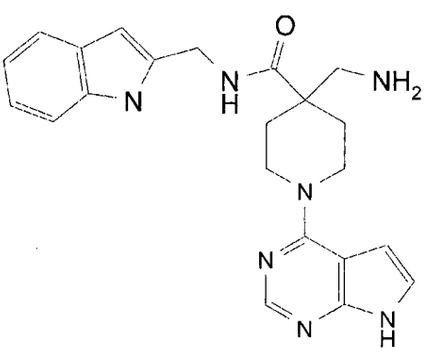


Hydrogen chloride 4M in dioxane (2001 µl, 57.63 mmol) was added to tert-butyl 4-((1H-indol-2-yl)methylcarbamoyl)-4-(aminomethyl)piperidine-1-carboxylate (891mg, 2.31 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxamide (639 mg, 97 %) as a yellow gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.38 - 1.45 (2H, m +H2O), 2.00 - 2.05 (2H, m), 2.82 (2H, s), 2.86 - 2.89 (4H, m), 4.54 (2H, s), 6.30 (1H, d), 7.04 - 7.08 (1H, m), 7.11 - 7.15 (1H, m), 7.29 - 7.32 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.95 (1H, s), 9.37 (1H, s)

MS m/e MH^+ 287

<u>26E. N-((1H-Indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide</u>



N-Ethyldiisopropylamine (0.109 ml, 0.63 mmol) was added to N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxamide (150mg, 0.52 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (80 mg, 0.52 mmol) in butan-1-ol (2ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 18 hours. The reaction mixture was evaporated and the crude

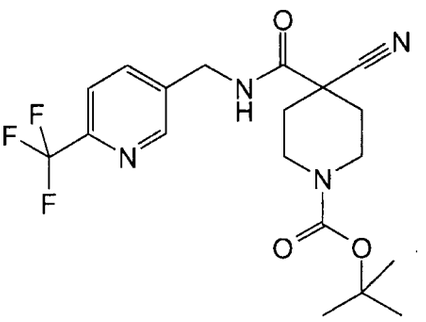
product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5μ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (74.0 mg, 35.0 %) as a white solid. 1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.46 - 1.53 (2H, m), 2.16 (2H, d), 2.73 (2H, s), 3.48 (2H, t), 4.27 - 4.30 (2H, m), 4.52 (2H, d), 6.23 (1H, s), 6.57 (1H, d), 6.91 - 6.95 (1H, m), 6.98 - 7.03 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.32 - 7.34 (1H, m), 7.43 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.58 (1H, d), 11.17 (1H, s), 11.62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 404

EXAMPLE 27

4-(Aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide

27A. tert-Butyl 4-cyano-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



HATU (3.29 g, 8.65 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (2g, 7.87 mmol), 3-aminomethyl-6-(trifluoromethyl)pyridine (1.385 g, 7.87 mmol) and DIPEA (4.12 ml, 23.60 mmol) in DMA (20ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 100 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-cyano-4-((6-

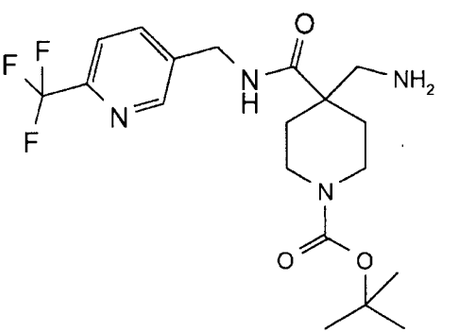
173

(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (1.760 g, 54.3 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.46 (9H, s), 1.92 (2H, d), 2.06 - 2.14 (2H, m), 3.02 (2H, t), 4.22 (2H, s), 4.57 - 4.59 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.79 - 7.82 (1H, m), 8.66 (1H, d)

MS m/e M-H 411

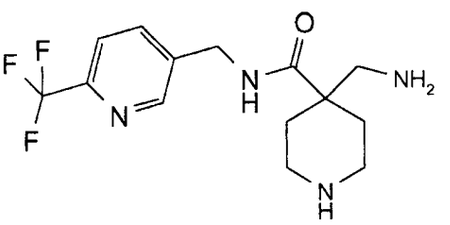
27B. tert-Butyl 4-(aminomethyl)-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



Platinum(IV) oxide (0.097 g, 0.43 mmol) and tert-butyl 4-cyano-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (1.76g, 4.27 mmol) in acetic acid (30ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and 25 °C for 1 day. The reaction mixture was filtered and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (1.200 g, 67.5 %) as a colourless gum.

MS m/e M-H 415

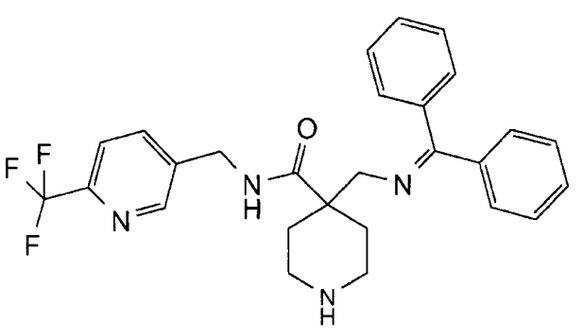
27C. 4-(Aminomethyl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide



Hydrogen chloride 4M in dioxane (5.76 ml, 23.05 mmol) was added to tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (1.2g, 2.88 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide (0.670 g, 73.5 %) as a yellow gum.

MS m/e MH^+ 317

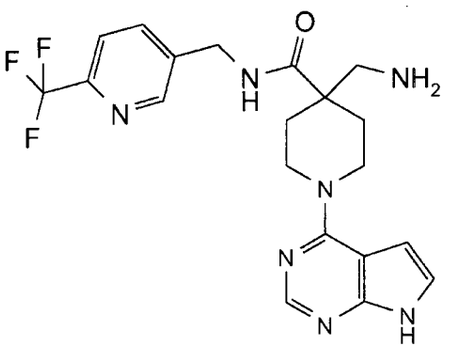
27D. 4-((Diphenylmethyleneamino)methyl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide



4-(aminomethyl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide (500mg, 1.58 mmol), benzophenone imine (0.265 ml, 1.58 mmol) and p-toluenesulfonic acid (82 mg, 0.47 mmol) were added to DCM (10ml) and stirred at 25 °C for 1 day. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO3 (20 ml), extracted with DCM (3 x 20 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford yellow gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution 0 to 10% MeOH in DCM then 10% methanol in DCM with ammonia. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-N-((6-

(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide (352 mg, 46.3 %) as a colourless dry film.
MS m/c MH^+ 481

27E. 4-(Aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide



N-Ethyldiisopropylamine (0.153 ml, 0.88 mmol) was added to 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide (352mg, 0.73 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (112 mg, 0.73 mmol) in butan-1-ol (4ml). The resulting solution was stirred at 80 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 4% MeOH in DCM with ammonia. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide as a colourless gum.

4-((Diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide (0.00 µg) was suspended in water (1 ml) and Hydrogen chloride 6N in isopropanol (1.221 ml, 7.33 mmol) and stirred at ambient temperature for 24 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and product containing fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18

176

OBD column, 5μ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 10% MeOH in DCM with ammonia. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide (87 mg, 27.4 %) as a white solid.

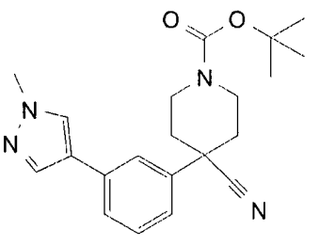
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.47 - 1.54 (2H, m), 2.08 - 2.11 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.42 (2H, d), 4.25 - 4.28 (2H, m), 4.46 (2H, d), 6.56 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.68 (1H, t), 8.71 (1H, s), 11.62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 434

EXAMPLE 28

(1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine

28A. tert-Butyl 4-cyano-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

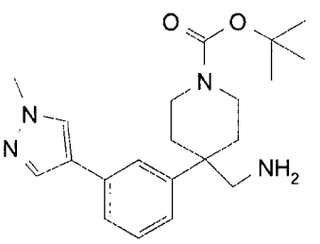


tert-Butyl 4-(3-bromophenyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (5.49 g, 15.04 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (0.544 g, 0.75 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H pyrazole (3.13g, 15.04 mmol) and potassium phosphate, tribasic (12.77 g, 60.17 mmol) were dissolved in dioxane (40 mL) and heated at 75 °C overnight. The reaction was evaporated to dryness, quenched with water (50 mL), extracted with diethyl ether (3 x 75 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford black solid. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-cyano-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (4.32 g, 78 %) as a orange gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.49 (9H, d), 1.91 - 2.02 (2H, m), 2.10 (2H, t), 3.19 - 3.25 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.29 - 7.31 (1H, m), 7.38 - 7.48 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.76 - 7.76 (1H, m)

MS m/e $(M\text{-}tBu)^-$ 311

28B. tert-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

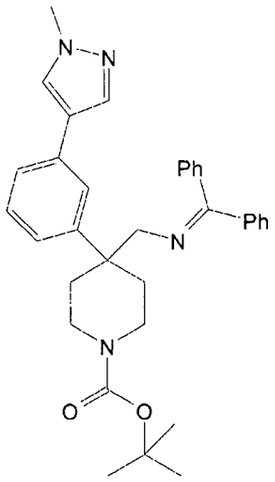


Tert-butyl 4-cyano-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (2.74g, 7.48 mmol) and platinum(IV) oxide (0.3 g, 1.32 mmol) in acetic acid (50 mL) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 5 bar at 25 °C for 16 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (2.350 g, 85 %) as a yellow gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.43 (9H, d), 1.69 - 1.76 (2H, m), 2.20 (2H, d), 2.79 (2H, s), 3.08 - 3.14 (2H, m), 3.73 (2H, d), 3.95 (3H, s), 7.15 - 7.18 (1H, m), 7.32 - 7.38 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.74 (1H, s)

MS m/e $(M\text{-}tBu)^+$ 315

28C. tert-Butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

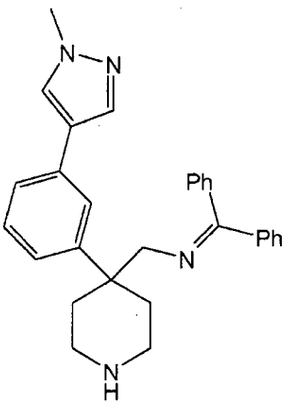


tert-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (2.34g, 6.32 mmol), benzophenone imine (1.060 ml, 6.32 mmol) and p-toluenesulfonic acid (0.326 g, 1.89 mmol) were added to DCM (60ml) and stirred at 25 °C for 1 day. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO3 (20 ml), extracted with DCM (3 x 20 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford yellow gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (2.450 g, 72.5 %) as a colourless gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.44 (9H, s), 1.98 - 2.05 (2H, m), 2.30 (2H, d), 3.09 - 3.16 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.75 (2H, d), 3.89 (3H, s), 6.65 - 6.68 (2H, m), 7.09 - 7.12 (1H, m), 7.25 - 7.42 (10H, m), 7.51 - 7.54 (2H, m), 7.61 - 7.62 (1H, m)

MS m/e MH^+ 535

28D. N-(Diphenylmethylene)-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine

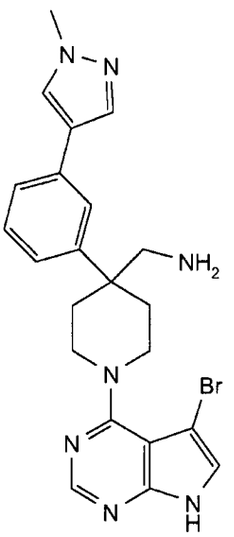


Hydrogen chloride 4M in dioxane (9.16 ml, 36.66 mmol) was added to tert-butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (2.45g, 4.58 mmol) in dioxane (15ml). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(diphenylmethylene)-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (1.790 g, 90 %) as a yellow dry film.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 2.03 - 2.09 (2H, m), 2.30 (2H, d), 2.78 - 2.84 (2H, m), 2.94 - 3.00 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.65 - 6.68 (2H, m), 7.11 - 7.15 (1H, m), 7.27 - 7.34 (8H, m), 7.24 - 7.36 (2H, m), 7.51 - 7.54 (2H, m), 7.62 - 7.62 (1H, m)

MS m/c MH^+ 435

28E. (1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine



N-Ethyldiisopropylamine (0.125 ml, 0.72 mmol) was added to 5-bromo-4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (139 mg, 0.60 mmol) (Preparation H) and N-(diphenylmethylene)-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (260mg, 0.60 mmol) in butan-1-ol (4 ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 4 days. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)-N-(diphenylmethylene)methanamine as a yellow gum. The material was dissolved in IPA (4.00 ml) and water (1 ml). Hydrogen chloride 6N in isopropanol (0.997 ml, 5.98 mmol) was added and the solution stirred at 20 °C for 18 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The gum was triturated with Et2O to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give (1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (128 mg, 45.9 %) as a cream solid.

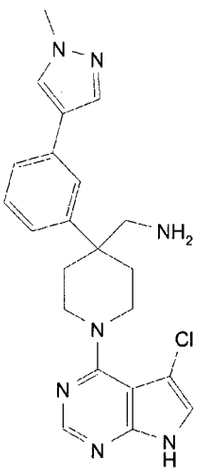
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 2.02 (2H, t), 2.32 (2H, d), 2.76 (2H, s), 3.83 (5, d), 7.24 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.23 (1H, s)

181

MS m/e MH^+ 466

EXAMPLE 29

(1-(5-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine



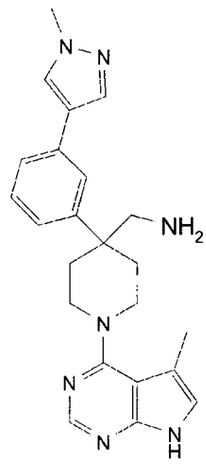
N-Ethyldiisopropylamine (0.120 ml, 0.69 mmol) was added to 4,5-dichloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (108 mg, 0.58 mmol) (Preparation I) and N-(diphenylmethylene)-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (250mg, 0.58 mmol) (Example 28D) in butan-1-ol (4 ml). The resulting solution was stirred at 110 °C for 2 hours. Hydrogen chloride 6N in isopropanol (0.959 ml, 5.75 mmol) and water (1 ml) were added and heating continued for 10 minutes. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and product containing fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (1-(5-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (81 mg, 33.4 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.98 - 2.01 (2H, m), 2.26 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.87 (5H, s), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, t), 7.40 - 7.42 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.87 - 7.88 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.21 (1H, s)

MS m/e MH^+ 422

EXAMPLE 30

(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine



N-Ethyldiisopropylamine (0.120 ml, 0.69 mmol) was added to 4-chloro-5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (96 mg, 0.58 mmol)(Preparation J) and N-(diphenylmethylene)-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (250mg, 0.58 mmol) (Example 28D) in butan-1-ol (4 ml). The resulting solution was stirred at 110 °C for 2 hours. Hydrogen chloride 6N in isopropanol (0.959 ml, 5.75 mmol) and water (1 ml) were added and heating continued for 10 minutes. The product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and product containing fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine (41.0 mg, 17.75 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.95 - 2.01 (2H, m), 2.26 - 2.30 (2H, m), 2.36 - 2.37 (3H, m), 2.72 (2H, s), 3.19 (2H, t), 3.67 - 3.71 (2H, m), 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.23

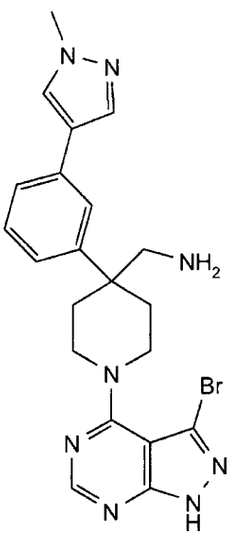
183

(1H, d), 7.35 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.87 - 7.87 (1H, m), 8.16 (2H, d), 11.44 (1H, s)

MS m/c MH^+ 402

EXAMPLE 31

(1-(3-Bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine



N-Ethyldiisopropylamine (0.120 ml, 0.69 mmol) was added to 3-bromo-4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (134 mg, 0.58 mmol) and N-(diphenylmethylene)-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (250mg, 0.58 mmol) (Example 28D) in butan-1-ol (4 ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 4 hours. HCl 6N in isopropanol (1 mL, 0.41 mmol) and water (0.5 ml) were added and the reaction stirred for 18 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The crude product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford impure product as a yellow gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 5% MeOH in DCM with ammonia. Pure fractions were evaporated to

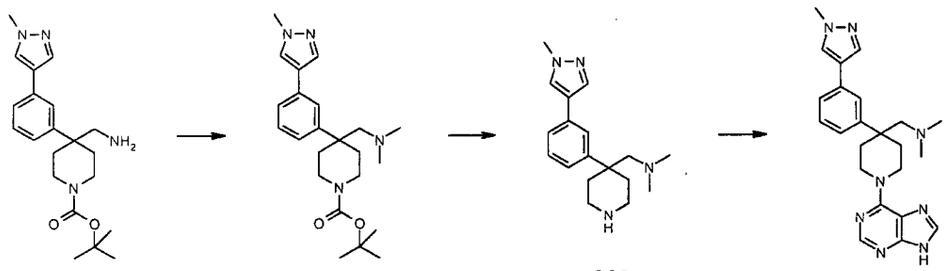
dryness. Trituration with diethyl ether gave (1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (78 mg, 29.0 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.96 - 2.02 (2H, m), 2.32 (2H, d), 2.74 (2H, s), 3.44 (2H, d), 3.87 (3H, s), 4.06 - 4.10 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.28 (1H, s)

MS m/e MH^+ 467

EXAMPLE 32

Preparation of N,N-dimethyl-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methanamine



32A. (GC4). tert-Butyl 4-((dimethylamino)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

Formaldehyde (37% aqueous solution) (2.010 mL, 26.99 mmol) was added to tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.54 mmol(Preparation B2 above) and acetic acid (0.031 mL, 0.54 mmol) in. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 10 minutes then sodium triacetoxyborohydride (343 mg, 1.62 mmol) added in one portion and the reaction mixture stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture was concentrated and adjusted to pH 7 with saturated NaHCO3 then extracted with DCM (20 ml) and filtered through a phase transfer cup. Both the aqueous and organic layers were subjected to ion exchange chromatography, using an SCX column. The crude product was eluted from the column using 2M NH3 / MeOH then purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-

butyl 4-((dimethylamino)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (119 mg, 55.3 %) as a colourless gum; Mass Spectrum: $M+H^+$ 399.

32B. (GC5). N,N-dimethyl-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine

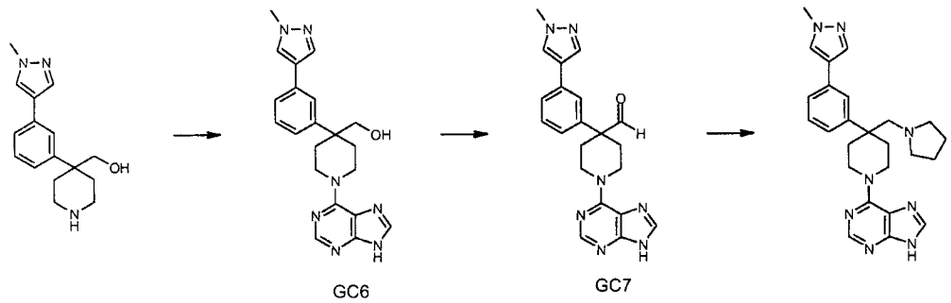
TFA (2 ml) was added to tert-butyl 4-((dimethylamino)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (119 mg, 0.30 mmol) in DCM (2 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 1 hour. The reaction mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH3 / MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford N,N-dimethyl-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (83 mg, 93 %) as a colourless gum; Mass Spectrum: $M+H^+$ 299.

32C. N,N-dimethyl-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methanamine

N,N-Dimethyl-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine (83 mg, 0.28 mmol), 6-chloropurine (45.1 mg, 0.29 mmol) and triethylamine (0.194 mL, 1.39 mmol) were dissolved in butan-1-ol (2 mL) and heated to 100 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and the solvents evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford the desired N,N-dimethyl-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methanamine (69 mg, 59.6 %) as a white solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 2.03 (8H, m), 2.39 (2H, m), 2.49 (2H, s), 3.68 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.95 (2H, m), 7.32 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.34 (1H, s); Mass Spectrum: $M+H^+$ 417.

EXAMPLE 33

Preparation of 6-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl)-9H-purine



GC6 GC7 33A.

GC6. (4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methanol

(4-(3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanol (454 mg, 1.67 mmol, (described in Preparation D above), 6-chloropurine (272 mg, 1.76 mmol) and triethylamine (1.166 mL, 8.37 mmol) were dissolved in butan-1-ol (15 mL) and heated to 100 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled then evaporated to dryness and redissolved in DCM and MeOH (50 mL), and washed with water (20 mL) and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to the crude product. The crude gum was triturated with Et2O to give a solid which was collected by filtration and dried under high vacuum at 60 °C for 16 hours to give the title compound as a yellow solid (620 mg, 95%); NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.86 (2H, m), 2.13 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.56 (1H, m), 4.78 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.10 (2H, m), 12.88 (1H, s); Mass Spectrum: $M+H^+$ 390.

33B. (GC7). 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbaldehyde

Dess-Martin Periodinane (692 mg, 1.63 mmol) was added in one portion to (4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methanol (489 mg, 1.26 mmol) in dichloromethane (10 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred at room temepraturc for 16 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL) and washed with 2M NaOH (25 mL). The aqueous layer was acidified with 2M HCl to pH 8 then extracted into DCM (2 x 50 ml) then the combined organics were dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. Any insoluble material was dissolved in MeOH and added to the crude product then re-evaporated. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM.

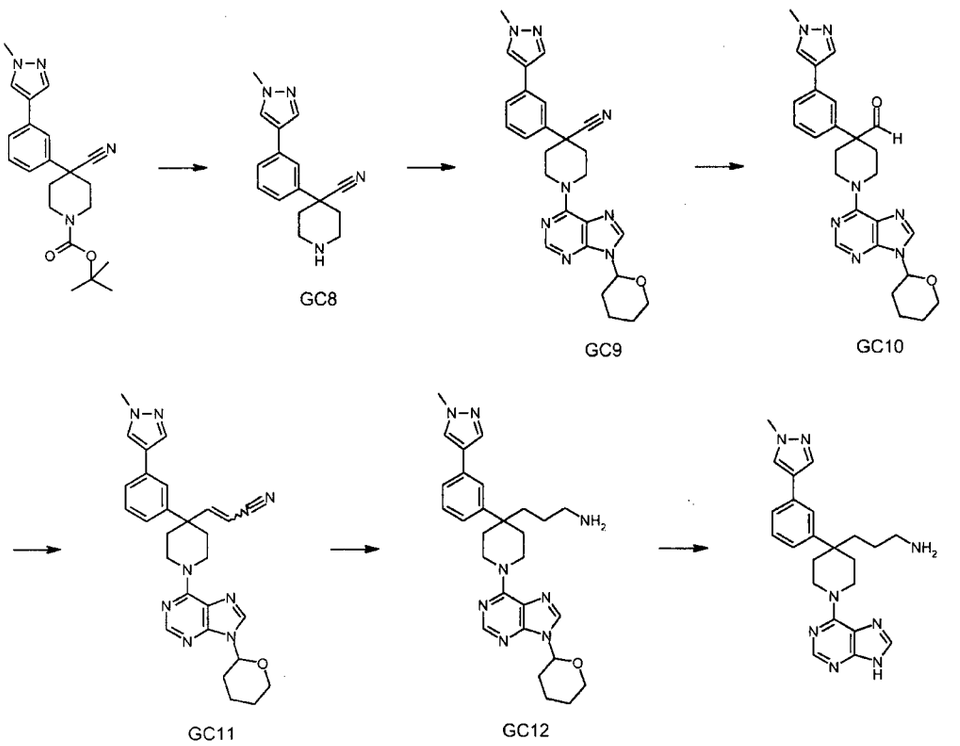
Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbaldehyde (144 mg, 29.6 %) as a white solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.99 (2H, m), 2.48 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.89 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.13 (2H, m), 9.52 (1H, s), 12.94 (1H, s); Mass Spectrum: $M+H^+$ 388.

33C. 6-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl)-9H-purine

Pyrrolidine (0.415 mL, 4.97 mmol) was added to 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbaldehyde (77 mg, 0.20 mmol) and dried 3A molecular sieves in a mixture of MeOH (3 ml) and EtOH (3 ml). The resulting solution was stirred at ambient temparature for 16 hours. The solvents were evaporated then anhydrous DCM (5 ml) and anhydrous MeOH (5 ml) were added to the residues followed by Sodium Borohydride (22.56 mg, 0.60 mmol) and the mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (50 mL), and was acidified with acetic acid then added to an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH3/MeOH then combined with the evaporated organic layer and solvents re-evaporated to give the crude product. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 6-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl)-9H-purine (56.0 mg, 63.7 %) as a beige solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.43 (4H, m), 1.85 (2H, m), 2.17 (6H, m), 2.63 (2H, s), 3.62 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.65 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.11 (2H, m), 12.43 (1H, s); Mass Spectrum: $M+H^+$ 443.

EXAMPLE 34

Preparation of 3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-1-amine



34A. GC8. 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-4-carbonitrile

TFA (5 ml) was added to tert-butyl 4-cyano-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (1 g, 2.73 mmol) (Preparation B1 above) in DCM (5 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 1 hour. The reaction mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-4-carbonitrile (0.708 g, 97 %) as a yellow gum; Mass Spectrum: $M+H^+$ 308 (MeCN adduct).

34B. GC9. 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbonitrile

4-(3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-4-carbonitrile (708 mg, 2.66 mmol), 6-chloro-9-(tetrahydro-2-pyranyl)purine (666 mg, 2.79 mmol) and triethylamine (1.853 mL, 13.29 mmol) were dissolved in butan-1-ol (10 mL) and heated to 100 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature then evaporated to dryness and

redissolved in DCM (20 mL) and washed with water (10 mL). The organic layer was evaporated to afford the crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography on neutral silica, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbonitrile (938 mg, 75 %) as a pale yellow solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.53 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.13 (3H, m), 2.24 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.96 (1H, m), 5.58 (3H, m), 7.34 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.35 (1H, s); Mass Spectrum: $M+H^+$ 469.

34C. GC10. 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbaldehyde

A solution of diisobutylaluminum hydride (1M in toluene) (15.88 mL, 15.88 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbonitrile (3.46 g, 7.38 mmol) in toluene (115 mL) at -78°C, over a period of 15 minutes under nitrogen. The resulting solution was stirred at -78 °C for 3 hours then -40 °C for 2 hrs. The reaction mixture was quenched with MeOH (50 mL) followed by saturated ammonium chloride (50 ml) and allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through celite washing with EtOAc (3 x 100 mL) and DCM (3 x 100 mL) then evaporated to dryness and redissolved in DCM (200 mL), then washed with water (200 mL), dried over magnesium sulfate and evaporated to give the crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Fractions containing product were evaporated to dryness to afford 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbaldehyde (1.880 g, 54.0 %) as a white solid; Mass Spectrum: $M+H^+$ 472.

34D. GC11. 3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)acrylonitrile

A solution of cyanomethylphosphonic acid diethyl ester (103 mg, 0.58 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise to a stirred suspension of sodium hydride (25.4 mg, 0.58 mmol) in THF (5 mL) at ambient temperature under nitrogen. The resulting solution was stirred at

ambient temperture for 10 minutes then a solution of 4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbaldehyde (250 mg, 0.53 mmol) in THF (2 mL) was added and the solution was stirred for 3 hours. The reaction mixture was quenched with MeOH (0.5 mL), evaporated to dryness and redissolved in DCM (20 mL) and washed with water (20 mL). The aqueous layer was re-extracted with DCM (20 mL) then the organic layers were combined and dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 40 to 60% EtOAc in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)acrylonitrile (192 mg, 73.2 %) as a white solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.52 (2H, m), 1.66 (1H, m), 1.88 (2H, m), 2.15 (5H, m), 3.61 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.94 (1H, m), 4.04 (2H, m), 4.34 (2H, m), 5.59 (1H, m), 5.66 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.30 (1H, s); Mass Spectrum: $M+H^+$ 495.

34E. GC12. 3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-1-amine

3-(4-(3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)acrylonitrile (192 mg, 0.39 mmol) and Raney(R) Nickel 50% slurry in water (4 g, 23.34 mmol) in ethanol (50 mL) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 bar and 25 °C for 1 hour.

The catalyst was filtered and washed with EtOH (20 mL) and the solvents evaporated to give the crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 20% 2M ammonia in MeOH in DCM. Fractions were evaporated to dryness to afford 3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-1-amine (118 mg, 60.7 %) as a colourless gum; Mass Spectrum: $M+H^+$ 501.

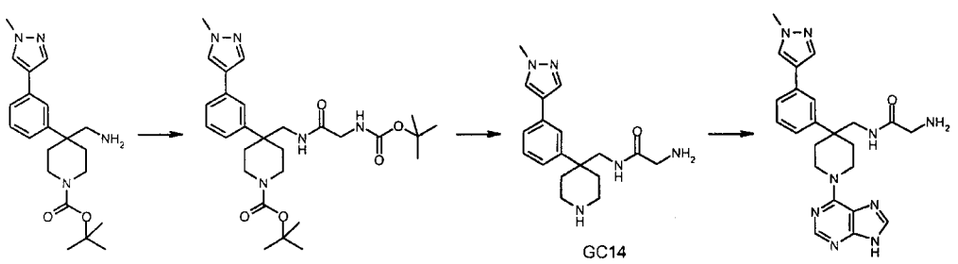
34F. 3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-1-amine

191

TFA (1 mL) was added to 3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-1-amine (118 mg, 0.24 mmol) in DCM (1 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 1 hour then added to a SCX column. The crude product was eluted from the column using 2M NH3/MeOH and evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-1-amine (55.0 mg, 56.0 %) as a white solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 0.95 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.29 (2H, m), 3.74 (5H, m), 4.53 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.10 (2H, m) Purine NH and NH2 missing; Mass Spectrum: $M+H^+$ 417.

EXAMPLE 35

Preparation of 2-amino-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide



GC13 GC14

35A. GC13. tert-butyl 4-((2-(tert-butoxycarbonylamino)acetamido)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

A solution of tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (142 mg, 0.38 mmol) (described in Preparation B2 above) in DMF (1 mL) was added to a stirred solution of N-(tert-butoxycarbonyl)glycine (81 mg, 0.46 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (175 mg, 0.46 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.200 mL, 1.15 mmol) in DMF (2 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for

192

4 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in EtOAc (25 mL), and washed sequentially with water (20 mL), saturated NaHCO3 (20 mL), and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford tert-butyl 4-((2-(tert-butoxycarbonylamino)acetamido)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (200 mg, 99 %) as a yellow gum which was used without further purification; Mass Spectrum: $M+H^+$ 528.

35B. GC14. 2-amino-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide

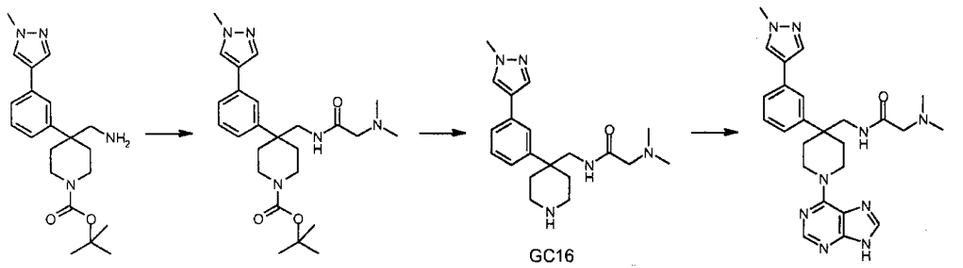
TFA (2 ml) was added to tert-butyl 4-((2-(tert-butoxycarbonylamino)acetamido)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.38 mmol) in DCM (2 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH3 / MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 2-amino-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide (92 mg, 74.1 %) as a colourless gum; Mass Spectrum: $M+H^+$ 328.

35C. 2-amino-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide

2-Amino-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide (92 mg, 0.28 mmol), 6-chloropurine (45.6 mg, 0.30 mmol) and triethylamine (196 µl, 1.41 mmol) were dissolved in butan-1-ol (3 mL) and heated to 60 °C for 90 minutes. The reaction was cooled to ambient temperature and the solvents evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford the desired 2-amino-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide (69 mg, 55.1 %) as a white solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.81 (2H, m), 2.16 (2H, m), 3.12 (2H, s), 3.33 (2H, d), 3.66 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.66 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.84 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (2H, s) Purine NH and NH2 missing; Mass Spectrum: $M+H^+$ 446.

EXAMPLE 36

Preparation of 2-(dimethylamino)-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide



36A. GC15. tert-butyl 4-((2-(dimethylamino)acetamido)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

A solution of tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (142 mg, 0.38 mmol) (described in Preparation B2 above) in DMF (1 mL) was added to a stirred solution of N,N-Dimethylglycine (47.4 Mg, 0.46 Mmol), O-(7-Azabenzotriazol-1-Yl)-N,N,N',N'-Tetramethyluronium Hexafluoro-Phosphate (175 mg, 0.46 mmol) and N,N-Diisopropylethylamine (0.200 µl, 1.15 µmol) in DMF (2 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in EtOAc (25 mL), and washed sequentially with water (20 mL), saturated NaHCO3 (20 mL), and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford tert-butyl 4-((2-(dimethylamino)acetamido)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (201 mg, 115 %) as a yellow gum which was used without further purification; Mass Spectrum: $M+H^+$ 456.

36B. GC16. 2-(dimethylamino)-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide

TFA (2 ml) was added to tert-butyl 4-((2-(dimethylamino)acetamido)methyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (201mg, 0.44 mmol) in DCM (2 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH3 / MeOH and pure fractions were

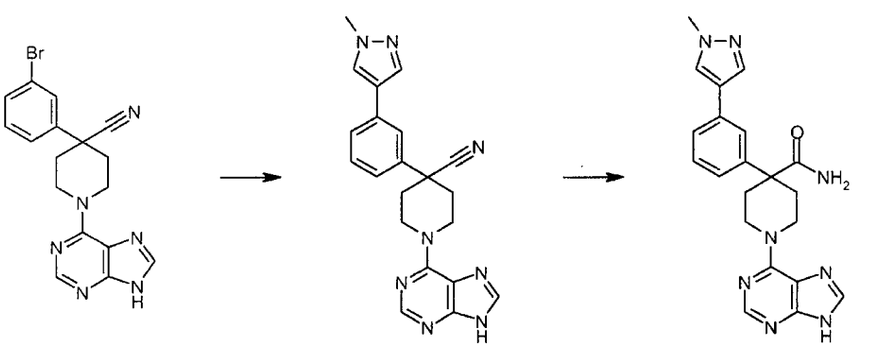
evaporated to dryness to afford 2-(dimethylamino)-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide (121 mg, 77 %) as a colourless gum; Mass Spectrum: $M+H^+$ 356.

36C. 2-(dimethylamino)-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide

2-(Dimethylamino)-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide (121 mg, 0.34 mmol), 6-chloropurine (55.2 mg, 0.36 mmol) and triethylamine (237 µL, 1.70 mmol) were dissolved in butan-1-ol (3 mL) and heated to 100 °C for 90 minutes. The reaction was cooled to ambient temperature and the solvents evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford the desired 2-(dimethylamino)-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide (22 mg, 13.65 %) as a white solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.79 (2H, m), 2.00 (6H, s), 2.14 (2H, m), 2.77 (2H, s), 3.32 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.65 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (2H, m), 12.89 (1H, s); Mass Spectrum: $M+H^+$ 474.

EXAMPLE 37

Preparation of 4-[3-(1-methylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide



195

37A. GC17. 4-[3-(1-methylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbonitrile

4-(3-Bromophenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbonitrile (300 mg, 0.783 mmol (prepared by a method similar to that described for 4-(3-chlorophenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbonitrile in Preparation G1 above), 1-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (212 mg, 1.018 mmol) and tri-potassium orthophosphate (600 mg, 2.82 mmol) were suspended in a mixture of MeOH / EtOH / toluene / water (1:1:1:1, 8 ml) and bubbled with nitrogen for 5 minutes. Bis(tri-t-butylphosphine)-palladium(0) (24 mg, 0.047 mmol) was added and the mixture heated to 95 °C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature then diluted with water (100 ml) and extracted with EtOAc (100 ml) then the organic layer was dried over MgSO4 and the solvents evaporated. The crude product was pre-absorbed onto silica and purified by flash silica chromatography eluting with a gradient of 0 – 5% MeOH in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to give 4-[3-(1-methylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbonitrile (123 mg, 41 %) as a white solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.09 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.61 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 13.00 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 385.

37B. 4-[3-(1-methylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide

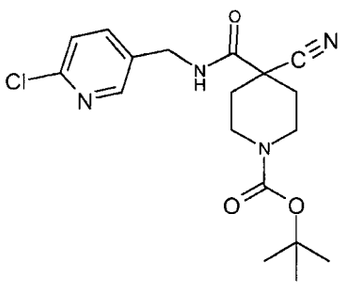
4-[3-(1-Methylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carbonitrile (117 mg, 0.304 mmol) was added to dioxane (15 ml) and heated to 80 °C. Water (5 ml) and 2M aqueous sodium hydroxide (900 µl) were added and the mixture heated to 100 °C for 20 hours. Further 2M aq sodium hydroxide (3ml) was added and the mixture was left to stir at 100 °C for a further 72 hrs. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvents evaporated. The residues were suspended in water (10 ml), 2M aq sodium hydroxide (10 ml) was added and the insoluble material removed by filtration. The filtrate was acidified to pH 6 with 2M aq HCl and the resulting white precipitate was collected by filtration and dried to give the crude product, which was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-[3-(1-

methylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide (45 mg, 37 %) as a white solid; NMR Spectrum: 1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.81 (2H, m), 2.55 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.00 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.16 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, s), 12.91 (1H, s); Mass Spectrum: $M+H^+$ 403.

EXAMPLE 38

4-(aminomethyl)-N-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

38A. tert-Butyl 4-((6-chloropyridin-3-yl)methylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate



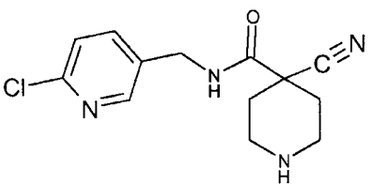
HATU (1.255 g, 3.30 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (0.763 g, 3 mmol), (6-chloropyridin-3-yl)methanamine (0.428 g, 3.00 mmol) and DIPEA (1.572 mL, 9.00 mmol) in DMA (20 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60°C for 4 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM (150 mL), and washed sequentially with citric acid (50 mL), water (50 mL), and saturated NaHCO3 (100 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product thus obtained was concentrated, then purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to afford tert-butyl 4-((6-chloropyridin-3-yl)methylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (0.451 g, 39.7 %) as a colourless gum which solidified on drying under high vacuum. Additionally, the deprotected amine, N-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxamide (0.240 g, 28.7 %), was also recovered.

197

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (9H, s), 1.81 - 1.89 (2H, m), 2.05 (2H, d), 2.90 - 3.00 (2H, m), 3.98 (2H, d), 4.34 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.72 - 7.74 (1H, m), 8.32 (1H, d), 8.94 (1H, t).

MS m/e MH^+ 277.

38B. N-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxamide

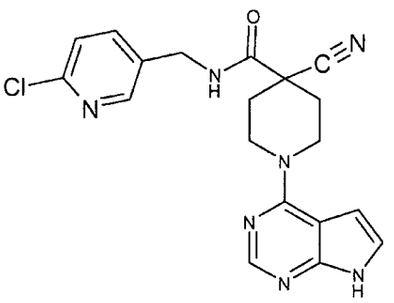


The title compound was isolated from the preparation of the Boc derivative of Example 38A. Deprotection of the Boc derivative can also be effected by reaction with hydrochloric acid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.76 - 1.83 (2H, m), 1.93 (2H, d), 2.61 - 2.74 (2H, m), 2.91 - 2.98 (2H, m), 4.34 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.31 (1H, d), 8.87 (1H, t).

MS m/e MH^+ 279.

38C. N-((6-Chloropyridin-3-yl)methyl)-4-cyano-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



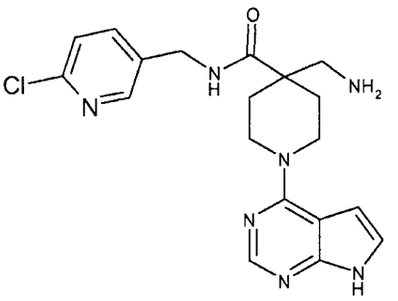
N-ethyldiisopropylamine (0.384 mL, 2.15 mmol) was added to N-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxamide (240 mg, 0.86 mmol) and 6-chloro-7-deazapurine (132 mg, 0.86 mmol) in DMA (20 mL) at 25°C. The resulting solution was stirred at 90 °C for 3 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column

198

using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness, to give N-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)-4-cyano-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (66.0 %). The product was used crude in the next step without further purification.

MS m/e MH^+ 396.

38D. 4-(aminomethyl)-N-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



N-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)-4-cyano-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (340 mg, 0.86 mmol), Raney nickel (200 mg, 2.33 mmol) and 2.0 N sodium hydroxide (3 mL, 6.00 mmol) were added to ethanol (30 mL). 7N ammonia/ethanol (10 mL) was added. This was placed under a balloon of hydrogen and stirred for 4 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the solvent evaporated to dryness. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% ammonia/MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (64.0 mg, 18.61 %) as a colourless gum.
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 - 1.52 (2H, m), 2.06 - 2.10 (2H, m), 2.68 (2H, s), 3.41 (2H, t), 4.23 - 4.29 (2H, m), 4.35 (2H, d), 6.55 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.60 (1H, t), 11.62 (1H, s).
MS m/e MH^+ 400.

EXAMPLES 39 TO 45

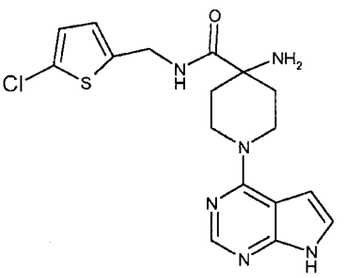
By using the HATU amide coupling procedure described in Method L above and the procedures described in Example 38, but with the appropriate heteroarylmethyl amine in

199

place of (6-chloropyridin-3-yl)methanamine, the compounds of Examples 39 to 45 were prepared.

EXAMPLE 39

4-Amino-N-[(5-chlorothiophen-2-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

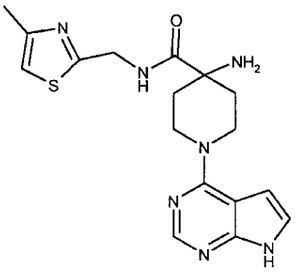


1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (2H, d), 1.93 - 2.00 (2H, m), 2.10 (2H, s), 3.51 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.41 (4H, m), 6.58 - 6.59 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.15 - 7.17 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.66 (1H, s), 11.63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 391.

EXAMPLE 40

4-Amino-N-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



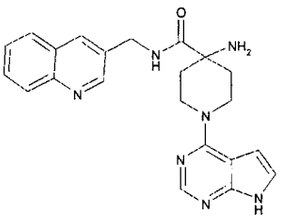
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48 (2H, d), 1.96 - 2.03 (2H, m), 2.32 (3H, d), 3.55 - 3.62 (2H, m), 4.38 - 4.41 (2H, m), 4.50 (2H, s), 6.58 - 6.60 (1H, m), 7.10 (1H, d), 7.15 - 7.17 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.86 (1H, s), 11.63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 372.

EXAMPLE 41

200

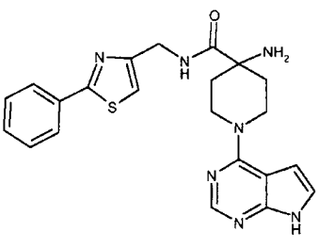
4-Amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(quinolin-3-ylmethyl)piperidine-4-carboxamide



1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (2H, d), 1.97 - 2.04 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.53 - 3.60 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 4.50 (2H, d), 6.58 - 6.59 (1H, m), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.58 - 7.62 (1H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m), 7.94 - 7.96 (1H, m), 8.00 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.72 (1H, s), 8.84 (1H, d), 11.63 (1H, s).
MS m/c MH^+ 402.

EXAMPLE 42

4-Amino-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

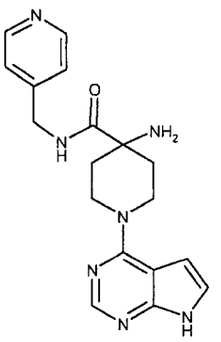


1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 (2H, d), 1.98 - 2.06 (2H, m), 2.21 (2H, s), 3.54 - 3.61 (2H, m), 4.40 (1H, d), 4.44 (3H, d), 6.58 - 6.60 (1H, m), 7.15 - 7.17 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.92 - 7.93 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.62 (1H, s), 11.63 (1H, s).
MS m/e MH^+ 434.

EXAMPLE 43

4-Amino-N-(pyridin-4-ylmethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

201

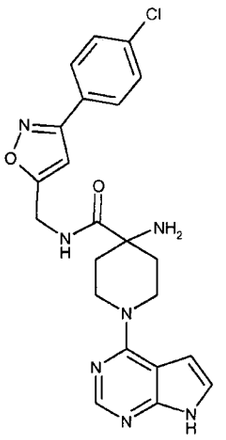


1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 (2H, d), 1.96 - 2.03 (2H, m), 2.19 (2H, s), 3.53 - 3.60 (2H, m), 4.31 (2H, d), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.58 - 6.60 (1H, m), 7.15 - 7.17 (1H, m), 7.22 - 7.24 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.47 - 8.49 (2H, m), 8.62 - 8.68 (1H, m)11.63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 352.

EXAMPLE 44

4-amino-N-[[3-(4-chlorophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



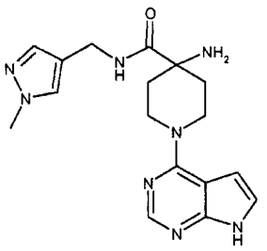
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 (2H, d), 1.95 - 2.03 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.54 - 3.61 (2H, m), 4.39 - 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, s), 6.58 - 6.60 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.15 - 7.17 (1H, m), 7.57 - 7.59 (2H, m), 7.87 - 7.90 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.71 (1H, s), 11.63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 452.

EXAMPLE 45

202

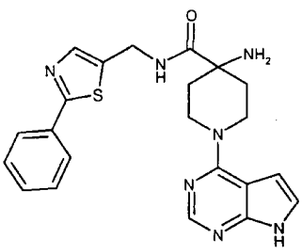
4-amino-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (2H, d), 1.93 - 2.00 (2H, m), 2.09 (2H, s), 3.49 - 3.56 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.09 (2H, d), 4.38 - 4.42 (2H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.24 (1H, s), 11.62 (1H, s).
MS m/e MH^+ 355.51.

EXAMPLE 46

4-Amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (2-phenyl-thiazol-5-ylmethyl)-amide



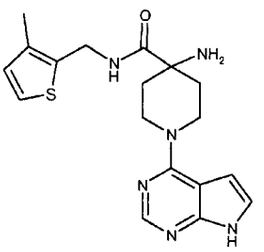
4-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (200 mg, 0.55 mmol) was dissolved in DMA (10 mL) and to the resulting solution were added HATU (228 mg, 0.60 mmol), *C*-(2-phenyl-thiazol-5-yl)-methylamine (114 mg, 0.60 mmol) and DIPEA (0.30 mL, 1.65 mmol). The reaction mixture was stirred overnight before being evaporated to dryness. The resulting gum was redissolved in acetonitrile (5 mL) and treated with 6.0 N HCl in propan-2-ol (5 mL) and heated at 60oC for 2 hours. The reaction was quenched with 2.0 N NaOH (30 mL), extracted with DCM (3 x 30 mL), dried (MgSO4) and solvent removed *in vacuo* to yield a semi solid. The solid was triturated with hot acetonitrile to afford 4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (2-phenyl-thiazol-5-ylmethyl)-amide (28 mg, 12%) as an off white solid

203

which was filtered and dried. LC-MS *m/z* 432/434. 1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.54 - 1.51 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.55-2.85 (vbrs, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 4.45 - 4.41 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

EXAMPLE 47

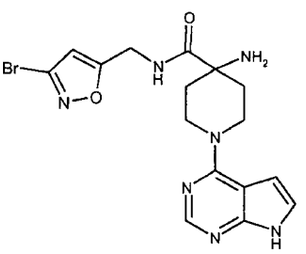
4-Amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amide



Following the method described in Example 46, but using *C*-(3-methyl-thiophen-2-yl)-methylamine in place of *C*-(2-phenyl-thiazol-5-yl)-methylamine, gave the title compound 4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amide (65 mg, 32%). LC-MS *m/z* 369/371. 1H NMR (400.132 MHz, CDCl3) δ 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.66 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 3.61 – 3,67 (m, 2H), 4.61 - 4.46 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).

EXAMPLE 48

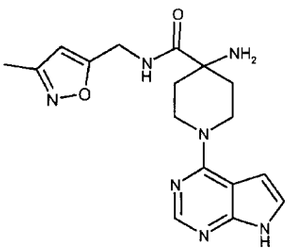
4-Amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-bromo-isoxazol-5-ylmethyl)-amide



Following the method described in Example 46, but using *C*-(3-bromo-isoxazol-5-yl)-methylamine in place of *C*-(2-phenyl-thiazol-5-yl)-methylamine, gave the title compound 4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-bromo-isoxazol-5-ylmethyl)-amide (60 mg, 26%). LC-MS *m/z* 419/421. 1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.49 - 1.46 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 2.21 (brs, 2H), 3.59 - 3.53 (t, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 4H), 6.59 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.70 (vbrs, 1H), 11.62 (s, 1H).

EXAMPLE 49

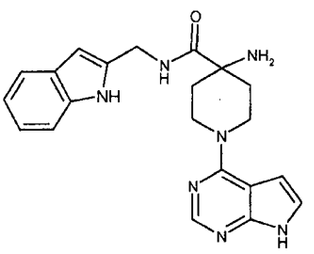
4-Amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-amide



Following the method described in Example 46, but using *C*-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-methylamine in place of *C*-(2-phenyl-thiazol-5-yl)-methylamine, gave the title compound (155 mg, 44%). LC-MS *m/z* 354/356. 1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.96 (ddd, 2H), 2.15 (brs, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 6.59 - 6.58 (m, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).

EXAMPLE 50

4-Amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (1*H*-indol-2-ylmethyl)-amide

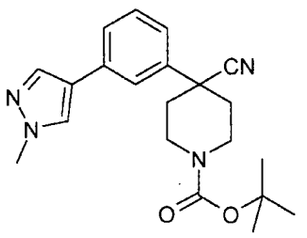


Following the method described in Example 46, but using *C*-(1*H*-indol-2-yl)-methylamine in place of *C*-(2-phenyl-thiazol-5-yl)-methylamine, gave the title compound (56 mg, 14%). LC-MS *m/z* 388/390. 1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.43 - 1.40 (m, 2H), 2.02 (ddd, 2H), 2.17 (brs, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 4.44 - 4.41 (m, 4H), 6.58 - 6.58 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 10.89 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).

EXAMPLE 51

(4-(3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine

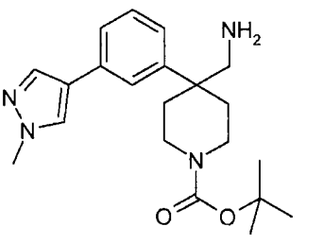
51A. tert-Butyl 4-cyano-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



tert-butyl 4-(3-bromophenyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (1.000 g, 2.74 mmol), 1,1' bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (0.099 g, 0.14 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H pyrazole (0.854 g, 4.11 mmol) and Potassium phosphate, tribasic (2.325 g, 10.95 mmol) were dissolved in Dioxane (40 mL) and heated at 75 °C overnight. The reaction was evaporated to dryness, quenched with water (50 mL), extracted with diethyl ether (3 x 75 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford black solid. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-cyano-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (0.750 g, 74.8 %) as a white solid; m/z (ESI+) (M+H)+ = 367; HPLC tR = 2.34 min; 1H NMR (400.132 MHz, CDCl3) δ 1.51 (9H, s), 2.04 - 1.98 (2H, m), 2.15 - 2.12 (2H, m), 3.31 - 3.17 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.44 - 4.24 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.80 (1H, s).

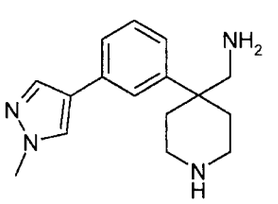
266

51B. tert-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



The product of Example 51A was subjected to hydrogenation over a platinum oxide catalyst and the resulting reaction mixture was filtered and the solvent evaporated to dryness to afford an orange gum. The reaction mixture was then quenched with 2M NaOH (15 mL), extracted with diethyl ether (3 x 100 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford yellow gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (0.640 g, 84 %) as a yellow gum; m/z (ESI+) (M+H)+ = 371; HPLC tR = 1.84 min; 1H NMR (400.132 MHz, CDCl3) δ 1.02 (2H, s), 1.44 (9H, s), 1.76 - 1.69 (2H, m), 2.21 - 2.18 (2H, m), 4.01 (2H, s), 3.14 - 3.07 (2H, m), 3.73 (2H, d), 3.94 (3H, s), 7.17 - 7.15 (1H, m), 7.38 - 7.34 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.73 (1H, s).

51C. (4-(3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine dihydrochloride

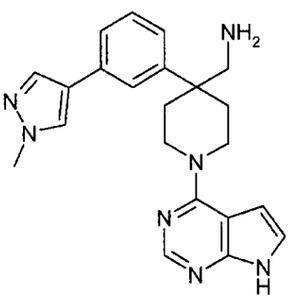


tert-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate (0.640 g, 1.73 mmol) was dissolved in acetonitrile (15 mL). Hydrochloric acid (10 mL, 60.00 mmol) was added to the resulting solution and the reaction mixture was stirred for 1 hour. The precipitate was collected by filtration, washed with MeCN (20 mL)

207

and air dried to afford (4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine dihydrochloride (0.490 g, 83 %) as a white solid, which was used without further purification; m/z (ESI+) (M+H)+ = 271; HPLC tR = 2.50 min.

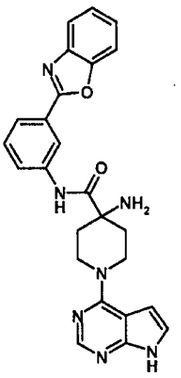
51D. (4-(3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine



(4-(3-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine dihydrochloride (0.200 g, 0.58 mmol), 6-chloro-7-deazapurine (0.098 g, 0.64 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.403 mL, 2.33 mmol) were dissolved in DMF (25 mL) and heated at 80 °C overnight. The reaction mixture was evaporated to dryness and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH to afford a yellow foam.The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% AcOH) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine (0.042 g, 18.61 %) as a white foam; m/z (ESI+) (M+H)+ = 388; HPLC tR = 1.53 min; 1H NMR (400.132 MHz, CDCl3) δ 2.00 - 1.93 (2H, m), 2.43 - 2.39 (2H, m), 2.90 (2H, s), 3.66 - 3.60 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.39 - 4.35 (2H, m), 6.54 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.28 - 7.26 (1H, m), 7.43 - 7.36 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.33 (1H, s).

EXAMPLE 52

4-Amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide

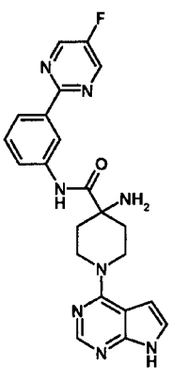


Intermediate 2B and 6-chloro-7-deaza purine were coupled as described in Example 2E. Purification was carried out using a silica Biotage column eluting with 0-15% MeOH/ DCM.

1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.61 (1H, t), 8.18 (1H, s), 8.04-8.00 (1H, m), 7.87-7.83 (1H, m), 7.78-7.74 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.57 (1H, t), 7.47-7.41 (2H, m), 7.16 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.64-4.56 (2H, m), 3.73 (2H, t), 2.39-2.32 (2H, m), 1.73 (2H, d). M/z : 454

EXAMPLE 53

4-Amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-amide

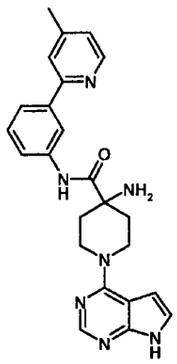


The product of preparation Q was reacted according to Examples 2A, 2B and 2E but replacing 6-chloro-7,9-dihydro-purin-8-one with 6-chloro-7-deaza purine.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.68 (1H, s), 8.98 (2H, s), 8.70 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.17 (1H, t), 6.62 (1H, s), 4.45 (2H, d), 3.60 (2H, t), 2.03-2.12 (2H, m), 1.57 (2H, d). M/z : 433

EXAMPLE 54

4-Amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-amide

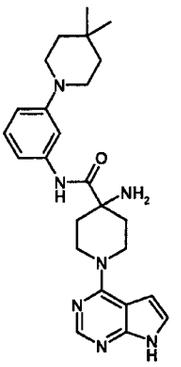


Intermediate 3A and 6-chloro-7-deaza purine were coupled as described in Example 2E. Purification using silica Biotage column eluting with 0-8% MeOH/ DCM was required

1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.50-8.42 (1H, m), 8.21-8.14 (2H, m), 7.76-7.64 (3H, m), 7.47 (1H, t), 7.23 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.66-4.54 (2H, m), 3.77-3.63 (2H, m), 2.51-2.42 (3H, m), 2.42-2.28 (2H, m), 1.72 (2H, d). M/z : 428

EXAMPLE 55

4-Amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide

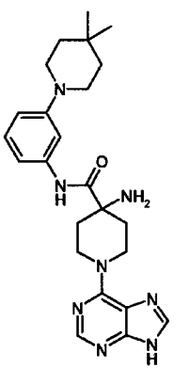


The product of preparation R was reacted according to Example 2E but replacing 6-chloro-7,9-dihydro-purin-8-one with 6-chloro-7-deaza purine.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.67 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.14-7.00 (2H, m), 6.62 (2H, d), 4.47 (2H, d), 4.09 (1H, q), 3.56 (2H, t), 3.18 (2H, d), 3.12 (4H, t), 2.17-1.96 (2H, m), 1.53 (2H, d), 1.42 (4H, t), 0.95 (6H, s). M/z : 448

EXAMPLE 56

4-Amino-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide

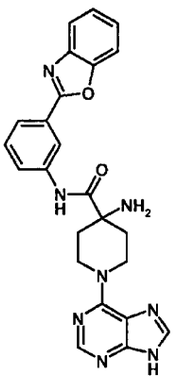


The product of preparation R was reacted according to Example 2E but replacing 6-chloro-7,9-dihydro-purin-8-one with 6-chloropurine.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.21 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.15-7.01 (2H, m), 6.64 (1H, d), 5.30-4.97 (2H, br s), 4.09 (1H, q), 3.60 (2H, br s), 3.18 (2H, d), 3.12 (4H, t), 2.10-1.95 (2H, m), 1.53 (2H, d), 1.42 (4H, t), 0.95 (6H, s). M/z : 449

EXAMPLE 57

4-Amino-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide

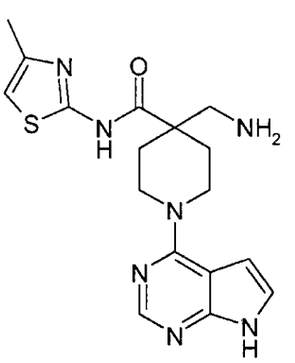


Intermediate 2B and 6-chloropurine were coupled as described in Example 2E. Purification was carried out using a silica Biotage column eluting with DMAW90.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 13.06-12.97 (1H, m), 8.71 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.95-7.84 (2H, m), 7.84-7.76 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.49-7.39 (2H, m), 3.68 (2H, s), 2.14-2.01 (2H, m), 1.91 (2H, s), 1.61 (2H, d). M/z : 455

EXAMPLE 58

4-(Aminomethyl)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (111 mg, 0.29 mmol) was added in one portion to 4-((*tert*-butoxycarbonyl-amino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (100 mg,

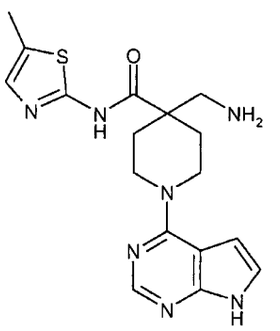
0.27 mmol), 4-methylthiazol-2-amine (30.4 mg, 0.27 mmol) and di-isopropylethylamine (140 µl, 0.80 mmol) in DMA (666 µl) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60 °C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL), and washed sequentially with water (2 x 100 mL) and saturated brine (75 mL). The organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to afford crude product. This was then dissolved in DCM (666 µl) and trifluoroacetic acid (152 mg, 1.33 mmol) added and the reaction stirred at room temperature for 6 hours. The solvent was removed under reduced pressure to give crude product. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% TFA) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness and the gum obtained dissolved in dichloromethane (5 ml) and basified with sodium bicarbonate (5 ml). The organic phase was collected, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to afford 4-(aminomethyl)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (7.00 mg, 7.0 %) as a gum.

1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.54 - 1.59 (2H, m), 2.11 - 2.17 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.17 (2H, d), 3.64 - 3.69 (2H, m), 4.15 - 4.19 (2H, m), 6.58 - 6.59 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.17 (1H, t), 8.13 (1H, s), 11.69 (1H, s)

MS m/e MH^+ 372

EXAMPLE 59

4-(aminomethyl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (334 mg, 0.88 mmol) was added in one portion to 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-

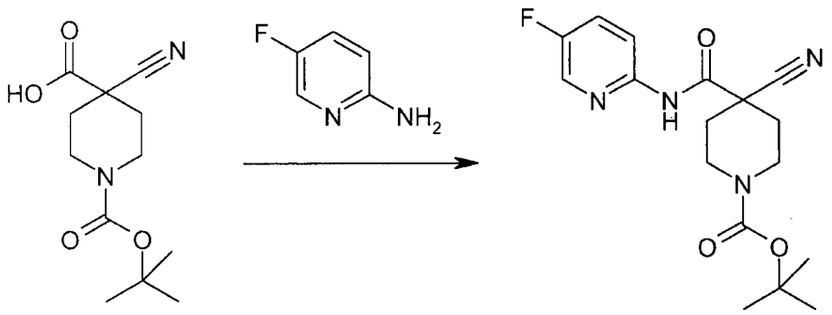
carboxylic acid (300mg, 0.80 mmol) and DIPEA (0.419 ml, 2.40 mmol) in DMA (5ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. 5-methylthiazol-2-amine (91 mg, 0.80 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 50 °C for 24 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl (4-(5-methylthiazol-2-ylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate. This material was then dissolved in DCM (5.00 ml) and trifluoroacetic acid (0.616 ml, 7.99 mmol) added. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5μ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (117 mg, 39.4 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.53 - 1.60 (2H, m), 2.08 - 2.14 (2H, m), 2.33 (3H, d), 2.87 (2H, s), 3.65 - 3.71 (2H, m), 4.12 - 4.18 (2H, m), 5.95 (2H, s), 6.58 - 6.59 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.16 - 7.18 (1H, m), 8.13 (1H, s), 11.68 (1H, s)
MS m/e MH^+ 372

EXAMPLE 60

4-(aminomethyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

60A. tert-butyl 4-cyano-4-(5-fluoropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

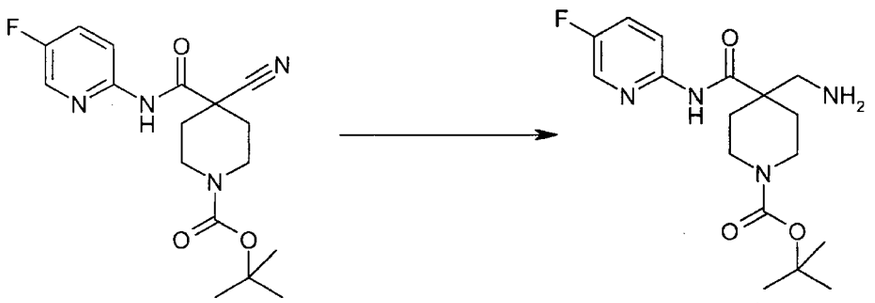


HATU (1121 mg, 2.95 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (Example 26A) (500mg, 1.97 mmol) and DIPEA (1.030 ml, 5.90 mmol) in DMA (5ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 10 minutes then 2-Amino-5-fluoropyridine (265 mg, 2.36 mmol) added. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 6 hours then at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (2 x 50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 10 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford and triturated with diethyl ether to afford tert-butyl 4-cyano-4-(5-fluoropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (611 mg, 89 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 (9H, s), 1.97 - 2.05 (2H, m), 2.21 - 2.24 (2H, m), 2.97 (2H, s), 4.01 - 4.05 (2H, m), 7.78 - 7.83 (1H, m), 8.00 - 8.03 (1H, m), 8.41 (1H, d), 10.98 (1H, s)

MS m/e M-H 347

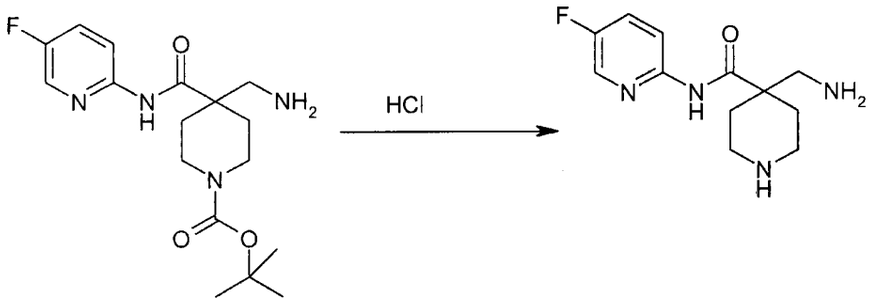
60B. *tert*-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-fluoropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



Platinum(iv) oxide (39.8 mg, 0.18 mmol) and *tert*-butyl 4-cyano-4-(5-fluoropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (611mg, 1.75 mmol) in acetic Acid (10ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and 25 °C for 1 day. The reaction mixture was filtered through Celite and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford *tert*-butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-fluoropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (600 mg, 97 %) as a colourless gum.

MS m/e MH^+ 353

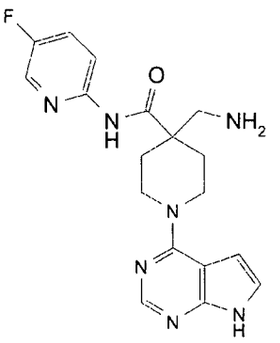
60C. 4-(Aminomethyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide



Hydrogen chloride 4M in dioxane (2.128 ml, 8.51 mmol) was added to *tert*-butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-fluoropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (600mg, 1.70 mmol) in dioxane (5ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (330 mg, 77 %) as a colourless gum.

MS m/e M-H 251

60D. 4-(Aminomethyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



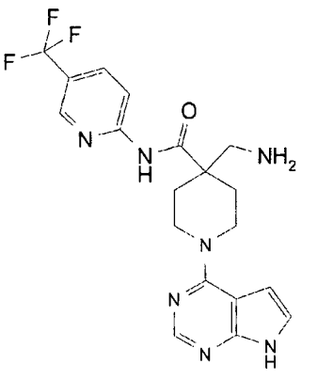
N-Ethyldiisopropylamine (0.684 ml, 3.92 mmol) was added to 4-(aminomethyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (330mg, 1.31 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (241 mg, 1.57 mmol) in DMA (5ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 18 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and product containing fractions were evaporated to dryness. The impure product was dissolved in DMF (2ml) and a solid precipitated out which was collected by filtration, washed with methanol and vacuum oven dried at 40 °C overnight to give 4-(aminomethyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (65.0 mg, 13.4 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.51 - 1.58 (2H, m), 2.08 - 2.12 (2H, m), 2.87 (2H, s), 3.78 - 3.80 (2H, m), 4.09 - 4.11 (2H, m), 6.58 - 6.59 (1H, m), 7.16 - 7.18 (1H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m), 8.12 - 8.15 (2H, m), 8.29 (1H, d), 11.67 (1H, s)

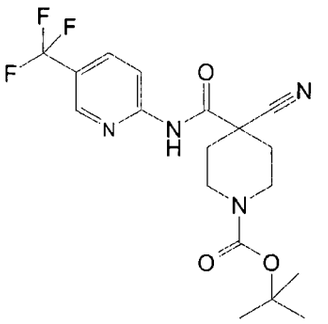
MS m/e MH^+ 370

EXAMPLE 61

4-(Aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide



61A. *tert*-Butyl 4-cyano-4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

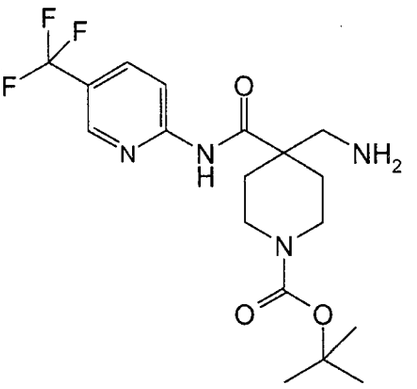


HATU (1121 mg, 2.95 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (Example 26A) (500mg, 1.97 mmol) and DIPEA (1.030 ml, 5.90 mmol) in DMA (5ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 10 minutes then 2-amino-5-(trifluoromethyl)pyridine (383 mg, 2.36 mmol) added. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 6 hours then at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (2 x 50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 40% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford and triturated with diethyl ether to afford tert-butyl 4-cyano-4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (554 mg, 70.7 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 (9H, s), 2.00 - 2.07 (2H, m), 2.25 (2H, d), 2.97 (2H, s), 4.04 (2H, d), 8.19 - 8.27 (2H, m), 8.80 (1H, t), 11.38 (1H, s)

MS m/e M-H 397

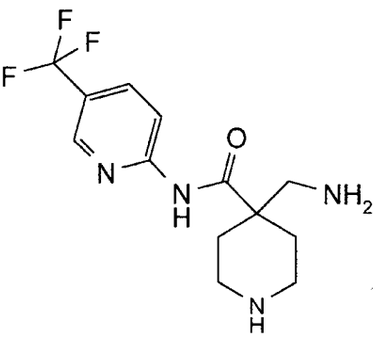
61B. *tert*-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



Platinum(IV) oxide (31.6 mg, 0.14 mmol) and tert-butyl 4-cyano-4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (554mg, 1.39 mmol) in acetic acid (20ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and 25 °C for 1 day. The reaction mixture was filtered through celite and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (450 mg, 80 %) as a colourless gum.

MS m/e M-H 401

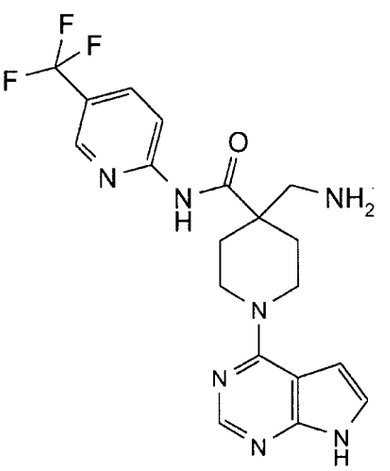
61C. 4-(Aminomethyl)-N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide



Hydrogen chloride 4M in dioxane (1.367 ml, 5.47 mmol) was added to *tert*-butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (440mg, 1.09 mmol) in dioxane (5ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (359 mg, 109 %) as a colourless gum.

MS m/e MH^+ 303

61D. 4-(Aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide



N-Ethyldiisopropylamine (0.621 ml, 3.56 mmol) was added to 4-(aminomethyl)-N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (359mg, 1.19 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (219 mg, 1.43 mmol) in DMA (5ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 18 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and product containing fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XTerra C18 column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% TFA) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were stirred with MP-carbonate then evaporated to dryness. The crude product was purified by ion

exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness, triturated with methanol, filtered and washed with diethyl ether to afford 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (109 mg, 21.9 %) as a white solid.

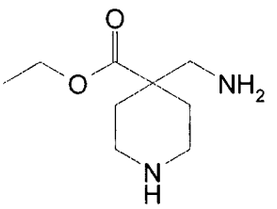
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.54 - 1.60 (2H, m), 2.08 - 2.14 (2H, m), 2.90 (2H, s), 3.76 - 3.83 (2H, m), 4.08 - 4.14 (2H, m), 6.59 (1H, d), 7.17 - 7.18 (1H, m), 8.13 - 8.18 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.67 - 8.68 (1H, m), 11.68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 420

EXAMPLE 62

4-(Aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-6-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

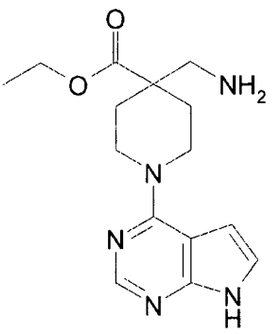
62A. Ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxylate



Hydrogen chloride 4M in dioxane (33.2 ml, 132.7 mmol) was added to 1-*tert*-butyl 4-ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (Example 21C) (7.6 g, 26.5 mmol) in dioxane (35ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxylate (3.34 g, 67.6 %) as a yellow liquid.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.23 - 1.30 (3H, m), 1.26 - 1.37 (2H, m), 2.12 (2H, d), 2.65 - 2.72 (2H, m), 2.77 (2H, s), 2.94 - 2.99 (2H, m), 4.21 (2H, q).

62B. Ethyl 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate

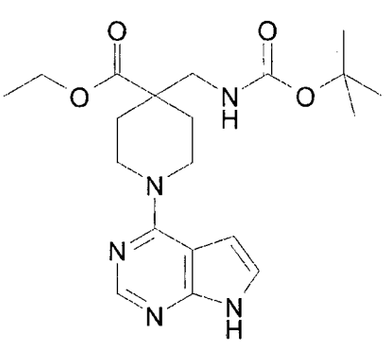


N-Ethyldiisopropylamine (3.70 ml, 21.26 mmol) was added to ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxylate (Example 62A) (3.3g, 17.7 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (2.72 g, 17.72 mmol) in DMA (35ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 18 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (5.08 g, 95 %) as a beige solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t), 1.44 - 1.51 (2H, m), 2.04 - 2.07 (2H, m), 2.67 (2H, d), 3.23 - 3.30 (2H, m), 4.15 (2H, q), 4.39 - 4.44 (2H, m), 6.59 (1H, t), 7.16 - 7.17 (1H, m), 8.12 (1H, s), 11.67 (1H, s)

MS m/e MH^+ 304.

62C. Ethyl 4-((*tert*-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate



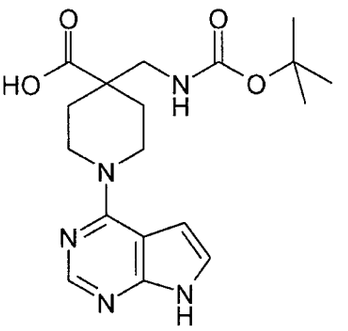
Di-*tert*-butyl dicarbonate (470 mg, 2.15 mmol) was added to ethyl 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (Example 62B) (653mg, 2.15

mmol) and triethylamine (0.300 ml, 2.15 mmol) in DCM (10ml). The resulting suspension was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (50 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-((*tert*-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (468 mg, 53.9 %) as a colourless oil which solidified on standing.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.22 (3H, t), 1.36 - 1.38 (9H, m), 1.42 - 1.49 (2H, m), 2.05 (2H, d), 3.13 (2H, d), 3.20 (2H, t), 4.09 - 4.14 (2H, m), 4.45 (2H, d), 6.58 (1H, d), 6.94 (1H, t), 7.16 (1H, d), 8.13 (1H, d), 11.65 (1H, s).

MS m/e MH^+ 404.

62D 4-((*tert*-Butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid



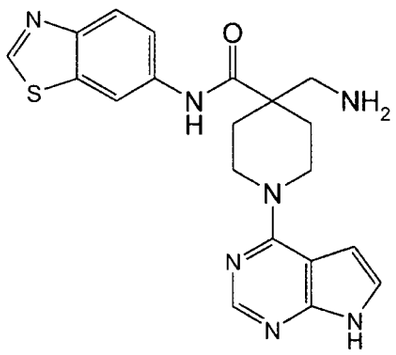
Lithium hydroxide monohydrate (0.556 g, 13.26 mmol) was added to ethyl 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (Example 62C) (1.07g, 2.65 mmol) in water (6.25 ml), THF (25 ml) and ethanol (25.00 ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 1 day. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (20 mL).The aqueous was adjusted to pH5 with 1M citric acid solution then extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic extracts were washed with saturated brine (25 mL) then dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford desired product 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-

(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (0.628 g, 63.1 %) as a white foam.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.36 (9H, s), 1.44 - 1.51 (2H, m), 1.99 - 2.04 (2H, m), 3.14 (2H, d), 3.25 (2H, s), 4.43 - 4.46 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.84 (1H, t), 7.21 (1H, s), 8.16 (1H, s), 11.82 (1H, s)

MS m/e MH^+ 376.

62E. 4-(Aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-6-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (223 mg, 0.59 mmol) was added in one portion to 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (200 mg, 0.53 mmol) and DIPEA (0.279 ml, 1.60 mmol) in DMA (5ml) and the reaction stirred at room temperature for 10 minutes. Benzo[d]thiazol-6-amine (80 mg, 0.53 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 50 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25 mL), and washed sequentially with 2M NaOH (20 mL), water (20 mL), and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude tert-butyl (4-(benzo[d]thiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate. The crude product was dissolved in DCM (5.00 ml) and trifluoroacetic acid (0.410 ml, 5.33 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours then was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by preparative HPLC

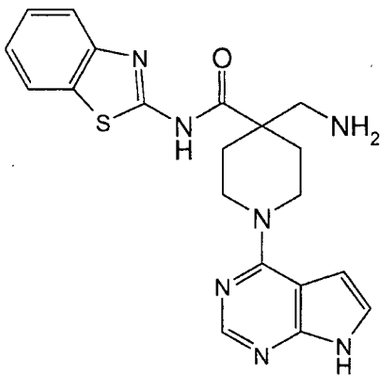
(Waters XTerra C18 column, 5μ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-6-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (61.0 mg, 28.1 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.55 - 1.62 (2H, m), 2.20 (2H, s), 2.87 (2H, s), 3.64 - 3.70 (2H, m), 4.22 - 4.26 (2H, m), 6.59 - 6.60 (1H, m), 7.16 - 7.17 (1H, m), 7.61 - 7.64 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.54 (1H, d), 9.25 (1H, s), 11.63 (1H, s)

MS m/e MH^+ 408

EXAMPLE 63

4-(Aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (223 mg, 0.59 mmol) was added in one portion to 4-((*tert*-butoxycarbonyl-amino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (Example 62D) (200mg, 0.53 mmol) and DIPEA (0.279 ml, 1.60 mmol) in DMA (5ml) and the reaction stirred at room temperature for 10 minutes. Benzo[d]thiazol-2-amine (80 mg, 0.53 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 50 °C for 24 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl (4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate. This material was then dissolved in DCM (5.00 ml) and trifluoroacetic acid (0.410 ml, 5.33 mmol) added. The

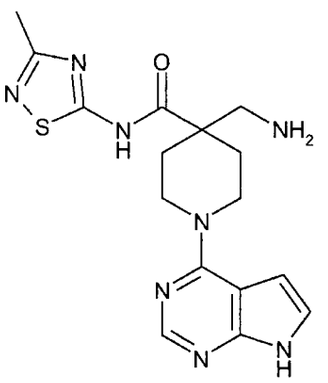
reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (54.0 mg, 24.8 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.56 - 1.63 (2H, m), 2.14 - 2.19 (2H, m), 2.95 (2H, s), 3.73 - 3.78 (2H, m), 4.13 - 4.17 (2H, m), 6.59 - 6.61 (1H, m), 7.17 - 7.18 (1H, m), 7.22 - 7.26 (1H, m), 7.36 - 7.40 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.89 - 7.92 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 408

EXAMPLE 64

4-(Aminomethyl)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (223 mg, 0.59 mmol) was added in one portion to 4-((*tert*-butoxycarbonylamino)-methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (Example 62D) (200 mg, 0.53 mmol) and DIPEA (0.279 ml, 1.60 mmol) in DMA (4 ml) and the reaction stirred at room temperature for 10 minutes. 5-Amino-3-methyl-1,2,4-thiadiazole (61.3 mg, 0.53 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 50 °C for 24 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The

226

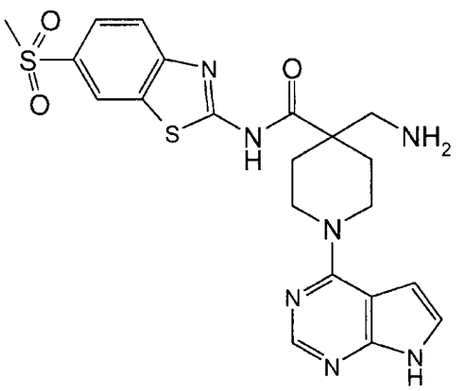
desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford *tert*-butyl (4-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate. This was then dissolved in DCM (4.00 ml) and trifluoroacetic acid (0.410 ml, 5.33 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by preparative HPLC (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness, triturated with diethyl ether to afford 4-(aminomethyl)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (20.0 mg, 10.1 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.54 - 1.61 (2H, m), 2.14 - 2.18 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.97 (2H, s), 3.69 - 3.74 (2H, m), 4.13 - 4.17 (2H, m), 6.58 (1H, d), 7.17 (1H, s), 8.13 (1H, s), 11.64 (1H, s)

MS m/e MH^+ 373

EXAMPLE 65

4-(Aminomethyl)-N-(6-(methylsulfonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



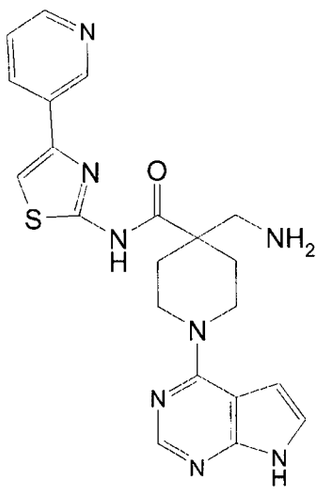
HATU (223 mg, 0.59 mmol) was added in one portion to 4-((*tert*-butoxycarbonyl-amino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (Example 62D) (200 mg, 0.53 mmol) and DIPEA (0.279 ml, 1.60 mmol) in DMA (5ml) and the reaction stirred at room temperature for 10 minutes. 6-(methylsulfonyl)benzo[d]thiazol-2-amine (122 mg, 0.53 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 50 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25 mL), and washed sequentially with water (20 mL), and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude tert-butyl (4-(6-(methylsulfonyl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate. The crude product was dissolved in DCM (5.00 ml) and trifluoroacetic acid (0.410 ml, 5.33 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by preparative HPLC (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(6-(methylsulfonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (48.0 mg, 18.6 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.58 - 1.62 (3H, m), 2.17 - 2.21 (2H, m), 2.45 (1H, s), 3.03 (2H, s), 3.20 (3H, s), 3.80 - 3.85 (2H, m), 4.11 - 4.15 (2H, m), 6.60 (1H, d), 7.16 - 7.18 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.77 - 7.80 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.64 (1H, s)

MS m/e MH^+ 486

EXAMPLE 66

4-(aminomethyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (223 mg, 0.59 mmol) was added in one portion to 4-((*tert*-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (Example 62D) (200 mg, 0.53 mmol) and DIPEA (0.279 ml, 1.60 mmol) in DMA (5ml) and the reaction stirred at room temperature for 10 minutes. 4-(Pyridin-3-yl)thiazol-2-amine (94 mg, 0.53 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 50°C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25 mL), and washed sequentially with 2M NaOH (20 mL), water (20 mL), and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude *tert*-butyl (4-(2-ethylphenylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate. The crude product was dissolved in DCM (5.00 ml) and trifluoroacetic acid (0.410 ml, 5.33 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M

NH3/MeOH and fractions were evaporated to afford crude product. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (6.00 mg, 2.6 %) as a white solid.

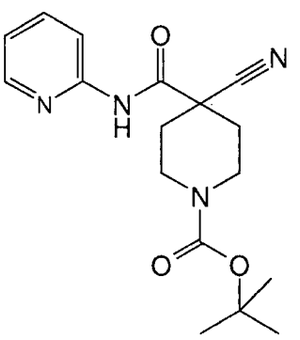
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.58 - 1.64 (2H, m), 2.17 - 2.21 (2H, m), 2.94 (2H, s), 3.69 - 3.74 (2H, m), 4.15 - 4.22 (2H, m), 6.59 - 6.60 (1H, m), 7.16 - 7.18 (1H, m), 7.43 - 7.47 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.22 - 8.25 (1H, m), 8.51 - 8.52 (1H, m), 9.12 (1H, d), 11.65 (1H, s)

MS m/e MH^+ 435

EXAMPLE 67

4-(Aminomethyl)-N-(pyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

67A. *tert*-Butyl 4-cyano-4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



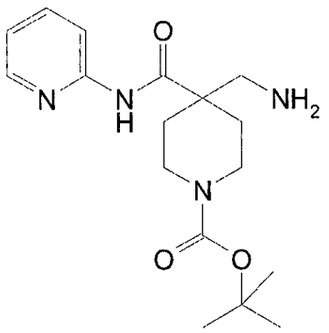
HATU (1121 mg, 2.95 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (Example 26A) (500mg, 1.97 mmol) and DIPEA (1.030 ml, 5.90 mmol) in DMA (5ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 10 minutes then 2-aminopyridine (222 mg, 2.36 mmol) added. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 6 hours then at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (2 x 50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated

to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 10 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to afford tert-butyl 4-cyano-4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (535 mg, 82 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 (9H, s), 1.98 - 2.05 (2H, m), 2.22 - 2.25 (2H, m), 2.97 (2H, s), 4.02 - 4.05 (2H, m), 7.18 - 7.21 (1H, m), 7.82 - 7.86 (1H, m), 7.97 - 8.00 (1H, m), 8.38 - 8.40 (1H, m), 10.85 (1H, s)

MS m/e M-H 329

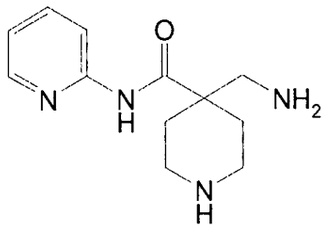
67B. Preparation of *tert*-butyl 4-(aminomethyl)-4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



Platinum(IV) oxide (36.8 mg, 0.16 mmol) and *tert*-butyl 4-cyano-4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (535mg, 1.62 mmol) in acetic acid (20ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and 25 °C for 1 day. The reaction mixture was filtered and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (500 mg, 92 %) as a colourless gum.

MS m/e MH^+ 335

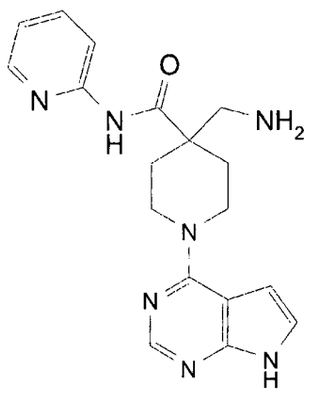
67C. Preparation of 4-(aminomethyl)-N-(pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide



Hydrogen chloride 4M in dioxane (1.869 ml, 7.48 mmol) was added to tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (500mg, 1.50 mmol) in dioxane (5ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (200 mg, 57.1 %) as a colourless gum.

MS m/c MH^+ 235

67D. Preparation of 4-(aminomethyl)-N-(pyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



N-Ethyldiisopropylamine (0.446 ml, 2.56 mmol) was added to 4-(aminomethyl)-N-(pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (200mg, 0.85 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (157 mg, 1.02 mmol) in DMA (5ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water (500 mL) and extracted with EtOAc (3 x 500 mL). The organic extracts were washed sequentially with water (500 mL) and saturated brine (200 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and

evaporated to afford crude product. The crude product was purified by preparative HPLC (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(pyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (17.0 mg, 5.7 %) as a white solid.

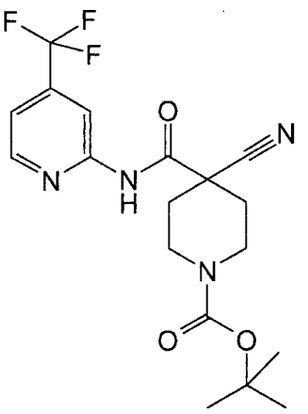
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.52 - 1.59 (2H, m), 2.10 - 2.14 (2H, m), 2.89 (2H, d), 3.75 - 3.82 (2H, m), 4.09 - 4.14 (2H, m), 6.59 (1H, d), 7.06 - 7.09 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.74 - 7.78 (1H, m), 8.09 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.28 - 8.30 (1H, m), 11.63 (1H, s)

MS m/c MH^+ 352

EXAMPLE 68

4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide

68A. *tert*-Butyl 4-cyano-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



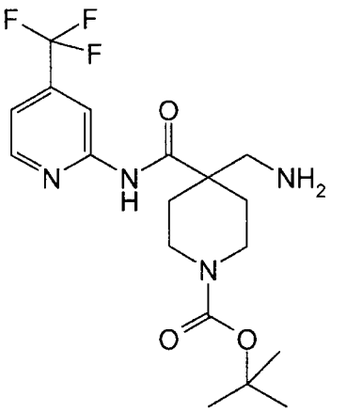
HATU (1121 mg, 2.95 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (Example 26A) (500mg, 1.97 mmol) and DIPEA (1.030 ml, 5.90 mmol) in DMA (5ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 10 minutes then 4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine (319 mg, 1.97 mmol) added. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 6 hours then at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (2

x 50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 40% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to afford tert-butyl 4-cyano-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (569 mg, 72.6 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 (9H, s), 1.99 - 2.08 (2H, m), 2.23 - 2.26 (2H, m), 2.98 (2H, s), 4.02 - 4.06 (2H, m), 7.58 - 7.59 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.68 - 8.69 (1H, m), 11.39 (1H, s)

MS m/c M-H 397

68B. *tert*-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

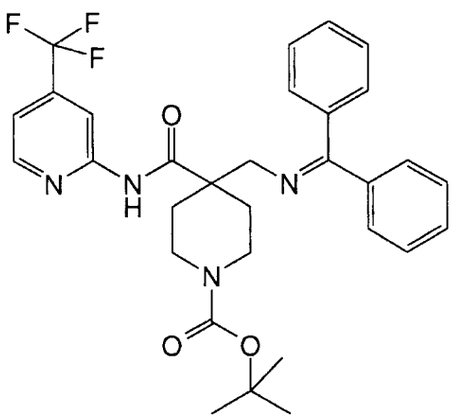


Platinum(IV) oxide (32.4 mg, 0.14 mmol) and *tert*-butyl 4-cyano-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (569mg, 1.43 mmol) in acetic acid (20 ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and 25 °C for 1 day. The reaction mixture was filtered through celite and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (464 mg, 81 %) as a colourless gum.

MS m/c M-H 401

734

68C. *tert*-Butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

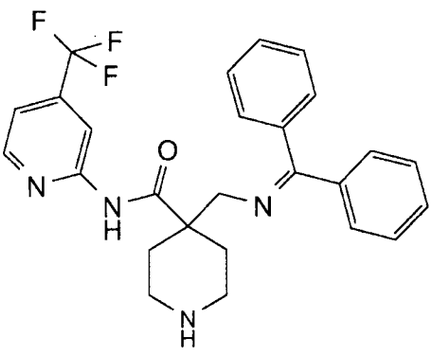


tert-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (464mg, 1.15 mmol), benzophenone imine (0.193 ml, 1.15 mmol) and p-toluenesulfonic acid (59.6 mg, 0.35 mmol) were added to DCM (10 ml) and stirred at 25 °C overnight. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO3 (25 ml), extracted with DCM (3 x 25 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford yellow gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution 10-40% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (367 mg, 56.2 %) colourless gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.43 (9H, s), 2.13 - 2.19 (2H, m), 3.41 - 3.50 (6H, m), 7.15 - 7.17 (2H, m), 7.22 - 7.24 (1H, m), 7.39 - 7.53 (6H, m), 7.79 - 7.82 (2H, m), 8.48 (1H, d), 8.55 (1H, d), 11.54 (1H, s)

MS m/e MH^+ 567

68D. 4-((Diphenylmethyleneamino)methyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide



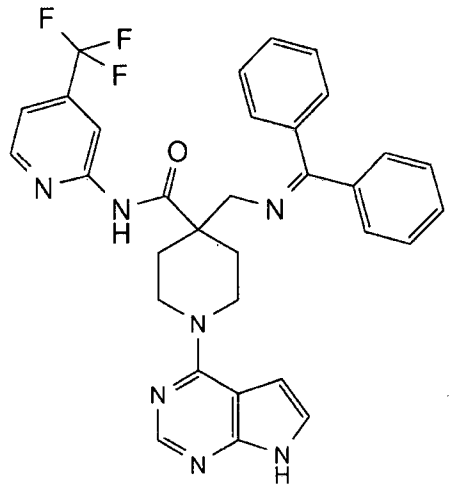
Hydrogen chloride 4M in dioxane (1.232 ml, 4.93 mmol) was added to tert-butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (349mg, 0.62 mmol) in dioxane (5ml). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (278 mg, 97 %) as a yellow gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 2.12 - 2.18 (2H, m), 2.73 - 2.79 (2H, m), 2.92 - 2.98 (2H, m), 3.52 (2H, s), 7.15 - 7.18 (2H, m), 7.20 - 7.22 (1H, m), 7.37 - 7.52 (7H, m), 7.78 - 7.81 (2H, m), 8.47 (1H, d), 8.57 (1H, s), 11.36 (1H, s)

MS m/e MH^+ 467

68E. 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide

236

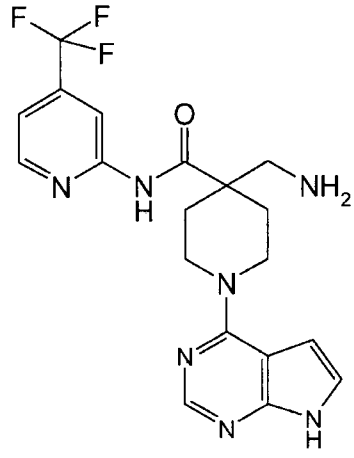


N-Ethyldiisopropylamine (0.311 ml, 1.79 mmol) was added to 4-((diphenylmethylene-amino)methyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (278mg, 0.60 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (110 mg, 0.72 mmol) in butan-1-ol (3ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 80 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (247 mg, 71.0 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.58 - 1.64 (2H, m), 2.30 - 2.34 (2H, m), 3.62 - 3.67 (4H, m), 4.08 (2H, m), 6.57 (1H, s), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.19 - 7.21 (2H, m), 7.37 - 7.41 (2H, m), 7.43 - 7.53 (5H, m), 7.55 - 7.57 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d), 11.09 (1H, s), 11.63 (1H, s)

MS m/c MH^+ 584

68F. 4-(Aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide



Hydrogen chloride 4M in dioxane (0.846 ml, 3.39 mmol) was added to 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (247mg, 0.42 mmol) in dioxane (5ml) and water (1 ml). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 24 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to afford 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (118 mg, 66.5 %) as a white solid.

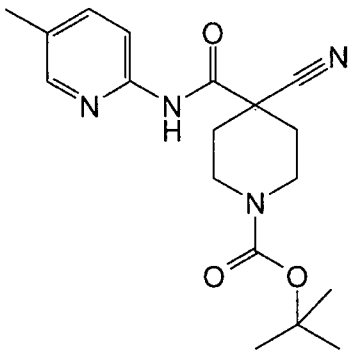
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.55 - 1.61 (2H, m), 2.10 - 2.16 (2H, m), 2.90 (2H, s), 3.76 - 3.83 (2H, m), 4.09 - 4.15 (2H, m), 6.58 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.44 - 7.45 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.58 (1H, d), 11.64 (1H, s);

MS m/e MH^+ 420.

EXAMPLE 69

4-(Aminomethyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

69A. tert-butyl 4-cyano-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

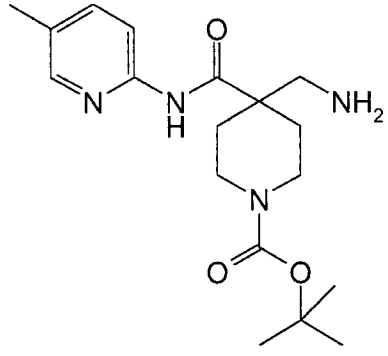


HATU (1121 mg, 2.95 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (500mg, 1.97 mmol) and DIPEA (1.030 ml, 5.90 mmol) in DMA (5ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 10 minutes then 5-methylpyridin-2-amine (213 mg, 1.97 mmol) added. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 6 hours then at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (2 x 50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 40% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to afford tert-butyl 4-cyano-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (508 mg, 75 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 - 1.47 (9H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.20 - 2.23 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.96 - 3.00 (2H, s), 4.02 (2H, t), 7.64 - 7.67 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.22 - 8.23 (1H, m), 10.75 (1H, s)

MS m/e M-H 343

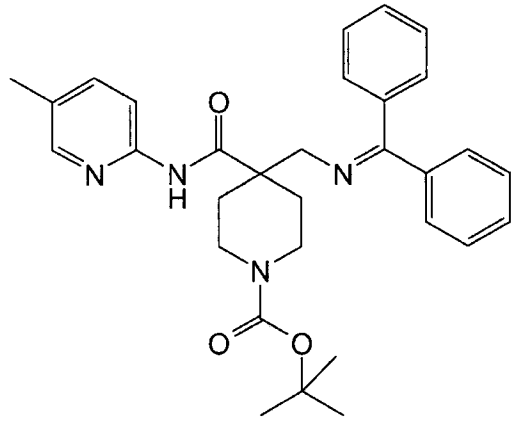
69B. tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



Platinum(IV) oxide (33.5 mg, 0.15 mmol) and *tert*-butyl 4-cyano-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (508mg, 1.47 mmol) in acetic acid (20 ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and 25 °C for 1 day. The reaction mixture was filtered through celite and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (479 mg, 93 %) as a colourless gum.

MS m/e MH^+ 349

69C. *tert*-Butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



tert-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (479mg, 1.37 mmol), benzophenone imine (0.231 ml, 1.37 mmol) and p-toluenesulfonic

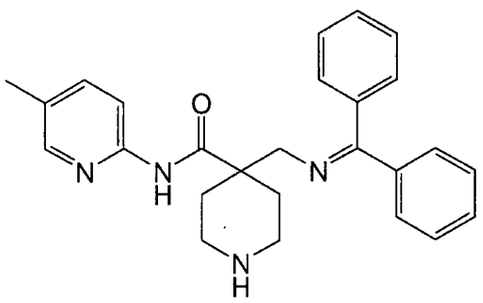
246

acid (71.0 mg, 0.41 mmol) were added to DCM (10 ml) and stirred at 25 °C overnight. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO3 (25 ml), extracted with DCM (3 x 25 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford yellow gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution 10-40% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (435 mg, 61.7 %) as a colourless gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.43 (9H, s), 2.14 - 2.20 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.47 - 3.50 (8H, m), 7.13 - 7.16 (2H, m), 7.36 - 7.45 (3H, m), 7.46 - 7.52 (4H, m), 7.77 - 7.80 (2H, m), 8.10 - 8.15 (2H, m), 10.80 (1H, s)

MS m/e MH^+ 513

69D. 4-((Diphenylmethyleneamino)methyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide



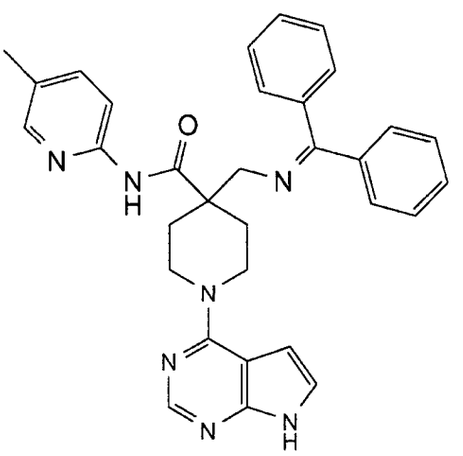
Hydrogen chloride 4M in dioxane (1.697 ml, 6.79 mmol) was added to tert-butyl 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-4-(5-methylpyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (435mg, 0.85 mmol) in dioxane (5ml). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (310 mg, 89 %) as a yellow gum.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.46 - 1.52 (2H, m), 2.10 (1H, s), 2.13 - 2.19 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.74 - 2.80 (2H, m), 2.90 - 2.97 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.13 - 7.16 (2H, m),

7.35 - 7.43 (3H, m), 7.43 - 7.52 (4H, m), 7.77 - 7.80 (2H, m), 8.13 - 8.15 (2H, m), 10.59 (1H, s)

MS m/e MH^+ 413

69E. 4-((Diphenylmethyleneamino)methyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



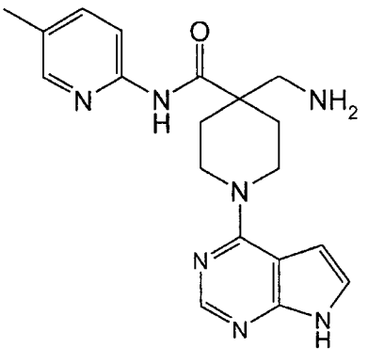
N-Ethyldiisopropylamine (0.393 ml, 2.25 mmol) was added to 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide (310mg, 0.75 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (138 mg, 0.90 mmol) in butan-1-ol (3ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 80 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (296 mg, 74.4 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.56 - 1.63 (2H, m), 2.26 - 2.31 (5H, m), 3.60 - 3.65 (4H, m), 4.06 (2H, t), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.15 (1H, m), 7.19 - 7.21 (2H, m), 7.37 - 7.53 (6H, m), 7.57 - 7.63 (3H, m), 8.03 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.18 - 8.19 (1H, m), 10.50 (1H, s), 11.62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 530

298

69F. 4-(Aminomethyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Hydrogen chloride 4M in dioxane (1.118 ml, 4.47 mmol) was added to 4-((diphenylmethyleneamino)methyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (296mg, 0.56 mmol) in dioxane (5ml) andwater (1 ml). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 24 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to afford 4-(aminomethyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (150 mg, 73.4 %) as a white solid.

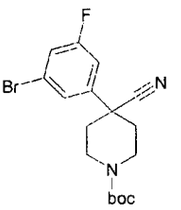
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.52 - 1.59 (2H, m), 2.09 - 2.15 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.74 - 3.80 (2H, m), 4.09 - 4.15 (2H, m), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.57 - 7.59 (1H, m), 7.99 (1H, d), 8.12 - 8.13 (2H, m), 11.63 (1H, s)

MS m/e MH^+ 366

EXAMPLE 70

(4-(3-fluoro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine

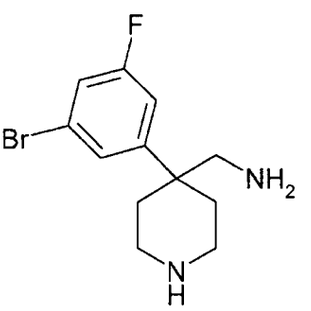
70A. *tert*-Butyl 4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate



Sodium hydride (60% in mineral oil) (2.78 g, 69.51 mmol) was added portionwise to *tert*-butyl bis(2-chloroethyl)carbamate (6.38 g, 26.36 mmol) and 2-(3-bromo-5-fluorophenyl)acetonitrile (5.13 g, 23.97 mmol) in DMF (35 mL) under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 65 - 70°C for 1 hour and then at room temperature overnight. The reaction mixture was poured onto ice/water (250 ml) and extracted with EtOAc (x3). The combined extracts were washed with water followed by saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 5 to 15% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated *in vacuo* to afford *tert*-butyl 4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (3.83 g, 41.7 %) as a light brown gum.

1H NMR (399.9 MHz, CDCl3) δ 1.49 (9H, s), 1.87 - 1.93 (2H, m), 2.04 - 2.09 (2H, m), 3.10 - 3.28 (2H, m), 4.20 - 4.40 (2H, bs), 7.13 - 7.16 (1H, m), 7.23 - 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, m)

70B. (4-(3-Bromo-5-fluorophenyl)piperidin-4-yl)methanamine

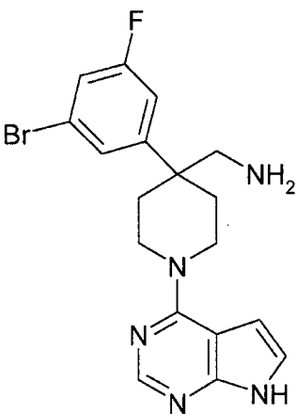


Borane tetrahydrofuran complex (27 mL, 27.4 mmol) was added to *tert*-butyl 4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (2.100 g, 5.48 mmol) in THF (20 mL) over a period of 5 minutes, under nitrogen, and the resulting solution stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with methanol (50 mL), a 4M solution of HCl in dioxane (50 mL) added and the mixture stirred at reflux for 3 hours.

The mixture was cooled and the crude product purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated *in vacuo* to afford (4-(3-bromo-5-fluorophenyl)piperidin-4-yl)methanamine (1.170 g, 74.3 %) as a colourless gum.

^{1}H NMR (399.9 MHz, CDCl3) δ 1.70 - 1.77 (2H, m), 1.30 (2H, bs), 2.02 - 2.08 (2H, m), 2.69 - 2.75 (2H, m), 2.77 (2H, s), 2.90 - 2.96 (2H, m), 6.95 - 6.99 (1H, m), 7.11 - 7.14 (1H, m), 7.24 (1H, m).

70C. (4-(3-Bromo-5-fluorophenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine

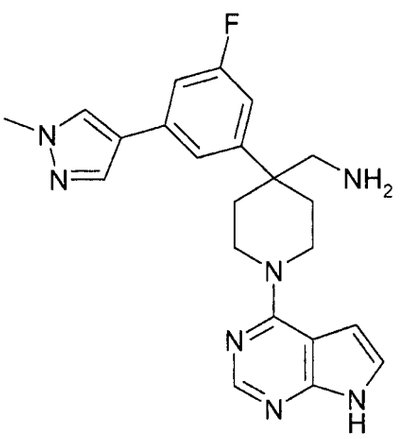


DIPEA (0.937 mL, 5.36 mmol) was added to 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.412 g, 2.68 mmol) and (4-(3-bromo-5-fluorophenyl)piperidin-4-yl)methanamine (0.77 g, 2.68 mmol) in n-BuOH (10 mL) and the resulting mixture stirred at 80°C for 6 hours. The mixture was evaporated to dryness and the residue triturated with methanol to afford (4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine (467 mg, 1.16 mmol, 43.1 %) as a white solid. The methanol solvent was evaporated *in vacuo* and the residue triturated with acetone to give a second crop of (4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine. (170 mg, 0.42 mmol, 15.7 %) as a white solid.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.93 - 1.98 (2H, m), 2.27 - 2.30 (2H, m), 3.12 (2H, s), 3.42 - 3.48 (2H, m), 4.23 - 4.26 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.50 - 7.54 (2H, m), 7.70 - 7.73 (2H, m), 8.15 (1H, s), 11.69 (1H, s)

MS m/e MH^+ 404, 406

70D. (4-(3-Fluoro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine



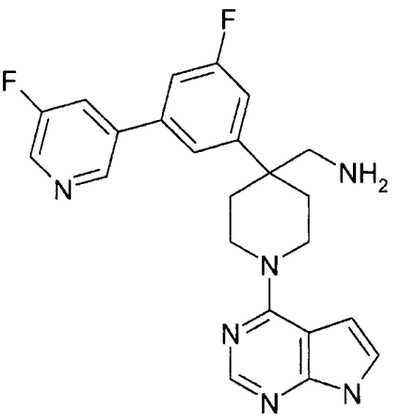
Bis(tri-t-butylphosphine)palladium(0) (7.66 mg, 0.01 mmol) was added in one portion to a carefully degassed solution of (4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine (0.101 g, 0.25 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (0.104 g, 0.50 mmol) and potassium phosphate tribasic (0.186 g, 0.87 mmol) in a mixture of toluene (3 mL), ethanol (6.00 mL) and water (3.00 mL), at 25°, under nitrogen. The resulting solution was stirred at 80°C for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH_3/MeOH and the fractions evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XTerra C18 column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (4-(3-fluoro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine (0.076 g, 75 %) as a colourless gum.

1H NMR (500.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.04 (2H, bs), 1.86 - 1.92 (2H, m), 2.19 - 2.24 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.45 - 3.51 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.21 - 4.24 (2H, m), 6.58 (1H, d), 7.03 - 7.05 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.26 - 7.29 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.95 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, s), 11.62 (1H, bs)

MS m/e MH^+ 406

EXAMPLE 71

(4-(3-Fluoro-5-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine



Bis(tri-t-butylphosphine)palladium(0) (7.66 mg, 0.01 mmol) was added in one portion to a carefully degassed solution of (4-(3-bromo-5-fluorophenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine (0.101 g, 0.25 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (0.111 g, 0.50 mmol) and Potassium phosphate tribasic (0.186 g, 0.87 mmol) in a mixture of toluene (3 mL), ethanol (6.00 mL) and water (3.00 mL), at 25°, under nitrogen. The resulting solution was stirred at 80°C for 6 hours. The reaction was incomplete and further 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (0.111 g, 0.50 mmol), Potassium phosphate tribasic (0.186 g, 0.87 mmol) and BIS(TRI-T-BUTYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (7.66 mg, 0.01 mmol) were added and the mixture was stirred at 80°C for a further 7 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH_3/MeOH and fractions evaporated to dryness. The residue was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 21 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (4-(3-fluoro-5-(5-fluoropyridin-3-

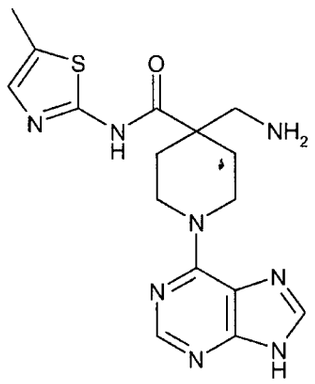
yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine (0.022 g, 20.6 %) as a white solid.

1H NMR (700.03 MHz, DMSO-d6) δ 1.15 (2H, s), 1.90 - 1.94 (2H, m), 2.27 - 2.30 (2H, m), 2.75 (2H, s), 3.47 - 3.51 (2H, m), 4.22 - 4.26 (2H, m), 6.59 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.33 - 7.35 (1H, m), 7.54 - 7.56 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.16 - 8.18 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.88 (1H, t), 11.61 (1H, s)

MS m/e MH+ 421

EXAMPLE 72

4-(Aminomethyl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide



HATU (222 mg, 0.58 mmol) was added in one portion to 4-((*tert*-butoxycarbonyl-amino)methyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxylic acid* (200mg, 0.53mmol), 5-methylthiazol-2-amine (60.7 mg, 0.53 mmol) and DIPEA (278 µl, 1.59 mmol) in DMA (2657 µl) at 25°C, under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60 °C for 3 hours. The crude reaction mixture was then purified using ion exchange chromatography (5g SCX-2 column, 20% 7M NH_3 in MeOH/DCM eluent). The NH_3 fraction was then evaporated to dryness. The BOC-group was then removed by reaction with trifluoroacetic acid (123 µl, 1.59 mmol) in DCM (5 ml), the reaction mixture being stirred at room temperature for 16 hrs. The crude product was purified by ion exchange chromatography, again using a 5g SCX-2 column and 20% 7M NH_3 in MeOH/DCM eluent. The NH_3 fraction was evaporated to dryness, as before, to afford 4-(aminomethyl)-N-(5-

methylthiazol-2-yl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide (161 mg, 81 %) as a fine white solid.

1H NMR (400.13MHz, CDCl3) 1.59-1.66 (2H, td), 2.29 (2H, d), 2.32-2.33 (1H, d), 2.40 (3H, s), 2.99 (2H, s), 3.49 (1H, s), 4.00 (2H, broad), 4.99 (2H, broad), 7.09 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.37 (1H, s)

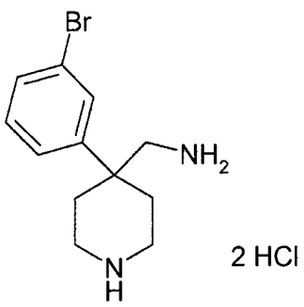
MS m/e MH^+ 373·37

*4-((*tert*-Butoxycarbonylamino)methyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxylic acid was synthesised following the procedure for 4-((*tert*-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (Example 62D) but substituting 4-chloro-7*H*-pyrazolo[2,3-*d*]pyrimidine for 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine.

EXAMPLE 73

[4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine

73A. (4-(3-bromophenyl)piperidin-4-yl)methanamine dihydrochloride

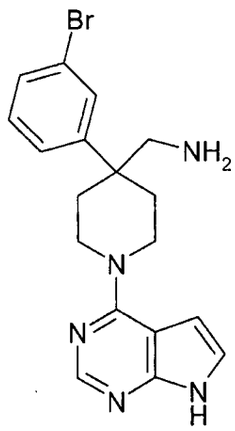


A solution of borane-tetrahydrofuran complex (233 ml, 232.71 mmol) was added to a stirred solution of *tert*-butyl 4-(3-bromophenyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (17 g, 46.54 mmol) (commercially available from Syntech) in THF (170 ml) at 25°C, over a period of 10 minutes under nitrogen. The resulting solution was stirred at 25 °C for 3 hours. The reaction mixture was quenched by the careful dropwise addition of methanol (250 mL), followed by 4M HCl in dioxane (250 mL). This mixture was heated at reflux for 6 hours, then stirred at 25 °C overnight. The product was concentrated *in vacuo*, then

suspended in dichloromethane. (4-(3-bromophenyl)piperidin-4-yl)methanamine dihydrochloride (14.75 g, 93 %) was recovered by filtration as a white solid.

M/z: $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.09 - 2.14 (2H, m), 2.33 - 2.40 (2H, m), 2.74 - 2.78 (2H, m), 3.07 - 3.14 (2H, m), 3.21 (2H, s), 7.39 (1H, t), 7.46 (1H, d), (1H, d), 7.64 (1H, s), 8.00 (2H, s), 9.25 - 9.32 (2H, m).

73B. (4-(3-bromophenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine

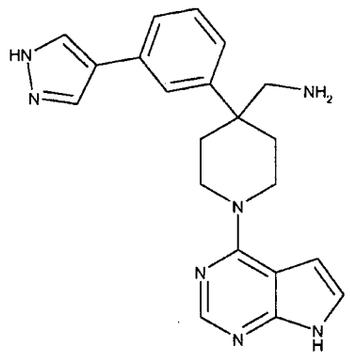


N-Ethyldiisopropylamine (3.46 ml, 20.00 mmol) was added to 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.768 g, 5.00 mmol) and (4-(3-bromophenyl)piperidin-4-yl)methanamine dihydrochloride (1.711 g, 5 mmol) in BuOH (25.00 ml). The resulting solution was stirred at 80 °C for 1 hour. The mixture was evaporated to dryness and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% 7N ammonia / methanol in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (4-(3-bromophenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine (1.010 g, 52.3 %) as a foam, which solidified under vacuum to give a white solid.

M/z: $[M+H]^+$ 386; 1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 0.78 (2H, s), 1.89 - 1.96 (2H, m), 2.29 - 2.33 (2H, m), 2.85 (2H, s), 3.54 - 3.60 (2H, m), 4.31 - 4.37 (2H, m), 6.52 (1H, d),

7.08 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.31 - 7.34 (1H, m), 7.39 - 7.42 (1H, m), 7.52 (1H, t), 8.33 (1H, s), 10.66 (1H, s).

73C. [4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine

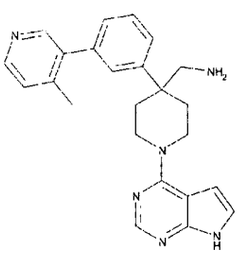
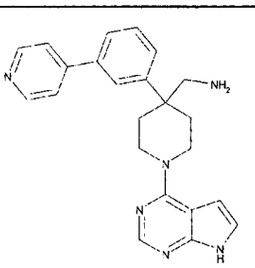
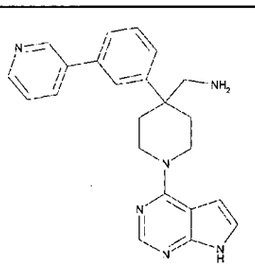
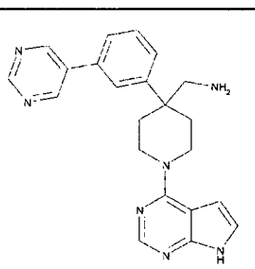


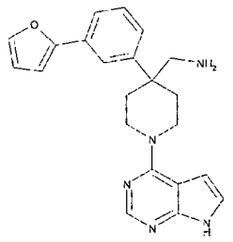
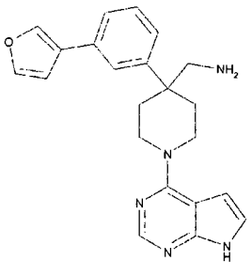
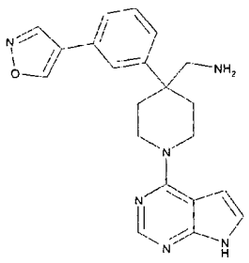
[4-(3-bromophenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine (193 mg, 0.5 mmol), bis-(tri-t-butyl)phosphine palladium (13 mg, 0.05 mmol), potassium phosphate (318 mg, 1.5 mmol) and pyrazole-4-boronic acid were combined in a glass tube. The tube was evacuated and backfilled with nitrogen several times. Toluene (1.5 mL), ethanol (3 mL) and water (1.5 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature, and again degassed by repeated evacuation and backfilling with nitrogen. The mixture was then heated at 80°C for 2 hours, then cooled to room temperature, and partitioned between water and DCM. The DCM layer was separated, and further purified using an SCX column. The product was recovered from the SCX column using 7N methanolic ammonia, which was then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase HPLC (Xbridge column, 19x10mm, 5micron C18. Modifier = 1% 0.880 ammonia in water/acetonitrile) to give the title compound (84 mg, 45%) as a solid.

M/z: $[M+H]^+$ 375; 1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.84 - 1.92 (2H, m), 2.21 - 2.27 (2H, m), 2.70 (2H, s), 3.42 - 3.49 (2H, m), 4.21 - 4.28 (2H, m), 6.58 (1H, d), 7.15 - 7.17 (1H, m), 7.22 - 7.24 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.23 (1H, s), 11.65 (1H, s), 12.93 (1H, s).

EXAMPLES 74 TO 80

[4-(3-bromophenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine (Example 73B) was reacted with the appropriate boronic acid or boronic acid pinacol ester, using the procedure described for Example 73C to give the compounds of Examples 74 to 80.

Example Number	Compound	Chemical Name	Retention time	M.S.
74		[4-[3-(4-methylpyridin-3-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine	1.78 min	$[M+H]^+$ 399
75		[4-(3-pyridin-4-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine	1.66 min	$[M+H]^+$ 385
76		[4-(3-pyridin-3-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine	1.69 min	$[M+H]^+$ 385
77		[4-(3-pyrimidin-5-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine	1.5 min	$[M+H]^+$ 386

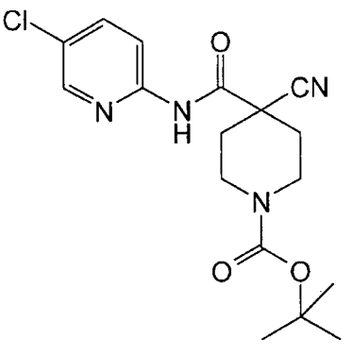
Example Number	Compound	Chemical Name	Retention time	M.S.
78		[4-[3-(furan-2-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine	2.03 min	$[M+H]^+$ 374
79		[4-(3-furan-3-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine	1.89 min	$[M+H]^+$ 374
80		[4-[3-(1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine	1.65 min	$[M+H]^+$ 375

The LCMS retention time data for Examples 74 to 80 were generated using a Waters 2790 or 2795 LCMS system with a Phenomenex Gemini C18, 5 micron column (50 x 2 mm at a flow rate of 1.1 mL/min), under a 5 minute gradient of 2.5 to 97.5% acetonitrile in water, containing 0.05% ammonium hydroxide as polar modifier.

EXAMPLE 81

4-(Aminomethyl)-N-(5-chloropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

81A. *tert*-Butyl 4-(5-chloropyridin-2-ylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate

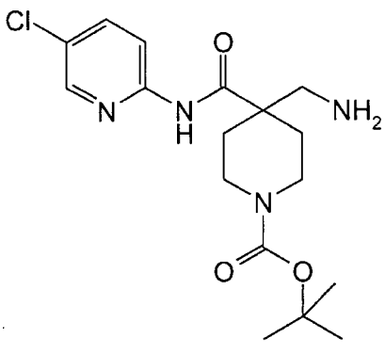


HATU (822 mg, 2.16 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (500mg, 1.97 mmol), 5-chloropyridin-2-amine (253 mg, 1.97 mmol) and DIPEA (1.030 ml, 5.90 mmol) in DMA (20ml) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 100 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 10 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(5-chloropyridin-2-ylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (340 mg, 47.4 %) as a white solid .

1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.42 (9H, s), 1.97 - 2.05 (2H, m), 2.23 (2H, d), 2.96 (2H, s), 4.04 (2H, d), 7.96 - 8.04 (2H, m), 8.46 (1H, d), 11.07 (1H, s) 1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.42 (9H, s), 1.97 - 2.05 (2H, m), 2.23 (2H, d), 2.96 (2H, s), 4.04 (2H, d), 7.96 - 8.04 (2H, m), 8.46 (1H, d), 11.07 (1H, s)

MS m/e MH^+ 363

81B. *tert*-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-chloropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

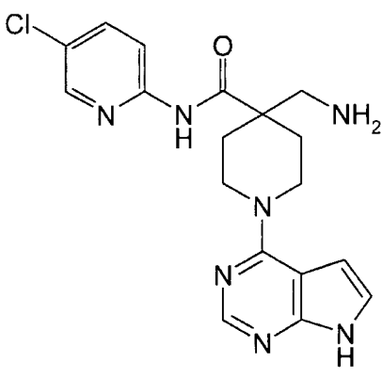


Platinum(IV) oxide (23.65 mg, 0.10 mmol) and *tert*-butyl 4-(5-chloropyridin-2-ylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (380 mg, 1.04 mmol) in acetic acid (5208 µl) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and 25 °C for 7 hours.

The reaction mixture was filtered through Celite and the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 20% 3.5M methanolic ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-chloropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (50 mg, 13%) as a gum.

MS m/e MH^+ 367

81C. 4-(Aminomethyl)-N-(5-chloropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HCl (4M in Dioxane) (1000 µl, 0.14 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl 4-(aminomethyl)-4-(5-chloropyridin-2-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (50 mg, 0.14 mmol) in THF (339 µl) and the reaction heated at 60 °C for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford a white solid. To this was added butan-1-ol (339 µl), 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (20.82 mg, 0.14 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (59.0 µl, 0.34 mmol) and the reaction heated at 80 °C for 5 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 21 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 5% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(5-chloropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (4.50 mg, 8.60 %) as a white solid.

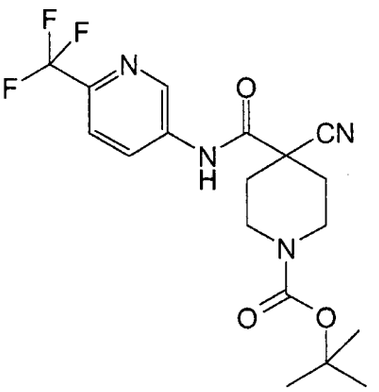
1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.52 - 1.60 (2H, m), 2.05 - 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, s), 3.75 - 3.81 (2H, m), 4.06 - 4.14 (2H, m), 6.58 - 6.59 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.89 (1H, dd), 8.13 (2H, m), 8.34 (1H, d), 11.68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 386

EXAMPLE 82

4-(Aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidine-4-carboxamide

82A. *tert*-Butyl 4-cyano-4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

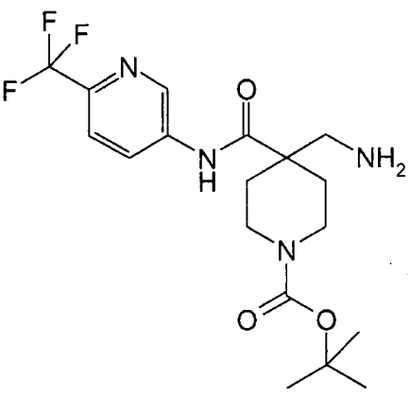


6-(Trifluoromethyl)pyridin-3-amine (319 mg, 1.97 mmol) was added in one portion to 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (500mg, 1.97 mmol), HATU (822 mg, 2.16 mmol) and DIPEA (1030 µl, 5.90 mmol) in DMA (9832 µl) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (10ml), and washed sequentially with water (2 x 10ml) and saturated brine (10ml). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 10 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-cyano-4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (330 mg, 42.1 %) as a white solid .

1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.42 (9H, s), 1.97 - 2.05 (2H, m), 2.22 (2H, d), 3.00 (2H, s), 4.07 (2H, d), 7.93 (1H, d), 8.34 - 8.36 (1H, m), 8.97 (1H, d), 10.72 (1H, s)

MS m/e MH^+ 397

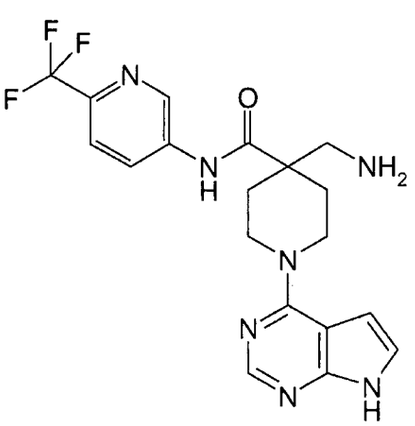
82B. *tert*-Butyl 4-(aminomethyl)-4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



Platinum(IV) oxide (25.08 mg, 0.11 mmol) and tert-butyl 4-cyano-4-(6-(trifluoromethyl)-pyridin-3-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (440 mg, 1.10 mmol) in acetic acid (5522 µl) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and 25 °C for 7 hours. The reaction mixture was filtered through celite and then the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 20% 7M methanolic ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (160 mg, 36.0 %) as a colourless gum.

MS m/e MH^+ 401

82C. 4-(Aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidine-4-carboxamide



HCl (4M in Dioxane) (1000 µl, 0.40 mmol) was added to a solution of tert-butyl 4-(aminomethyl)-4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (160 mg, 0.40 mmol) in THF (994 µl) and the reaction heated at 60 °C for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford the intermediate de-protected starting material as a white solid. To this was added butan-1-ol (994 µl), 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (61.1 mg, 0.40 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (173 µl, 0.99 mmol) and the reaction heated at 80 °C for 5 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 21 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 5% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidine-4-carboxamide (31.0 mg, 18.6 %) as a white solid.

1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.55 - 1.61 (2H, m), 2.16 - 2.20 (2H, m), 2.86 (2H, s), 3.57 - 3.64 (2H, m), 4.23 - 4.27 (2H, m), 6.59 - 6.60 (1H, m), 7.17 - 7.18 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.37 (1H, dd), 8.93 (1H, d), 11.67 (1H, s)

MS m/e MH^+ 420

BIOLOGICAL ACTIVITY

EXAMPLE 83

Measurement of PKA Kinase Inhibitory Activity (IC_{50})

Compounds of the invention can be tested for PK inhibitory activity using the PKA catalytic domain from Upstate Biotechnology (#14-440) and the 9 residue PKA specific peptide (GRTGRRNSI), also from Upstate Biotechnology (#12-257), as the substrate. A final concentration of 1 nM enzyme is used in a buffer that includes 20 mM MOPS pH 7.2, 40 µM ATP/γ^{33}P-ATP and 50 mM substrate. Compounds are added in dimethylsulphoxide (DMSO) solution to a final DMSO concentration of 2.5%. The reaction is allowed to

proceed for 20 minutes before addition of excess orthophosphoric acid to quench activity. Unincorporated γ^{33}P-ATP is then separated from phosphorylated proteins on a Millipore MAPH filter plate. The plates are washed, scintillant is added and the plates are then subjected to counting on a Packard Topcount.

The % inhibition of the PKA activity is calculated and plotted in order to determine the concentration of test compound required to inhibit 50% of the PKA activity (IC_{50}).

EXAMPLE 84

Measurement of PKB Kinase Inhibitory Activity (IC_{50})

The inhibition of protein kinase B (PKB) activity by compounds can be determined essentially as described by Andjelkovic *et al.* (Mol. Cell. Biol. 19, 5061-5072 (1999)) but using a fusion protein described as PKB-PIF and described in full by Yang et al (Nature Structural Biology 9, 940 – 944 (2002)). The protein is purified and activated with PDK1 as described by Yang *et al.* The peptide AKTide-2T (H-A-R-K-R-E-R-T-Y-S-F-G-H-H-A-OH) obtained from Calbiochem (#123900) is used as a substrate. A final concentration of 0.6 nM enzyme is used in a buffer that includes 20 mM MOPS pH 7.2, 30 μM ATP/γ^{33}P-ATP and 25 μM substrate. Compounds are added in DMSO solution to a final DMSO concentration of 2.5%. The reaction is allowed to proceed for 20 minutes before addition of excess orthophosphoric acid to quench activity. The reaction mixture is transferred to a phosphocellulose filter plate where the peptide binds and the unused ATP is washed away. After washing, scintillant is added and the incorporated activity measured by scintillation counting.

The % inhibition of the PKB activity is calculated and plotted in order to determine the concentration of test compound required to inhibit 50% of the PKB activity (IC_{50}).

Following the protocol described above, the IC_{50} values of the compounds of Examples 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 13-20 and 52-57 have been found to have IC_{50} values of less than 1 μM.

EXAMPLE 85

In Vitro MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma GSK-3 Phosphorylation Assay

This assay determines the ability of test compounds to inhibit phosphorylation of Serine-9 residue in Glycogen Synthase Kinase-3beta (GSK-3β) as a surrogate marker of cellular PKB (Akt) activity, as assessed using Acumen Explorer Fluorescent Plate-Reader technology. A MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cell line (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catalogue No. HTB-132) was routinely maintained in Dulbecco's modified Eagle's growth medium (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 11966-025) containing 10% heat-inactivated foetal calf serum (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F0392) and 1% L-glutamine (Gibco, Catalogue No. 25030-024) at 37°C with 5% CO_2 up to a confluency of 70–90 %.

For the phosphorylation assay, the cells were detached from the culture flask using Trypsin-EDTA (Invitrogen Limited, Catalogue No. 25300-062) and seeded into the wells of a black transparent-bottom Corning Costar Polystyrene 96 well plate (Fisher Scientific UK, Loughborough, Leicestershire, UK; Catalogue No. 3904 and DPS-130-020K) at a density of 5000 cells per well in 100µl of complete growth media. The cells were incubated overnight at 37°C with 5% CO_2 to allow them to adhere.

On day 2, the cells were treated with test compounds and incubated for 2 hours at 37°C with 5% CO_2. Test compounds were prepared as 10mM stock solutions in DMSO and dosed directly to required concentration into test wells using non-contact (acoustic dispensing of multiple 2.5nl droplets directly into assay wells) ECHO dosing technology (Labcyte Inc. Sunnyvale, California, USA). Each plate contained control wells without test compound.

20µl of fixing buffer (Phosphate Buffered Saline (PBS) containing 10% formaldehyde; Sigma; Catalogue No. F1635) was then added to each well to give a final well concentration 1.6%. Plates were then incubated for 30 minutes at room temperature prior to the fixative being removed. Each well was washed once with 250µl of PBS and then 50µl PBS added to each well. PBS was then aspirated and cells permeabilised and blocked by incubating each well with 50µl of permeabilisation/blocking buffer (PBS containing 0.5% Tween 20 (Sigma; Catalogue No. P5927) and 5% Marvel Milk Powder (Andrews Pharmacy Ltd, Macclesfield, Cheshire, UK; Catalogue No. APC100199)) for 1 hour at room temperature prior to staining.

Following removal of Perm/Block buffer, 50µl of primary anti-phospho-GSK-3β antibody (Cell Signalling Technology (New England Biolabs (Uk) Ltd.), Hitchin, Hertfordshire, UK; Catalogue No.9336 diluted 1:400 in Blocking buffer (PBS containing 5% Marvel and 0.05% Tween/Polysorbate 20) was added to each well and incubated overnight at 4°C.

Each well was washed three times in 250µl of wash buffer (PBS containing 0.05% polysorbate 20), and cells incubated for 1 hour at room temperature with 50µl of secondary fluorescently-labelled anti-rabbit Alexa Fluor 488 antibody (Molecular Probes, Invitrogen Limited, Catalogue No. A11008) diluted 1:750 in blocking buffer. Plates were washed three times in 250µl of wash buffer and stored containing 50µl of PBS at 4°C until required.

Plates were analysed using an Acumen Explorer Plate-reader to quantify level of fluorescent signal that represents quantity of phosphorylated-GSK-3β. Active compounds caused a decrease in phospho-GSK-3β phosphorylation relative to the maximum (undosed) control for each assay, which is measured by the number of phosphorylated objects per well, and enabled potency of PKB (Akt) inhibitors to be determined.

IC_{50} calculation - IC_{50} is the concentration of compound required to give 50% effect over the range of activity affected by the compound, between maximum (no compound) and minimum (excess level of compound) response control data. IC_{50} values were determined by fitting background corrected, dose response assay data to a 4 parameter logistic curve fit equation model with the minimum response set to zero. This was done using an in-house developed algorithm within the Origin graphing software package (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

Compounds of the invention were tested in the above assay and the mean IC_{50} values of the compounds tested are set out in the table below.

Example Number	**IC_{50} (µM)**
4	0.88
6	0.031
7	<0.008
8	<0.013

Example Number	IC_{50} (μM)
9	0.4
10	5.1
14	1.4
21	<0.0059
22	0.016
23	0.043
24	0.0086
25	0.01
26	0.023
27	0.11
28	0.0072
29	0.011
30	0.027
31	0.022
32	0.29
33	0.74
34	>2
35	1.3
36	2.8
37	>30
39	0.3
40	3.4
41	4.1
42	7.1
43	>19
44	19
45	>19
46	14
47	3.9
48	0.38
49	4.2
50	0.7

Example Number	IC_{50} (μM)
51	<0.017
52	5.1
59	0.2
1D & 38	0.059
60	0.33
61	0.047
63	0.17
70	0.059
71	0.017
72	0.31
73	0.15
74	0.055
75	0.065
76	0.033
77	0.035
78	0.05
79	0.048
80	0.1
81	0.073
82	0.054

Individual IC_{50} values were not included in the calculation of the mean IC_{50} value if they were seen to be obvious outliers, i.e. not within approximately three-fold of the IC_{50} of two other sets of data for the same compound.

EXAMPLE 86

Anti-proliferative Activity

The anti-proliferative activities of compounds of the invention are determined by measuring the ability of the compounds to inhibition of cell growth in a number of cell lines. Inhibition of cell growth is measured using the Alamar Blue assay (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167). The method is based on the ability of viable cells to reduce resazurin to its fluorescent

product resorufin. For each proliferation assay cells are plated onto 96 well plates and allowed to recover for 16 hours prior to the addition of inhibitor compounds for a further 72 hours. At the end of the incubation period 10% (v/v) Alamar Blue is added and incubated for a further 6 hours prior to determination of fluorescent product at 535nM ex / 590nM em. In the case of the non-proliferating cell assay cells are maintained at confluence for 96 hour prior to the addition of inhibitor compounds for a further 72 hours. The number of viable cells is determined by Alamar Blue assay as before. All cell lines are obtained from ECACC (European Collection of cell Cultures) or ATCC.

EXAMPLE 87

hERG Activity

The activity of compounds of the invention against the hERG K^+ ion channel can be determined using the assay described in the article by M. H. Bridgland-Taylor *et al.*, *Journal of Pharmcaological and Toxicological Methods*, 54 (2006), 189-199.

Using the above assay, it was found that the compounds of Examples 1, 4 and 6 have IC_{50} values of greater than 32 μM.

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

EXAMPLE 88

(i) Tablet Formulation

A tablet composition containing a compound of the formula (I) is prepared by mixing 50 mg of the compound with 197 mg of lactose (BP) as diluent, and 3 mg magnesium stearate as a lubricant and compressing to form a tablet in known manner.

(ii) Capsule Formulation

A capsule formulation is prepared by mixing 100 mg of a compound of the formula (I) with 100 mg lactose and filling the resulting mixture into standard opaque hard gelatin capsules.

(iii) Injectable Formulation I

A parenteral composition for administration by injection can be prepared by dissolving a compound of the formula (I) (e.g. in a salt form) in water containing 10% propylene glycol

to give a concentration of active compound of 1.5 % by weight. The solution is then sterilised by filtration, filled into an ampoule and sealed.

(iv) Injectable Formulation II

A parenteral composition for injection is prepared by dissolving in water a compound of the formula (I) (e.g. in salt form) (2 mg/ml) and mannitol (50 mg/ml), sterile filtering the solution and filling into sealable 1 ml vials or ampoules.

v) Injectable formulation III

A formulation for i.v. delivery by injection or infusion can be prepared by dissolving the compound of formula (I) (e.g. in a salt form) in water at 20 mg/ml. The vial is then sealed and sterilised by autoclaving.

vi) Injectable formulation IV

A formulation for i.v. delivery by injection or infusion can be prepared by dissolving the compound of formula (I) (e.g. in a salt form) in water containing a buffer (e.g. 0.2 M acetate pH 4.6) at 20mg/ml. The vial is then sealed and sterilised by autoclaving.

(vii) Subcutaneous Injection Formulation

A composition for sub-cutaneous administration is prepared by mixing a compound of the formula (I) with pharmaceutical grade corn oil to give a concentration of 5 mg/ml. The composition is sterilised and filled into a suitable container.

viii) Lyophilised formulation

Aliquots of formulated compound of formula (I) are put into 50 ml vials and lyophilized. During lyophilisation, the compositions are frozen using a one-step freezing protocol at (–45 °C). The temperature is raised to –10 °C for annealing, then lowered to freezing at –45 °C, followed by primary drying at +25 °C for approximately 3400 minutes, followed by a secondary drying with increased steps if temperature to 50 °C. The pressure during primary and secondary drying is set at 80 millitor.

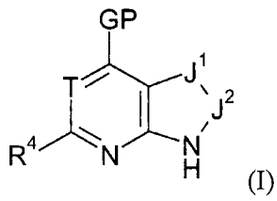
Equivalents

The foregoing examples are presented for the purpose of illustrating the invention and should not be construed as imposing any limitation on the scope of the invention. It will readily be apparent that numerous modifications and alterations may be made to the

specific embodiments of the invention described above and illustrated in the examples without departing from the principles underlying the invention. All such modifications and alterations are intended to be embraced by this application.

CLAIMS

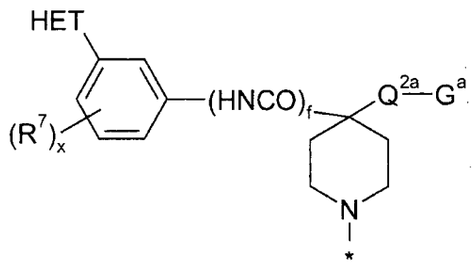
1. A compound of the formula (I):



(I)

or salts, solvates, tautomers or N-oxides thereof, wherein

(1) GP is a group GP1:



(GP1)

wherein f is 0 or 1, x is 0, 1, 2 or 3 and HET is a monocyclic or bicyclic heterocyclic group containing up to 4 heteroatom ring members and being optionally substituted by one or more substituents R^{11} selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-5} hydrocarbylamino and a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino and mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-5} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl;

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and $(R^q)C=CH$;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

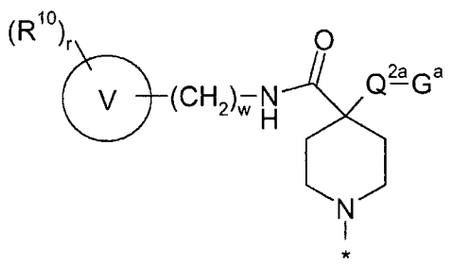
G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; or NR^2R^3 forms a saturated 4 to 7 membered heterocyclic ring optionally containing, in addition to the nitrogen atom of NR^2R^3 a further heteroatom selected from O, N and S, the heterocyclic ring being optionally subsituted by one or more C_{1-4} alkyl groups;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-5} saturated hydrocarbyl, cyano, $CONH_2$, CF_3 and NH_2; and

R^7 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and cyano; or

(2) GP is a group GP2:



(GP2)

wherein

the ring V is a monocyclic or bicyclic heteroaryl group of 5 to 10 ring members containing up to 4 heteroatom ring members selected from O, N and S;

r is 0, 1, 2, 3 or 4;

w is 0 or 1;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and $(R^q)C=CH$;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; or NR^2R^3 forms a saturated 4 to 7 membered heterocyclic ring optionally containing, in addition to the nitrogen atom of NR^2R^3 a further heteroatom selected from O, N and S, the heterocyclic ring being optionally subsituted by one or more C_{1-4} alkyl groups;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-5} saturated hydrocarbyl, cyano, $CONH_2$, CF_3 and NH_2; and

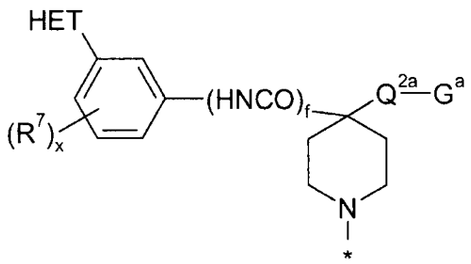
R^{10} is selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and a group R^a-R^b; wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} hydrocarbyl; and

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$.

2. A compound according to claim 1 wherein the moiety GP is a group GP2 or a group GP1 in which R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy.

3. A compound according to claim 1 wherein the moiety GP is a group GP1



(GP1)

wherein f is 0 or 1, x is 0, 1, 2 or 3 and HET is a monocyclic or bicyclic heterocyclic group containing up to 4 heteroatom ring members and being optionally substituted by one or more substituents R^{11} selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-5} hydrocarbylamino and a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino and mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-5} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl;

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and $(R^q)C=CH$;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; or NR^2R^3 forms a saturated 4 to 7 membered heterocyclic ring optionally containing, in addition to the nitrogen atom of NR^2R^3 a

further heteroatom selected from O, N and S, the heterocyclic ring being optionally subsituted by one or more C_{1-4} alkyl groups; and

R^7 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and cyano.

4. A compound according to claim 3 wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy.

5. A compound according to claim 3 or claim 4 wherein f is 0.

6. A compound according to claim 3 or claim 4 wherein f is 1.

7. A compound according to any one of claims 3 to 6 wherein x is 0, 1 or 2.

8. A compound according to claim 7 wherein x is 0 or 1.

9. A compound according to claim 8 wherein x is 0.

10. A compound according to any one of claims 3 to 9 wherein T is N and J^1-J^2 is HNC(CO).

11. A compound according to any one of claims 3 to 9 wherein T is N and J^1-J^2 is N=CH.

12. A compound according to any one of claims 3 to 9 wherein T is and J^1-J^2 is HC=N.

13. A compound according to any one of claims 3 to 9 wherein T is and J^1-J^2 is HC=CH.

14. A compound according to any one of claims 3 to 13 wherein Q^{2a} is a bond or a group $(CH_2)_a$ where a is 1, 2 or 3.

15. A compound according to claim 14 wherein Q^{2a} is a bond or a group $(CH_2)_a$ where a is 1 or 2.

16. A compound according to claim 15 wherein a is 1.

17. A compound according to any one of claims 3 to 16 wherein G^a is NR^2R^3.

18. A compound according to claim 17 wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy.

19. A compound according to claim 18 wherein the optionally substituted alkyl group forming part of NR^2R^3 is a C_1, C_2 or C_3 alkyl group, for example a methyl group.

20. A compound according to claim 19 wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and methyl and hence NR^2R^3 is an amino, methylamino or dimethylamino group.

21. A compound according to claim 20 wherein NR^2R^3 is an amino group.

22. A compound according to claim 20 wherein NR^2R^3 is a methylamino group.

23. A compound according to claim 20 wherein NR^2R^3 is a dimethylamino group.

24. A compound according to any one of claims 3 to 23 wherein HET is benzoxazole, pyridine, pyrazole or thiophene, each optionally substituted with one or more substituents selected from fluorine; chlorine; C_{1-4} alkoxy; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; and C_{1-4} alkyl.

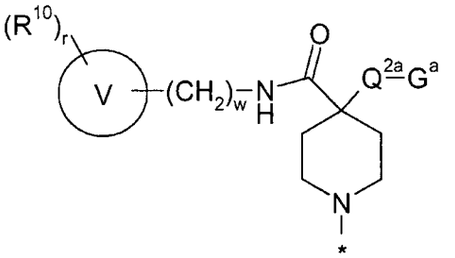
25. A compound according to any one of claims 2 to 19 wherein HET is optionally substituted with 0, 1 or 2 substituents.

26. A compound according to claim 25 wherein HET is optionally substituted with 0 or 1 substituents.

27. A compound according to any one of claims 3 to 26 wherein HET is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from fluorine; chlorine; methoxy; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; and methyl.

28. A compound according to claim 27 wherein the substituents are selected from chlorine and methyl.

29. A compound according to claim 1 wherein GP is a group GP2:



(GP2)

wherein

the ring V is a monocyclic or bicyclic heteroaryl group of 5 to 10 ring members containing up to 4 heteroatom ring members selected from O, N and S;

r is 0, 1, 2, 3 or 4;

w is 0 or 1;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and $(R^q)C=CH$;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; and

R^{10} is selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members; a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having

from 3 to 12 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} hydrocarbyl; and

X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$.

30. A compound according to claim 29 wherein T is N and J^1-J^2 is HC=CH.

31. A compound according to claim 29 wherein T is CH and J^1-J^2 is HC=CH.

32. A compound according to claim 29 wherein T is N and J^1-J^2 is N=CH.

33. A compound according to any one of claims 29 to 32 wherein Q^{2a} is a bond or a group $(CH_2)_a$ where a is 1, 2 or 3.

34. A compound according to claim 33 wherein Q^{2a} is a bond or a group $(CH_2)_a$ where a is 1 or 2.

35. A compound according to claim 34 wherein Q^{2a} is a group $(CH_2)_a$ where a is 1.

36. A compound according to any one of claims 29 to 35 wherein G^a is NR^2R^3.

37. A compound according to claim 36 wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy.

38. A compound according to claim 37 wherein the optionally substituted alkyl group forming part of NR^2R^3 is a C_1, C_2 or C_3 alkyl group, for example a methyl group.

39. A compound according to claim 38 wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and methyl and hence NR^2R^3 is an amino, methylamino or dimethylamino group.

40. A compound according to claim 39 wherein NR^2R^3 is an amino group.

41. A compound according to claim 40 wherein NR^2R^3 is a methylamino group.

281

42. A compound according to claim 41 wherein NR^2R^3 is a dimethylamino group.

43. A compound according to any one of claims 29 to 42 wherein the ring V is a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl group containing 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from O, N and S or a 5.6 fused bicyclic heteroaryl group containing 1, 2, 3 or 4 (more preferably 1, 2 or 3 and most preferably 1 or 2) heteroatoms selected from O, N and S.

44. A compound according to claim 43 wherein the ring V is monocyclic.

45. A compound according to claim 44 wherein the ring V contains 1 or 2 heteroatom ring members selected from O, N and S.

46. A compound according to claim 45 wherein the ring V is a pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, oxazole, imidazole, thiazole, isoxazole, isothiazole, pyrazole or thiophene ring.

47. A compound according to claim 46 wherein the ring V is pyridine (e.g. 2, 3 or 4-pyridyl), pyrazine, pyrimidine, pyridazine, oxazole, imidazole, thiazole, isoxazole, isothiazole or pyrazole.

48. A compound according to claim 45 wherein the ring V is a pyridine (e.g. 2, 3 or 4-pyridyl), pyrazine, pyrimidine, pyridazine, oxazole, imidazole, thiazole, thiadiazole (e.g. 1,2,4-thiadiazole), isoxazole, isothiazole, pyrazole or thiophene ring.

49. A compound according to claim 43 wherein the ring V is bicyclic.

50. A compound according to claim 49 wherein the bicyclic ring is a benzoimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzofuran, benzothiophene, indole or quinoline ring.

51. A compound according to claim 50 wherein the bicyclic ring is a benzoimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzofuran or benzothiophene ring.

52. A compound according to any one of claims 43 to 51 wherein the monocyclic and bicyclic rings each contain at least one nitrogen ring member.

53. A compound according to claim 52 wherein the ring V is a pyridine, pyrazine, isoxazole, pyrazole or benzothiazole ring.

54. A compound according to claim 53 wherein the ring V is a 3-pyridyl ring.

55. A compound according to any one of claims 1, 2 and 29 to 54 wherein r is 0, 1 or 2.

56. A compound according to claim 55 wherein r is 0 or 1.

57. A compound according to any one of claims 29 to 56 wherein R^{10} is selected from a group R^{10a} which consists of halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members; a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, OC(O)O, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$, $NR^cC(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, OC(O)O, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$ or $NR^cC(O)NR^c$;

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} hydrocarbyl.

58. A compound according to any one of claims 29 to 56 wherein R^{10} is selected from a group R^{10b} which consists of halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, cyclopropylamino, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members; a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen, carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members, and a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, carbocyclic and heterocyclic groups

having from 3 to 7 ring members and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2 or NR^c; provided that R^a is not a bond when R^b is hydrogen; and

R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl.

59. A compound according to any one of claims 29 to 56 wherein R^{10} is selected from a group R^{10c} which consists of:

halogen,

hydroxy,

trifluoromethyl,

cyano,

amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino,

cyclopropylamino,

monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members of which 0, 1 or 2 are selected from O, N and S and the remainder are carbon atoms, wherein the monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano and methoxy;

a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is selected from hydrogen, monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members of which 0, 1 or 2 are selected from O, N and S and the remainder are carbon atoms, wherein the monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano and methoxy;

and R^b is further selected from a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 7 ring members of which 0, 1 or 2 are selected from O, N and S and the remainder are carbon atoms, wherein the monocyclic carbocyclic and heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano and methoxy, and wherein one or

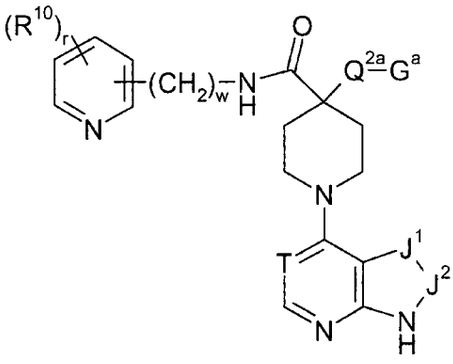
two carbon atoms of the C_{1-8} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S or NR^c; provided that R^a is not a bond when R^b is hydrogen; and
R^c is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl.

60. A compound according to any one of claims 29 to 56 wherein R^{10} is selected from a group R^{11} consisting of halogen, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-5} hydrocarbylamino, a group R^a-R^b wherein R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2; and R^b is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino and mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and wherein one or more carbon atoms of the C_{1-5} hydrocarbyl group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$;
R^c is selected from hydrogen and C_{1-5} hydrocarbyl; and
X^1 is O, S or NR^c and X^2 is =O, =S or $=NR^c$.

61. A compound according to any one of claims 29 to 56 wherein R^{10} is selected from a group R^{24} consisting of fluorine; chlorine; methoxy; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; difluoromethoxy; and methyl.

62. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^4 is hydrogen.

63. A compound of the formula (II):



(II)

or salts, solvates, tautomers or N-oxides thereof, wherein
wherein

r is 0, 1 or 2;

w is 0 or 1;

T is CH or N;

J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and (R^q)C=CH;

R^q is selected from hydrogen, methyl, chlorine and bromine;

Q^{2a} is a bond or a saturated acyclic hydrocarbon linker group containing from 1 to 3 carbon atoms;

G^a is $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 or OH;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen; C_{1-5} alkyl and C_{1-5} alkanoyl wherein the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted by one or more substituents selected from fluorine, hydroxy, cyano, amino, methylamino, dimethylamino and methoxy; and

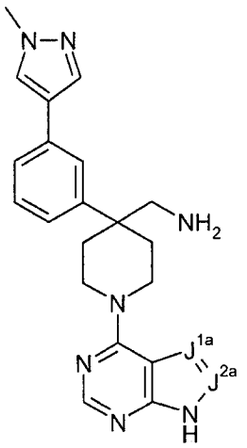
R^{10} is as defined in any one of the preceding claims.

64. A compound according to claim 63 wherein the $-(CH_2)_w$ group is attached to the 3-position of the pyridine ring.

65. A compound according to any one of the preceding claims wherein J^1-J^2 represents a group selected from N=CH, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N and HC=CH.

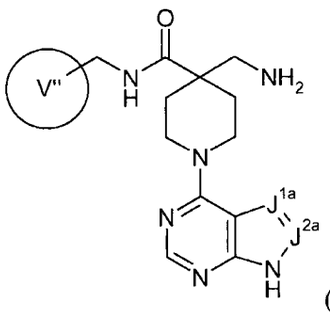
66. A compound according to any one of claims 1 to 10, 14 to 29 and 33 to 64 wherein J^1-J^2 represents a group selected from HC=N, HC=CH, (Br)C=N, (Cl)C=N, (Me)C=N, (Br)C=CH, (Cl)C=CH and (Me)C=CH.

67. A compound according to claim 66 having the formula (III):



or salts, solvates, N-oxides or tautomers thereof, wherein J^{1a} is selected from CH, C-Me, C-Cl and C-Br; and J^{2a} is selected from N and CH.

68. A compound according to claim 65 or claim 66 having the formula (IV):



(IV)

or salts, solvates, N-oxides or tautomers thereof, wherein J^{1a} is selected from N, CH, C-Me, C-Cl and C-Br; J^{2a} is selected from N and CH; and the ring V'' is (i) an optionally substituted heteroaryl ring selected from thienyl, isoxazolyl, indolyl and pyridyl; or (ii) an optionally substituted heteroaryl ring selected from thienyl, isoxazolyl, indolyl, isothiazolyl and pyridyl; wherein in each of (i) and (ii) the optional substituents for the heteroaryl ring are selected from methyl, chlorine, bromine and trifluoromethyl.

69. A compound according to claim 68 wherein J^{1a} is selected from CH, C-Me, C-Cl and C-Br and J^{2a} is selected from N and CH.

70. A compound according to claim 68 wherein J^{1a}-J^{2a} is N=CH.

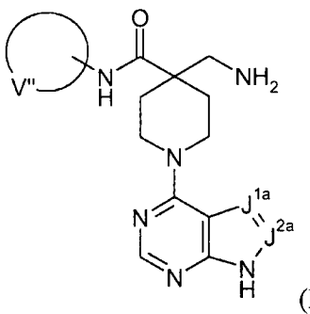
71. A compound according to claim 68 wherein J^{1a}-J^{2a} is CH=CH.

72. A compound according to any one of claims 68 to 71 wherein the optionally substituted heteroaryl ring is selected from 2-thienyl, 5-isoxazolyl, 2-indolyl and 3-pyridyl.

73. A compound according to claim 72 wherein the optionally substituted heteroaryl ring is 2-thienyl substituted by chlorine, methyl or bromine.

74. A compound according to claim 73 wherein the heteroaryl ring is (i) unsubstituted 2-indolyl; or (ii) 2-thiazolyl substituted by a methyl group.

75. A compound according to claim 65 or claim 66 having the formula (IVa):



(IVa)

or salts, solvates, N-oxides or tautomers thereof, wherein J^{1a} is selected from N, CH, C-Me, C-Cl and C-Br; J^{2a} is selected from N and CH; and the ring V'' is (i) an optionally substituted heteroaryl ring selected from thienyl, isoxazolyl, indolyl and pyridyl; or (ii) an optionally substituted heteroaryl ring selected from thienyl, isoxazolyl, indolyl, isothiazolyl and pyridyl; wherein in each of (i) and (ii) the optional substituents for the heteroaryl ring are selected from methyl, chlorine, bromine and trifluoromethyl.

76. A compound according to claim 75 wherein J^{1a} is selected from CH, C-Me, C-Cl and C-Br and J^{2a} is selected from N and CH.

77. A compound according to claim 75 wherein J^{1a}-J^{2a} is N=CH.

78. A compound according to claim 75 wherein J^{1a}-J^{2a} is CH=CH.

79. A compound according to any one of claims 1 to 23 wherein GP is a group GP1 and HET is a non-aromatic heterocyclic group optionally substituted by one or more substituents R^{11} as defined in claim 1.

80. A compound according to claim 79 wherein HET is a monocyclic hetereocyclic group of 4 to 7 ring members of which up to 2 are heteroatoms selected from O, N and S.

81. A compound according to claim 80 wherein the heterocyclic group HET is selected from azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepine, piperazine, morpholine and thiomorpholine, each optionally substituted by one or more substituents R^{11} as defined in claim 1.

82. A compound according to claim 81 wherein the heterocyclic group HET is optionally substituted piperidine.

83. A compound according to claim 82 wherein the optionally substituted piperidine group is 4,4-dimethylpiperidine.

84. A compound according to claim 1 selected from:
4-aminomethyl-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide;
4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide;
4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-amide;
4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)amide;
4-amino-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide;
C-[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;

C-[4-[3-(2-methyl-thiophen-3-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;
C-[4-[3-(5-fluoro-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine (;
methyl-[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-ylmethyl]-amine;
[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-methanol;
4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide;
6-{4-aminomethyl-4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]piperidin-1-yl}-7,9-dihydro-purin-8-one;
C-[4-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-methylamine;
4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide hydrochloride;
4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride;
4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amide hydrochloride;
4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amide hydrochloride;
4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (benzothiazol,2-ylmethyl)-amide hydrochloride;
4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (5-chloro-pyridin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride;
4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide hydrochloride;
4-(aminomethyl)-N-((5-bromothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-((3-bromoisoxazol-5-yl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
N-((1H-indol-2-yl)methyl)-4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperidine-4-carboxamide;
(1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine;
(1-(5-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine;
(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine;
(1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)piperidin-4-yl)methanamine;
N,N-dimethyl-1-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methanamine;
6-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl)-9H-purine;
3-(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)propan-1-amine;
2-amino-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide;
2-(dimethylamino)-N-((4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide;
4-[3-(1-methylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

291

4-amino-N-[(5-chlorothiophen-2-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(quinolin-3-ylmethyl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(pyridin-4-ylmethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[[3-(4-chlorophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1-methylpyrazol-4-yl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (2-phenyl-thiazol-5-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-bromo-isoxazol-5-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-amide;

4-amino-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (1*H*-indol-2-ylmethyl)-amide;

(4-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-amide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-amide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide;
4-amino-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid [3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide;
4-amino-1-(9H-purin-6-yl)-piperidine-4-carboxylic acid (3-benzooxazol-2-yl-phenyl)-amide;
4-(aminomethyl)-N-(4-methylthiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-6-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(6-(methylsulfonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)thiazol-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(pyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
(4-(3-fluoro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine;

(4-(3-fluoro-5-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methanamine;
4-(aminomethyl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide
[4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;
[4-[3-(4-methylpyridin-3-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;
[4-(3-pyridin-4-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;
[4-(3-pyridin-3-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;
[4-(3-pyrimidin-5-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;
[4-[3-(furan-2-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;
[4-(3-furan-3-ylphenyl)-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;
[4-[3-(1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-1-(7H-pyrrolo[3,2-e]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]methanamine;
4-(aminomethyl)-N-(5-chloropyridin-2-yl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;
4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidine-4-carboxamide; and salts, solvates, tautomers and N-oxides thereof.

85. A compound as defined in any one of the preceding claims in the form of a salt, solvate or N-oxide.

86. A compound as defined in any one of claims 1 to 85 for use in the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase B.

87. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 85 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase B.

88. A method for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase B, which method comprises administering to a subject in need thereof a compound as defined in any one of claims 1 to 85.

89. A method for treating a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal, the method comprising administering to the mammal a compound as defined in any one of claims 1 to 85 in an amount effective to inhibit protein kinase B activity.

90. A method of inhibiting protein kinase B, which method comprises contacting the kinase with a kinase-inhibiting compound as defined in any one of claims 1 to 85.

91. A method of modulating a cellular process (for example cell division) by inhibiting the activity of a protein kinase B using a compound as defined in any one of claims 1 to 85.

92. A compound as defined in any one of claims 1 to 85 for use in the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase A.

93. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 85 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase A.

94. A method for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase A, which method comprises administering to a subject in need thereof a compound as defined in any one of claims 1 to 85.

95. A method for treating a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal, the method comprising administering to the mammal a compound as defined in any one of claims 1 to 85 in an amount effective to inhibit protein kinase A activity.

96. A method of inhibiting protein kinase A, which method comprises contacting the kinase with a kinase-inhibiting compound as defined in any one of claims 1 to 85.

97. A method of modulating a cellular process (for example cell division) by inhibiting the activity of a protein kinase A using a compound as defined in any one of claims 1 to 85.

98. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 85 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease state or condition arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death.

99. A method for treating a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal, which method comprises administering to the mammal a compound as defined in any one of claims 1 to 85 in an amount effective in inhibiting abnormal cell growth.

100. A method for alleviating or reducing the incidence of a disease or condition comprising or arising from abnormal cell growth or abnormally arrested cell death in a mammal, which method comprises administering to the mammal a compound as defined in any one of claims 1 to 85 in an amount effective in inhibiting abnormal cell growth.

101. A pharmaceutical composition comprising a novel compound as defined in any one of claims 1 to 85 and a pharmaceutically acceptable carrier.

102. A compound as defined in any one of claims 1 to 85 for use in medicine.

103. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 85 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of any one of the disease states or conditions disclosed herein.

104. A method for the treatment or prophylaxis of any one of the disease states or conditions disclosed herein, which method comprises administering to a patient (e.g. a patient in need thereof) a compound (e.g. a therapeutically effective amount) as defined in any one of claims 1 to 85.

105. A method for alleviating or reducing the incidence of a disease state or condition disclosed herein, which method comprises administering to a patient (e.g. a patient in need thereof) a compound (e.g. in a therapeutically effective amount) as defined in any one of claims 1 to 85.

106. A method for the diagnosis and treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase B, which method comprises (i) screening a patient to determine whether a disease or condition from which the patient is or may be suffering is one which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase B; and (ii) where it is indicated that the disease or condition from which the patient is thus susceptible, thereafter administering to the patient a compound as defined in any one of claims 1 to 85.

107. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 85 for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a disease state or condition in a patient who has been screened and has been determined as suffering from, or being at risk of suffering from, a disease or condition which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase B.

108. A method for the diagnosis and treatment of a disease state or condition mediated by protein kinase A, which method comprises (i) screening a patient to determine whether a disease or condition from which the patient is or may be suffering is one which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase A; and (ii) where it is indicated that the disease or condition from which the patient is thus susceptible, thereafter administering to the patient a compound as defined in any one of claims 1 to 85.

109. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 85 for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a disease state or condition in a patient who has been screened and has been determined as suffering from, or being at risk of suffering from, a disease or condition which would be susceptible to treatment with a compound having activity against protein kinase A.

110. A compound as defined in any one of claims 1 to 85 for use as a modulator (e.g. inhibitor) of protein kinase B and/or protein kinase A.

111. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 85 for the manufacture of a medicament for modulating (e.g. inhibiting) protein kinase B and/or protein kinase A.

112. A method of modulating (e.g. inhibiting) protein kinase B and/or protein kinase A; which method comprises bringing the protein kinase B and/or protein kinase A (e.g. in a cellular environment - for example *in vivo*) into contact with a compound as defined in any one of claims 1 to 85.

PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE CONTIENEN UNA UNIDAD HETEROARILAMIDA O HETEROARILFENILO

La presente invención se refiere a compuestos de purina, purinona y desazapurina y desazapurinona o isómeros estructurales de los mismos que inhiben o modulan la actividad de la proteína quinasa B (PKB) y/o la proteína quinasa A (PKA), al uso de dichos compuestos en el tratamiento o la profilaxis de estados de enfermedad o trastornos mediados por PKB y/o PKA y a compuestos novedosos con actividad inhibidora o moduladora de PKB y/o PKA. También se proveen composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos e intermediarios químicos novedosos.

Antecedentes de la invención:

Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I y II,* Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas se pueden clasificar en familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que en general corresponden a cada una de dichas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., *FASEB J.,* 9:576-596 (1995); Knighton, et al., *Science,* 253:407-414 (1991); Hiles, et al., *Cell,* 70:419-429 (1992); Kunz, et al., *Cell,* 73:585-596 (1993); García-Bustos, et al., *EMBO J.,* 13:2352-2361 (1994)).

Las proteína quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Dichos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido, e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individuo puede estar regulada por más de un mecanismo.

Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferente que incluyen, en un sentido no limitativo, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, agregando grupos fosfato a las proteínas blanco. Dichos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de activación/desactivación que pueden modular o regular la función biológica de la proteína blanco. La fosforilación de proteínas blanco tiene lugar como respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estrés ambiental o nutricional, etc. La proteína quinasa apropiada funciona en la señalización de vías metabólicas activando o inactivando (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una

enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína citoesquelética, canal o bomba de iones o un factor de transcripción. La señalización fuera de control debida a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha relacionado con diversas enfermedades, que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y trastornos del sistema inmune, enfermedades y trastornos del sistema nervioso central y la angiogénesis.

La apoptosis o muerte celular programada es un proceso fisiológico importante que elimina las células que ya no son necesarias para un organismo. El proceso es importante en el crecimiento y desarrollo embrionario temprano ya que permite una degradación controlada no necrótica, la eliminación y la recuperación de componentes celulares. La eliminación de células por apoptosis también es importante para mantener la integridad cromosómica y genómica de las poblaciones de células en crecimiento. En el ciclo de crecimiento celular existen diversos puntos de control conocidos donde se controlan cuidadosamente el daño al ADN y la integridad genómica. La respuesta a la detección de anomalías en dichos puntos de control consiste en detener el crecimiento de dichas células e iniciar procesos de reparación. Si el daño o las anomalías no se pueden reparar entonces comienza la apoptosis de la célula dañada para prevenir la propagación de fallas y errores. Las células cancerosas contienen de manera consistente numerosas mutaciones, errores o reordenamientos en su ADN cromosómico. Está ampliamente difundida la creencia que esto ocurre en parte porque la mayoría de los tumores tiene un defecto en uno o más de los procesos responsables del inicio del proceso de apoptosis. Los mecanismos normales de control no pueden matar las células cancerosas y los errores cromosómicos o de codificación del ADN continúan propagándose. Como consecuencia, la restauración de dichas señales pro-apoptóticas o la supresión de señales de supervivencia no reguladas es un medio atractivo de tratar el cáncer.

Desde hace mucho se sabe que la vía metabólica de transducción de la señal que contiene las enzimas fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), PDK1 y PKB entre otras, interviene en el aumento de la resistencia a la apoptosis o las respuestas de supervivencia en muchas células. Existe una sustancial cantidad de datos que indican que dicha vía metabólica es una importante vía metabólica de supervivencia que utilizan muchos factores de crecimiento para suprimir la apoptosis. Las enzimas de la familia PI3K son activadas por un rango de factores de crecimiento y de supervivencia como por ejemplo EGF, PDGF y, a través de la generación de polifosfatidilinositoles, inicia la activación de los eventos de señalización descendentes incluyendo la actividad de las quinasas PDK1 y la proteína quinasa B (PKB) también conocida como Akt. Esto también se cumple en tejidos huésped, por ejemplo en células del endotelio vascular así como neoplasias. La PKB es una proteína ser/thr quinasa que consiste en un

dominio quinasa junto con un dominio PH N-terminal y un dominio regulador C-terminal. La propia enzima PKB_{alfa} (akt1) está fosforilada en la Thr 308 por la PDK1 y en la Ser 473 por la 'PDK2' que según se cree ahora es constituido a partir del blanco de la rapamicina (TOR) quinasa y su proteína asociada, rictor. La activación completa requiere fosforilación en ambos sitios mientras que se requiere la asociación entre PIP3 y el dominio PH para el anclaje de la enzima a la cara citoplasmática de la membrana lipídica proveyendo un acceso óptimo a los sustratos.

Se ha sugerido que al menos 10 quinasas funcionan como una Ser 473 quinasa incluyendo proteína quinasa activada por mitógeno (MAP)-proteína quinasa activada-2 (MK2), quinasa ligada a integrina (ILK), p38 MAP quinasa, proteína quinasa C alfa (PKC alfa), PKC beta, la quinasa relacionada con NIMA-6 (NEK6), el blanco de mamífero de rapamicina (mTOR), la proteína quinasa dependiente de ADN de cadena doble (DNK-PK) y el producto del gen de ataxia telangiectasia mutado (ATM). Los datos disponibles sugieren que se pueden usar múltiples sistemas en las células para regular la activación de PKB. La activación completa requiere fosforilación en ambos sitios mientras que se requiere la asociación entre PIP3 y el dominio PH para el anclaje de la enzima a la cara citoplasmática de la membrana lipídica proveyendo un acceso óptimo a los sustratos.

Recientemente, se ha informado que las mutaciones somáticas dentro de la subunidad catalítica de PI3K, PIK3CA, son comunes (25-40%) en el cáncer colorrectal, gástrico, de mama, de ovario y en los tumores de cerebro de alto grado. Las mutaciones PIK3CA son eventos comunes que pueden tener lugar en la carcinogénesis temprana de vejiga. En los carcinomas de mama invasivos, las alteraciones PIK3CA están presentes principalmente en los tumores de lóbulos y conductos. La vía PI3K está ampliamente activada en los carcinomas de endometrio, y la combinación de las alteraciones PIK3CA/PTEN podrían cumplir un rol en el desarrollo de estos tumores. Los tumores activados por mutaciones de PI3 quinasa y pérdida de PTEN tendrán una activación sostenida de PKB y como resultado de ello serán desproporcionadamente sensibles a una inhibición por inhibidores de PKA/PKB.

A su vez, la PKB activada fosforila un rango de sustratos que contribuyen a la respuesta de supervivencia total. Aunque no se pueda asegurar que los inventores comprendan todos los factores responsables de mediar la respuesta de supervivencia dependiente de PKB, se cree que algunas acciones importantes son la fosforilación y la inactivación del factor pro-apoptótico BAD y caspasa 9, fosforilación del factor de transcripción Forkhead es por ejemplo FKHR que causa su exclusión del núcleo, y activación de la vía metabólica NfkappaB por fosforilación de las quinasas secuencia arriba en la cascada.

Además de las acciones anti-apoptóticas y pro-supervivencia de la vía metabólica PKB, la enzima también desempeña un importante papel al promover la proliferación celular. Nuevamente, es probable que dicha acción sea mediada por diversas acciones, algunas de las cuales se cree que son la fosforilación e inactivación del inhibidor quinasa de $p21^{Cip1/WAF1}$ dependiente de ciclina, y fosforilación y activación de mTOR, una quinasa que controla diversos aspectos del tamaño y crecimiento celular y de la traducción de proteínas.

La fosfatasa PTEN que desfosforila e inactiva polifosfatidil-inositoles es una proteína supresora de tumores clave que normalmente actúa regulando la vía metabólica de supervivencia PI3K/PKB. La importancia de la vía metabólica PI3K/PKB en la génesis de tumores se pueden juzgar basándose en la observación que la PTEN es uno de los objetivos de mutación más comunes en tumores humanos, habiéndose descubierto mutaciones en dicha fosfatasa en ~50% o más de los melanomas (Guldberg et al. 1997, Cancer Research 57, 3660-3663) y en tipos de cáncer de próstata avanzados (Cairns et al. 1997 Cancer Research 57, 4997). Dichas observaciones y otras sugieren que un amplio rango de tipos de tumores dependiente de la actividad aumentada de la PKB con respecto al crecimiento y supervivencia y podría responder terapéuticamente a los inhibidores de PKB apropiados.

Existen 3 isoformas de PKB íntimamente relacionadas denominadas alfa, beta y gamma (AKT1, 2 y 3), que los estudios genéticos sugieren que tienen funciones diferentes pero superpuestas. La evidencia sugiere que todos ellos pueden desempeñar un papel en el cáncer de manera independiente. Por ejemplo se ha descubierto que la PKB beta se sobreexpresa o activa en 10 - 40% de los tipos de cáncer de ovarios y pancreático (Bellacosa et al. 1995, *Int. J. Cancer* 64, 280 - 285; Cheng et al. 2000, Oncogene 19, 2324 - 2330), la PKB alfa es amplificada en cáncer gástrico, de próstata y de mamas humano (Staal 1987, PNAS 84, 5034 - 5037; Sun et al. 2001, Am. J. Pathol. 159, 431 - 437) y se ha observado actividad aumentada de la PKB gamma en líneas celulares de cáncer independientes de esteroides de mamas y próstata (Nakatani et al. 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528 - 21532).

La vía metabólica de las PKB también funciona en el crecimiento y supervivencia de los tejidos normales y puede estar regulada durante la fisiología normal para controlar la función de células y tejidos. De esa manera, los trastornos asociados con proliferación y supervivencia indeseables de las células y tejidos normales también pueden beneficiarse para uso terapéutico del tratamiento con un inhibidor de PKB. Los ejemplos de dichos trastornos son: trastornos de células inmunes asociados con expansión prolongada y la supervivencia de la población de células que causa una respuesta inmune prolongada o sensibilizada. Por ejemplo, la respuesta de los linfocitos T y B a antígenos o factores de crecimiento cognados como por

201

ejemplo gamma interferón activa la vía metabólica PI3K/PKB y es responsable de mantener la supervivencia de los clones de linfocitos específicos del antígeno durante la respuesta inmune. En los trastornos donde los linfocitos y otras células inmunes responden a antígenos inapropiados propios o extraños o donde otras anomalías conducen a una activación prolongada, la vía metabólica de las PKB contribuye con una importante señal de supervivencia que impide a los mecanismos normales mediante los cuales se termina la respuesta inmune de la población de células activadas mediante apoptosis. Existe una considerable cantidad de evidencia que demuestra la expansión de poblaciones de linfocitos que responden a antígenos propios en trastornos autoinmunes como por ejemplo esclerosis múltiple y artritis. La expansión de poblaciones de linfocitos que responden de manera inapropiada a los antígenos extraños es una característica de otro conjunto de trastornos como por ejemplo respuestas alérgicas y asma. En resumen, la inhibición de PKB puede proveer un tratamiento beneficioso para los trastornos inmunes.

Otros ejemplos de expansión, crecimiento, proliferación, hiperplasia y supervivencia inapropiadas de células normales donde la PKB puede desempeñar un papel incluye pero sin limitaciones: ateroesclerosis, miopatía cardiaca y glomerulonefritis.

Además del papel en el crecimiento celular y la supervivencia, la vía metabólica de las PKB funciona en el control del metabolismo de la glucosa por la insulina. Hay evidencia disponible de ratones deficientes en las isoformas alfa y beta de PKB que sugiere que dicha acción es mediada principalmente por la isoforma beta. Como una consecuencia, los moduladores de actividad de la PKB también pueden tener utilidad en las enfermedades donde exista una disfunción del metabolismo de la glucosa y del almacenamiento de energía como por ejemplo en diabetes, enfermedad metabólica y obesidad.

La proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (PKA) es una proteína quinasa serina/treonina que fosforila un amplio rango de sustratos y se relaciona con la regulación de muchos procesos celulares que incluyen crecimiento celular, diferenciación celular, conductividad del canal de iones, transcripción de genes y liberación sináptica de neurotransmisores. En su forma inactiva, la holoenzima PKA es un tetrámero que comprende dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas.

La PKA actúa como un conector entre los eventos de transducción de señal mediados por la proteína G y los procesos celulares regulados por los mismos. La unión de un ligando hormona, como por ejemplo glucagón, a un receptor transmembrana activa una proteína G acoplada al receptor (proteína de unión a GTP e hidrolizante). Con la activación, se disocia la subunidad alfa de la proteína G y se une a la adenilato ciclasa y la activa, lo que a su vez

302

convierte el ATP en AMP cíclico (AMPc). El AMPc que se produce de esa manera se une luego a las subunidades reguladoras de la PKA que causan la disociación de las subunidades catalíticas asociadas. Las subunidades catalíticas de PKA, que son inactivas cuando están asociadas con las subunidades reguladoras, se activan al disociarse y participan en la fosforilación de otras proteínas reguladoras.

Por ejemplo, la subunidad catalítica de la PKA fosforila la quinasa Fosforilasa Quinasa que se relaciona con la fosforilación de la Fosforilasa, la enzima responsable de la descomposición del glucógeno para liberar glucosa. La PKA también se relaciona con la regulación de los niveles de glucosa por fosforilación y la desactivación de la glucógeno sintasa. Por lo tanto, los moduladores de la actividad de la PKA (cuyos moduladores pueden aumentar o disminuir la actividad de la PKA) pueden ser útiles en el tratamiento o la gestión de enfermedades donde existe una disfunción del metabolismo de la glucosa y del almacenamiento de energía como por ejemplo diabetes, enfermedad metabólica y obesidad.

La PKA también se ha establecido como un inhibidor agudo de la activación de linfocitos T. Anndahl *et al,* han investigado el posible rol de la PKA tipo I en la disfunción de linfocitos T inducida por VIH basado en el hecho que los linfocitos T de pacientes infectados con VIH tienen niveles incrementados de AMPc y son más sensibles a una inhibición por análogos de AMPc que los linfocitos T normales. A partir de sus estudios, ellos concluyeron que la activación aumentada de la PKA de tipo I puede contribuir a una disfunción progresiva de las células T en la infección por VIH y que por lo tanto la PKA de tipo I puede ser un objetivo potencial para la terapia con inmunomoduladores. Aandahl, E. M., Aukrust, P., Skålhegg, B. S., Müller, F., Frøly, S. S., Hansson, V., Taskén, K. P*rotein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. FASEB J.* 12, 855 - 862 (1998).

También se ha reconocido que las mutaciones en la subunidad reguladora de la PKA pueden conducir a una hiperactivación en el tejido endocrino.

Debido a la diversidad y la importancia de la PKA como mensajero en la regulación celular, las respuestas anormales de AMPc pueden conducir a una variedad de enfermedades en humanos, como por ejemplo crecimiento y proliferación celular irregulares (Stratakis, C. A.; Cho-Chung, Y. S.; *Protein Kinase A and human diseases. Trends Endrocri. Metab.* 2002, 13, 50-52). La sobreexpresión de la PKA se ha observado en una variedad de células de cáncer humano que incluyen aquellas provenientes de pacientes de cáncer de ovario, de mama y colon. Por lo tanto, la inhibición de la PKA podría ser un enfoque para el tratamiento de cáncer (Li, Q.; Zhu, G-D.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 939-971).

Por una revisión del papel de la PKA en las enfermedades humanas, véase por

203

ejemplo, *Protein Kinase A and Human Disease*, editado por Constantine A. Stratakis, *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volumen 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9.

Se ha revelado que diversas clases de compuestos presentan actividad inhibidora de PKA y de PKB.

En WO 99/65909 (Pfizer) se revela una clase de compuestos de pirrol[2,3-d]pirimidina con actividad proteína tirosina quinasa y que son de potencial utilidad como agentes inmunosupresores.

En WO 2004/074287 (AstraZeneca) se revelan piperazinil-piridil amidas para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tal como artritis. El grupo piperazina en los compuestos se puede ligar a un grupo purina.

En WO02/18348 (F. Hoffman La Roche) se revela una clase de derivados de amino-quinazolina como antagonistas alfa-1 adrenérgicos. Un método para preparar los compuestos de amino-quinazolina comprende el uso de una amina cíclica gem-disustituida, tal como piperidina, en la cual uno de los sustituyentes gem es un grupo aminometilo.

En WO03/088908 (Bristol Myers Squibb) se describen N-heteroaril-4,4-dipiperidinas sustituidas como inhibidores de los canales de potasio.

En WO01/07050 (Schering) se revelan piperidinas sustituidas como agonistas del receptor de nociceptina ORL-1 para su uso en el tratamiento de tos.

En US 2003/0139427 (OSI) se revelan purinas y análogos de purina sustituidas con pirrolidina y piperidina que tienen actividad de unión al receptor de adenosina.

En WO 2004/043380 (Harvard College *et al.*) se revelan agentes marcados con tecnecio y renio para el diagnóstico por imágenes que contienen ligandos quelantes de iones metálicos piperidina disustituidos.

En WO 97/38665 (Merck) se revelan derivados piperidina gem-disustituidos que presentan actividad inhibidora de la farnesil transferasa.

En EP 1568699 (Eisai) se revelan compuestos de anillos fusionados 1,3-dihidroimidazol con actividad inhibidora de DPPIV. Se describe que los compuestos tienen un rango de usos potenciales incluyendo el tratamiento de cáncer.

En cada una de US 2003/0073708 y US 2003/045536 (ambas a nombre de Castelhano *et al*), WO 02/057267 (OSI Pharmaceuticals) y WO 99/62518 (Cadus Pharmaceutical Corporation) se revela una clase de 4-aminodesazapurinas en las cuales el grupo 4-amino puede formar parte de una amina cíclica, tal como azetidina, pirrolidina y piperidina, Se describe que los compuestos tienen actividad antagonista del receptor de adenosina.

En US 6162804 (Merck) se divulga una clase de compuestos de benzimidazol y aza-

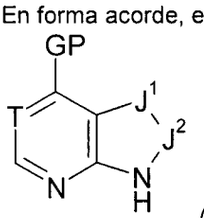
benzimidazol que tienen actividad inhibidora de tirosina quinasas.

En WO 2005/061463 (Astex) se divulgan compuestos pirazol que presentan actividad inhibidora de PKB y PKA.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La invención provee compuestos que tienen actividad inhibidora o moduladora de la proteína quinasa B (PKB) y/o de la proteína quinasa A (PKA), y se prevé que pueden ser de utilidad para prevenir o tratar estados de enfermedad o afecciones mediadas por PKB y/o PKA.

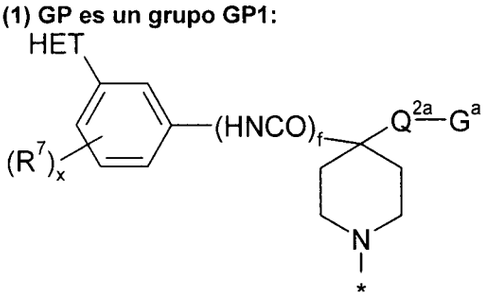
En forma acorde, en un aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos del mismo, en donde

(1) GP es un grupo GP1:



(GP1)

en donde f es 0 o 1, x es 0, 1, 2 ó 3 y HET es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene hasta 4 heteroátomos miembros del anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-5} hidrocarbilamino, y un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino y mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-5} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo;

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y (R^q)C=CH;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

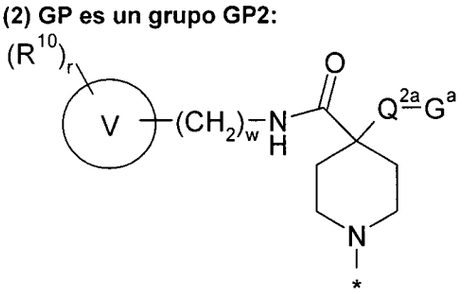
G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi; o NR^2R^3 forma un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros que contiene opcionalmente, además del átomo de nitrógeno de NR^2R^3 un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4} alquilo;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_{1-5} hidrocarbilo saturado, ciano, $CONH_2$, CF_3 y NH_2; y

R^7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano; o

(2) GP es un grupo GP2:



(GP2)

en donde

el anillo V es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de entre 5 y 10 miembros del anillo que contiene hasta 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4 (e.g. r es 0, 1 ó 2);

w es 0 o 1;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y (R^q)C=CH;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

306

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_{1-5} hidrocarbilo saturado, ciano, $CONH_2$, CF_3 y NH_2; y

R^{10} se selecciona entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo, y un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo, y un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$.

La invención provee también:

- Un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo de los mismos según se define aquí, para utilizar en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o trastorno mediado por una proteína quinasa B.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo de los mismos según se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o trastorno mediado por proteína quinasa B.
- Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o trastorno mediado por proteína quinasa B, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo de los mismos según se define aquí.
- Un compuesto de la fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo según

se define en la presente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que comprende o que surge debido a un crecimiento celular anormal o un arresto anormal en muerte celular en un mamífero.

- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo del mismo según se define en la presente para la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o afección que comprende o que surge debido a un crecimiento celular anormal o un arresto anormal en muerte celular en un mamífero.
- Un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende o es causado por el crecimiento celular anormal en un mamífero, donde dicho método comprende administrar al mamífero un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente, en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento celular anormal o la muerte celular detenida anormalmente.
- Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o trastorno que comprende o es causado por el crecimiento celular anormal o la muerte celular detenida anormalmente en un mamífero, donde dicho método comprende administrar al mamífero un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente, en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento celular anormal.
- Un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende o es causado por el crecimiento celular anormal o la muerte celular detenida anormalmente en un mamífero, donde dicho método comprende administrar al mamífero un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente, en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de la proteína quinasa B.
- Un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo del mismo según se define en la presente para su uso en la inhibición de una proteína quinasa B.
- Un método para inhibir una proteína quinasa B, donde dicho método comprende poner la quinasa en contacto con un compuesto inhibidor de quinasa de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente.
- Un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo o realización del mismo, según se define en la presente, para su uso en la modulación de un proceso celular (por ejemplo, división celular) por inhibición de la actividad de una proteína quinasa B y/o una proteína quinasa A.
- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo del mismo según se define en la presente para la elaboración de un medicamento para

modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) por inhibición de la actividad de una proteína quinasa B y/o proteína quinasa A.

- Un método para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) por inhibición de la actividad de una proteína quinasa B y/o proteína quinasa A usando un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo del mismo según se define en la presente.
- Un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo o realización del mismo según se define en la presente para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediado por una proteína quinasa A.
- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo o realización del mismo según se define en la presente para la elaboración de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediado por proteína quinasa A.
- Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o trastorno mediado por la proteína quinasa A, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo o realización del mismo, según se define en la presente.
- Un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende o es causado por el crecimiento celular anormal o la muerte celular detenida anormalmente en un mamífero, donde dicho método comprende administrar al mamífero un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo o realización del mismo, según se define en la presente, en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de la proteína quinasa A.
- Un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo o realización del mismo según se define en la presente para inhibir una proteína quinasa A.
- Un método para inhibir una proteína quinasa A, donde dicho método comprende poner la quinasa en contacto con un compuesto inhibidor de una quinasa de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo o realización del mismo según se define en la presente.
- Un método para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) por inhibición de la actividad de una proteína quinasa A usando un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo del mismo según se define en la presente.
- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para la

profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o trastorno causado por el crecimiento celular anormal o la muerte celular detenida anormalmente.

- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto novedoso de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
- Un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo del mismo según se define en la presente para su uso en medicina.
- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad o trastornos que se revelan en la presente.
- Un método para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de los estados de enfermedad o trastornos que se revelan en la presente, donde dicho método comprende administrar a un paciente (por ejemplo un paciente que lo necesita) un compuesto (por ejemplo una cantidad eficaz para uso terapéutico) de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente.
- Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o afección que se revela en la presente, donde dicho método comprende administrar a un paciente (por ejemplo un paciente que lo necesita) un compuesto (por ejemplo una cantidad eficaz para uso terapéutico) de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente.
- Un método para el diagnóstico y tratamiento de un estado de enfermedad o trastorno mediado por una proteína quinasa B, donde dicho método comprende (i) examinar un paciente para determinar si una enfermedad o trastorno que el paciente padece o que puede padecer podría ser susceptible de tratamiento con un compuesto que presenta actividad contra la proteína quinasa B; y (ii) cuando se indica que la enfermedad o el trastorno que sufre el paciente es susceptible, administrarle a continuación al paciente un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente.
- El uso de un compuesto de la fórmula (I), o II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado de enfermedad o trastorno en un paciente que ya ha sido examinado y se ha determinado que sufre, o que tiene el riesgo de sufrir, una enfermedad o trastorno que puede ser susceptible de tratamiento con un

310

compuesto que presenta actividad contra la proteína quinasa B.

- Un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo del mismo según se define en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un estado de enfermedad o afección en un paciente que ya ha sido examinado y se ha determinado que sufre, o que tiene el riesgo de sufrir, de una enfermedad o afección que puede ser susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra una proteína quinasa B.
- Un método para el diagnóstico y tratamiento de un estado de enfermedad o trastorno mediado por una proteína quinasa A, donde dicho método comprende (i) examinar un paciente para determinar si una enfermedad o trastorno que el paciente padece o que puede padecer podría ser susceptible de tratamiento con un compuesto que presenta actividad contra la proteína quinasa A; y (ii) cuando se indica que la enfermedad o el trastorno que sufre el paciente es susceptible, administrarle a continuación al paciente un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo del mismo, según se define en la presente.
- Un compuesto de la fórmula (I) o (II) o cualquier subgrupo o realización del mismo según se define en la presente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un estado de enfermedad o afección en un paciente que ya ha sido examinado y se ha determinado que sufre, o que tiene el riesgo de sufrir, de una enfermedad o afección que puede ser susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra una proteína quinasa A.
- El uso de un compuesto de la fórmula (I), o II), o cualquier subgrupo o realización del mismo, según se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado de enfermedad o trastorno en un paciente que ya ha sido examinado y se ha determinado que sufre, o que tiene el riesgo de sufrir, una enfermedad o trastorno que puede ser susceptible de tratamiento con un compuesto que presenta actividad contra la proteína quinasa B.
- Un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo o realización del mismo, según se define en la presente, para su uso como un modulador (por ejemplo, un inhibidor) de la proteína quinasa B y/o la proteína quinasa A.
- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo o realización del mismo, según se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibir) una proteína quinasa B y/o una proteína quinasa A.

311

- Un método para modular (por ejemplo inhibir) una proteína quinasa B y/o proteína quinasa A; donde dicho método comprende poner una proteína quinasa B y/o una proteína quinasa A (por ejemplo en un entorno celular, por ejemplo *in vivo*) en contacto con un compuesto de la fórmula (I) o (II), o cualquier subgrupo o realización del mismo, según se define en la presente.

Preferencias generales y definiciones

Toda referencia a la Fórmula (I) en la presente también hará referencia a cualquier subgrupo de compuestos de la fórmula (I) o (II) o cualquier realización o ejemplo de los mismos, a menos que el contexto indique de otra manera.

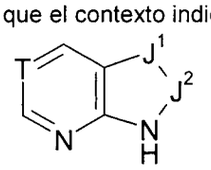
Según se utiliza en la presente, el término "modulación", aplicado a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. De este modo, la modulación abarca cambios fisiológicos que producen un incremento o una disminución en la actividad proteína quinasa relevante. En este último caso, la modulación se puede describir como una "inhibición". La modulación puede ser directa o indirecta, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluyendo por ejemplo a nivel de la expresión genética (incluyendo, por ejemplo, una modificación de la transcripción, traducción y/o de post-traducción), a nivel de la expresión de los genes que codifican los elementos reguladores que actúan directa o indirectamente sobre los niveles de actividad quinasa. Entonces, la modulación puede implicar una expresión elevada/suprimida o una sobre o subexpresión de una quinasa, incluyendo la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y/o una mayor o menor expresión debido a un efecto de la transcripción, así como una hiper (o hipo) actividad y (des)activación de la o las proteína quinasas (incluyendo (des)activación) por una o más mutaciones. Los términos "modulado", "modulador" y "modular" se interpretarán en consecuencia.

Según se utiliza en la presente, el término "mediado", según se usa por ejemplo junto con una quinasa según se describe en la presente (y aplicado por ejemplo a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) pretende operar de manera limitativa de modo tal que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los cuales se aplica el término comprenden aquellos en los cuales la quinasa cumple un rol biológico. En los casos donde el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, el rol biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o su etiología o progreso). Por consiguiente, la actividad quinasa (y en particular los niveles aberrantes de actividad quinasa,

312

por ejemplo una sobreexpresión de una quinasa) no es necesariamente la causa proximal de dicha enfermedad, estado o afección: En su lugar, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediadas por quinasas incluyen los que presentan etiologías multifactoriales y progresos complejos en donde la quinasa en cuestión solamente está parcialmente involucrada. En los casos donde el término se aplica al tratamiento, la profilaxis o la intervención, el rol que desempeña la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la operación del tratamiento, de la profilaxis o el resultado de la intervención. Por consiguiente, una enfermedad, estado o afección mediada por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier droga o tratamiento particular del cáncer.

En esta memoria descriptiva, las referencias a "un grupo bicíclico" harán referencia, a menos que el contexto indique de otra manera, al siguiente grupo:



En la definición anterior de los compuestos de la fórmula (I), y según se usa de aquí en adelante, el término "hidrocarbilo" es un término genérico que abarca los grupos alifáticos y alicíclicos con una cadena principal totalmente de carbono y que consiste de átomos de carbono e hidrógeno, excepto cuando se especifique de otra manera.

En algunos casos, según se define en la presente, se puede reemplazar uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena principal de carbono por un átomo o grupo de átomos específico. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo y cicloalquenilalquilo. Los ejemplos y preferencias que se expresan más adelante se aplican a cada uno de los grupos sustituyentes hidrocarbilo o hidrocarbilo que contienen grupos sustituyentes a los que se hace referencia en las diferentes definiciones de sustituyentes para los compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos según se definen en la presente, a menos que el contexto indique lo contrario.

En general, a modo de ejemplo, los grupos hidrocarbilo pueden contener hasta cinco átomos de carbono, salvo que el contexto requiera lo contrario. Dentro del subconjunto de grupos hidrocarbilo que contienen entre 1 y 5 átomos de carbono, los ejemplos particulares son los grupos hidrocarbilo C_{1-4} (por ejemplo grupos hidrocarbilo C_{1-3} o grupos hidrocarbilo C_{1-2}), donde los ejemplos específicos pueden tomar cualquier valor individual o combinación de valores que se seleccionan entre grupos hidrocarbilo C_1, C_2, C_3, C_4 o C_5.

El término "hidrocarbilo saturado", ya sea si se usa solo o junto con un sufijo tal como "oxi" (por ejemplo como en "hidrocarbiloxi"), se refiere a un grupo hidrocarbonado no aromático

3B

que no contiene múltiples enlaces, tales como C=C y C=C.

Los grupos hidrocarbilo particulares son grupos hidrocarbilo saturados, tal como grupos alquilo y cicloalquilo, según se definen en la presente.

El término "alquilo" según se usa en la presente abarca grupos alquilo de cadena lineal así como de cadena ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo e isómeros de los mismos. Dentro del subconjunto de grupos alquilo que contienen entre 1 y 5 átomos de carbono, los ejemplos particulares son los grupos alquilo C_{1-4} (por ejemplo, grupos alquilo C_{1-3} o grupos alquilo C_{1-2}).

Los ejemplos de grupos cicloalquilo son aquellos que derivan de ciclopropano, ciclobutano y ciclopentano.

Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitaciones: etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo y pentenilo. Dentro del subconjunto de grupos alquenilo, el grupo alquenilo tendrá entre 2 y 5 átomos de carbono, donde los ejemplos particulares son grupos alquenilo C_{2-4}.

Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo.

Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitaciones: grupos etinilo y 2-propinilo (propargilo). Dentro del subconjunto de grupos alquinilo que contienen entre 2 y 5 átomos de carbono, los ejemplos particulares son los grupos alquinilo C_{2-4}.

Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen grupos ciclobutilmetilo y ciclopropilmetilo.

El término C_{1-8} hidrocarbilo, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo que consiste de átomos de carbono y de hidrógeno y que tienen entre 1 y 8 átomos de carbono. El término abarca grupos C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, fenilo, bencilo y feniletilo, en donde las preferencias y los ejemplos de cada uno de los grupos mencionados son como se definieron previamente. Dentro de esta definición, los grupos C_{1-8} hidrocarbilo particulares son grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo hasta 5 o hasta 4 o hasta 3 átomos de carbono), grupos cicloalquilo de 3 a 7 (más preferentemente de 3 a 6) átomos de carbono, grupos fenilo, bencilo y feniletilo (por ejemplo 1-feniletilo o 2-feniletilo), un subconjunto de grupos C_{1-8} hidrocarbilo que consiste de grupos C_{1-6} alquilo y C_{3-6} cicloalquilo y en particular grupos C_{1-4} alquilo y C_{3-6} cicloalquilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

El término C_{1-5} hidrocarbilo define un subconjunto de grupos C_{1-8} hidrocarbilo y se

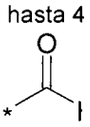
314

refiere a un grupo que consiste de átomos de carbono y de hidrógeno y que tienen entre 1 y 5 átomos de carbono. El término abarca grupos C_{1-5} alquilo, C_{2-5} alquenilo, C_{2-5} alquinilo, C_{3-5} cicloalquilo y C_3-5 cicloalquenilo, en donde las preferencias y los ejemplos de cada uno de los grupos mencionados son como se definieron previamente. Dentro de esta definición, los grupos C_{1-5} hidrocarbilo particulares son grupos C_{1-5} alquilo y C_{3-5} cicloalquilo. Los ejemplos particulares de grupos C_{1-5} alquilo y C_{3-5} cicloalquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

El término C_{1-4} hidrocarbilo define un subconjunto de grupos C_{1-5} hidrocarbilo y se refiere a un grupo que consiste de átomos de carbono y de hidrógeno y que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono. El término abarca grupos C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{3-4} cicloalquilo y C_{3-4} cicloalquenilo, en donde las preferencias y los ejemplos de cada uno de los grupos mencionados son como se definieron previamente. Dentro de esta definición, los grupos C_{1-4} hidrocarbilo particulares son grupos C_{1-4} alquilo y C_{3-4} cicloalquilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

En determinados casos, según se define en la presente, se establece que se puede reemplazar opcionalmente uno o más átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$ (o un subgrupo de los mismos), donde X^1 y X^2 son según se definieron precedentemente, siempre que permanezca al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbilo. Por ejemplo, se pueden reemplazar 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono del grupo hidrocarbilo por uno de los átomos o grupos enumerados, y los átomos o grupos reemplazantes pueden ser iguales o diferentes. En general, la cantidad de átomos de carbono en la cadena lineal o principal que se reemplacen corresponderá a la cantidad de átomos en la cadena lineal o principal en el grupo que los reemplaza. Los ejemplos de grupos donde se han reemplazado uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo por un átomo o grupo de reemplazo según se definió antes incluyen éteres y tioéteres (C reemplazado por O o S), amidas, ésteres, tioamidas y tioésteres (C-C reemplazado por $X^1C(X^2)$ o $C(X^2)X^1$), sulfonas y sulfóxidos (C reemplazado por SO o SO_2), aminas (C reemplazado por NR^c) y ureas, carbonatos y carbamatos (C-C-C reemplazado por $X^1C(X^2)X^1$).

El término C_{1-4} acilo, según se utiliza en la presente (ya sea como una unidad discreta o como parte de otro grupo tal como un grupo acilamino o aciloxi) se refiere a un grupo que contiene hasta 4 átomos de carbono y que tiene la siguiente fórmula:



315

donde el asterisco muestra el punto de unión al resto de la molécula y el "hidrocarburo" es un grupo hidrocarbonado de 1 a 3 átomos de carbono. El grupo hidrocarbonado puede ser saturado o insaturado y puede ser un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, según se define en la presente, o un anillo ciclopropilo. En una realización general, el grupo hidrocarbonado es un grupo alquilo o ciclopropilo. En otra realización general, el grupo hidrocarbonado es un grupo alquilo.

Los grupos C_{1-4} acilo particulares son acetilo, propanoílo e isopropanoílo.

El término "aza-cicloalquilo", según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo en donde uno de los miembros del anillo de carbono ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno. Por consiguiente, los ejemplos de grupos aza-cicloalquilo incluyen piperidina y pirrolidina. El término "oxa-cicloalquilo", según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo en donde uno de los miembros del anillo de carbono ha sido reemplazado por un átomo de oxígeno. Por consiguiente, los ejemplos de grupos oxa-cicloalquilo incluyen tetrahidrofurano y tetrahidropirano. De manera análoga, los términos "diaza-cicloalquilo", "dioxa-cicloalquilo" y "aza-oxa-cicloalquilo" se refieren, respectivamente, un grupos cicloalquilo en donde dos miembros del anillo de carbono han sido reemplazados por dos átomos de nitrógeno o por dos átomos de oxígeno o por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

La definición "R^a-R^b", según se usa en la presente, ya sea con respecto a los sustituyentes presentes sobre una unidad carbocíclica o heterocíclica, o con respecto a otros sustituyentes presentes en otras posiciones en los compuestos de la fórmula (I), incluye entre otros, los compuestos donde R^a se selecciona entre un enlace, O, CO, OC(O), SC(O), $NR^cC(O)$, OC(S), SC(S), $NR^cC(S)$, $OC(NR^c)$, $SC(NR^c)$, $NR^cC(NR^c)$, C(O)O, C(O)S, $C(O)NR^c$, C(S)O, C(S)S, C(S) NR^c, $C(NR^c)O$, $C(NR^c)S$, $C(NR^c)NR^c$, OC(O)O, SC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(S)O, SC(S)O, $NR^cC(S)O$, $OC(NR^c)O$, $SC(NR^c)O$, $NR^cC(NR^c)O$, OC(O)S, SC(O)S, $NR^cC(O)S$, OC(S)S, SC(S)S, $NR^cC(S)S$, $OC(NR^c)S$, $SC(NR^c)S$, $NR^cC(NR^c)S$, $OC(O)NR^c$, $SC(O)NR^c$, $NR^cC(O)$ NR^c, $OC(S)NR^c$, SC(S) NR^c, $NR^cC(S)NR^c$, $OC(NR^c)NR^c$, $SC(NR^c)NR^c$, $NR^cC(NR^cNR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c y NR^cSO_2 donde R^c es según definió aquí anteriormente.

La unidad R^b puede ser hidrógeno o puede ser un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido según se ha definido precedentemente. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo son como se ha descrito.

Cuando R^a es O y R^b es un grupo C_{1-5} hidrocarbilo, R^a y R^b forman juntos un grupo hidrocarbiloxi. Los grupos hidrocarbiloxi preferidos incluyen hidrocarbiloxi saturado como por ejemplo alcoxi (por ejemplo C_{1-5} alcoxi, más usualmente C_{1-4} alcoxi como por ejemplo etoxi y

316

metoxi, particularmente metoxi), cicloalcoxi (por ejemplo C_{3-5} cicloalcoxi como por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi, y cicloalquialcoxi (por ejemplo ciclopropilmetoxi).

Donde se especifica, los grupos hidrocarbiloxi pueden estar sustituidos con diversos sustituyentes como se define en la presente. Por ejemplo, los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con halógeno (por ejemplo como en difluorometoxi y trifluorometoxi), hidroxi (por ejemplo como en hidroxietoxi), C_{1-2} alcoxi (por ejemplo como en metoxietoxi), hidroxi-C_{1-2} alquilo (como en hidroxietoxietoxi) o un grupo cíclico (por ejemplo un grupo cicloalquilo según se ha definido precedentemente).

Cuando R^a es un enlace y R^b es un grupo C_{1-5} hidrocarbilo, los ejemplos de grupos hidrocarbilo R^a-R^b son según se ha definido precedentemente. Los grupos hidrocarbilo pueden ser grupos saturados como por ejemplo cicloalquilo y alquilo y los ejemplos particulares de dichos grupos incluyen metilo, etilo y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (por ejemplo alquilo) pueden estar sustituidos con diversos grupos y átomos como se definen en la presente. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno como por ejemplo flúor y cloro (los ejemplos particulares incluyen grupos bromoetilo, cloroetilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y perfluoroalquilo como por ejemplo trifluorometilo), o hidroxi (por ejemplo hidroximetilo e hidroxietilo), C_{1-5} aciloxi (por ejemplo acetoximetilo), amino y mono- y dialquilamino (por ejemplo aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo y *ter*-butilaminometilo), alcoxi (por ejemplo C_{1-2} alcoxi como por ejemplo metoxi - como en metoxietilo), y grupos cíclicos como por ejemplos grupos cicloalquilo según se ha definido precedentemente).

Cuando R^a es SO_2NR^c, R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de R^a-R^b donde R^a es SO_2NR^c incluyen grupos aminosulfonilo, C_{1-4} alquilaminosulfonilo y di-C_{1-4} alquilaminosulfonilo.

Los ejemplos de grupos R^a-R^b donde R^a es SO_2 incluyen grupos alquilsulfonilo. Un ejemplo particular es metilsulfonilo.

Cuando R^a es NR^c, R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de R^a-R^b donde R^a es NR^c incluyen amino, C_{1-4} alquilamino (por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, *ter*-butilamino), di-C_{1-4} alquilamino (por ejemplo dimetilamino y dietilamino) y cicloalquilamino (por ejemplo ciclopropilamino).

A menos que el contexto indique lo contrario, las referencias un grupos "carbocíclico" y "heterocíclico", según se usan en la presente, incluirán sistemas de anillos tanto aromático como no aromáticos. En general, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden

37

contener, por ejemplo, entre 3 y 12 miembros en el anillo, más comúnmente entre 5 y 10 miembros en el anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros en el anillo, más comúnmente entre 3 y 7, y preferentemente 5 ó 6 miembros en el anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros en el anillo, y más comúnmente 9 ó 10 miembros en el anillo.

Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo con entre 5 y 12 miembros en el anillo, más comúnmente entre 5 y 10 miembros en el anillo. Según se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico con carácter aromático y el término "heteroarilo" se utiliza en la presente para indicar un grupo heterocíclico con carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" abarcan sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo bicíclico) donde uno o más anillos son no aromáticos, siempre y cuando por lo menos un anillo sea aromático. En dichos sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido al anillo aromático, o a un anillo no aromático. El grupo arilo o heteroarilo puede ser un grupo monocíclico o bicíclico y puede estar sustituido, o no, con uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o más grupos R^{10} según se definen en la presente.

El término grupo no aromático abarca los sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos donde la(s) estructura(s) del anillo contiene(n) átomos que comparten más de una valencia de unión es decir el anillo contiene por lo menos un enlace múltiple por ejemplo un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "completamente saturado" se refiere a anillos donde no existen uniones múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen los grupos cicloalquilo según se definen más adelante. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen los grupos cicloalquenilo según se definen más adelante, por ejemplo ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen entre cinco y doce miembros en el anillo, y más comúnmente entre cinco y diez miembros en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos fundidos de cinco y seis miembros o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos que se seleccionan típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más comúnmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno

318

en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o una piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, la cantidad de átomos básicos de nitrógeno presentes en el grupo heteroarilo, que incluyen todos los sustituyentes de grupos amino del anillo, será menos de cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero sin limitaciones, los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero sin limitaciones: piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre :

a) un anillo benceno fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

b) un anillo piridina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

c) un anillo pirimidina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

d) un anillo pirrol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

e) un anillo pirazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

f) un anillo pirazina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

g) un anillo imidazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

h) un anillo oxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

i) un anillo isoxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

j) un anillo tiazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

k) un anillo isotiazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

l) un anillo tiofeno fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

319

m) un anillo furano fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

n) un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo; y

o) un anillo ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, benzodioxol y pirazolopiridina.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Los ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, indolina e indano.

Los ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R^{10}) que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo, típicamente entre 4 y 12 miembros del anillo, y más usualmente entre 5 y 10 miembros del anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen entre 1 y 5 heteroátomos miembros del anillo (más usualmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos miembros del anillo) típicamente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Cuando se presenta azufre, puede existir, donde la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, como -S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$.

Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, unidades éter cíclicas (por ejemplo como en tetrahidrofurano y dioxano), unidades tioéter cíclicas (por ejemplo como en tetrahidrotiofeno y ditiano), unidades amina cíclicas (por ejemplo como en pirrolidina), unidades amida cíclicas (por ejemplo como en pirrolidona), unidades urea cíclicas (por ejemplo como en

320

imidazolidin-2-ona), unidades tiourea cíclicas, tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, unidades éster cíclicas (por ejemplo como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo morfolina y tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido).

Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros. Los ejemplos particulares incluyen morfolina, tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina), piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), N-alquilpiperidinas como por ejemplo N-metilpiperidina, piperidona, pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquilpiperazinas como por ejemplo N-metilpiperazina, N-etilpiperazina y N-isopropilpiperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquilpiperazinas.

Los ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano como por ejemplo ciclohexilo y ciclopentilo, grupos cicloalquenilo como por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, así como ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo.

Los grupos carbocíclicos no aromáticos preferidos son anillos monocíclicos y con preferencia máxima anillos monocíclicos saturados.

Los ejemplos típicos son anillos carbocíclicos saturados de tres, cuatro, cinco y seis miembros, por ejemplo anillos ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos.

Un subgrupo de grupos carbocíclicos no aromáticos incluye grupos monocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R^{10}) y particularmente grupos monocíclicos saturados, por ejemplos grupos cicloalquilo. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, particularmente ciclohexilo.

Otros ejemplos de grupos cíclicos no aromáticos incluyen sistemas de anillos con puente, tal como bicicloalcanos y azabicicloalcanos, si bien son menos preferidos dichos sistemas de anillos con puente. Un "sistema de anillos con puente" se refiere a sistemas de anillos en donde dos anillos comparten más de dos átomos, véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de sistemas de anillos con puente incluyen biciclo[2.2.1]heptano, aza-

321

biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano y aza-biciclo[3.2.1]octano.

Cuando en la presente se haga referencia un grupos carbocíclicos y heterocíclicos, salvo que el contexto indique de otra manera el anillo carbocíclico o heterocíclico puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes R^{10} que se seleccionan entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, grupos carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 12 miembros en el anillo; un grupo R^a-R^b donde R^a es una unión, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 12 miembros en el anillo, y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, grupos carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 12 miembros en el anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} se pueden reemplazar opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo C_{1-4}; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$.

Cuando el grupo sustituyente R^{10} comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, donde dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede no estar sustituido o puede en estar sustituido él mismo con uno o más grupos sustituyentes R^{10} adicionales. En un subgrupo de compuestos de fórmula (I), dichos grupos sustituyentes adicionales R^{10} pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que típicamente no están sustituidos adicionalmente. En otro subgrupo de compuestos de la fórmula (I), dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos sino que se seleccionan entre los grupos enumerados precedentemente, en la definición de R^{10}.

Los sustituyentes R^{10} se pueden seleccionar de tal manera que no contengan más de 20 átomos que no sean de hidrógeno, por ejemplo, no más de 15 átomos que no sean de hidrógeno, por ejemplo no más de 12 ó 10 ó 9 u 8 ó 7 ó 6 ó 5 átomos que no sean de hidrógeno.

Un subgrupo de sustituyentes R^{10} está representado por R^{10a} que consiste de sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo; un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, OC(O)O, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$, $NR^cC(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos

322

que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo, y un grupo C_{1-8} hidrocarbilo sustituid opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo se pueden reemplazar opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, OC(O)O, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$ o $NR^cC(O)NR^c$;

R^c se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo C_{1-4}.

Otro subgrupo de sustituyentes R^{10} está representado por R^{10b} que consiste de sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, ciclopropilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo; un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo, y un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo pueden ser reemplazados opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NR^c; siempre que R^a no sea un enlace cuando R^b es hidrógeno; y

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

Un subgrupo adicional de sustituyentes R^{10} está representado por R^{10c} que consiste de sustituyentes seleccionados entre:

halógeno,

hidroxi,

trifluorometilo,

ciano,

amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino,

ciclopropilamino,

grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo en donde 0, 1 ó 2 se seleccionan entre O, N y S y el resto son átomos de carbono, en donde los grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi;

un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c,

323

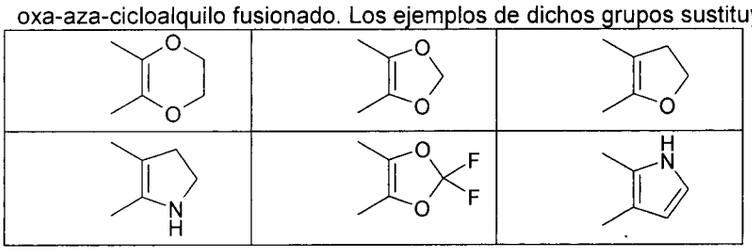
SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo en donde 0, 1 ó 2 se seleccionan entre O, N y S y el resto son átomos de carbono, en donde los grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi;

y R^b se selecciona además entre un grupo C_{1-8} hidrocarbilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos que contienen entre 3 y 7 miembros del anillo en donde 0, 1 ó 2 se seleccionan entre O, N y S y el resto son átomos de carbono, en donde los grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi, y en donde uno o dos átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo pueden estar reemplazados opcionalmente o O, S o NR^c; siempre que R^a no sea un enlace cuando R^b es hidrógeno; y

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo, los dos sustituyentes pueden estar unidos de tal manera que forman un grupo cíclico. Por ejemplo, un par de sustituyentes adyacentes sobre átomos adyacentes de carbono de un anillo puede estar unido mediante uno o más heteroátomos y opcionalmente grupos alquileno sustituidos para formar un grupo oxa-, dioxa-, aza-, diaza- o oxa-aza-cicloalquilo fusionado. Los ejemplos de dichos grupos sustituyentes unidos incluyen:



Los ejemplos de sustituyentes halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren en particular flúor y cloro.

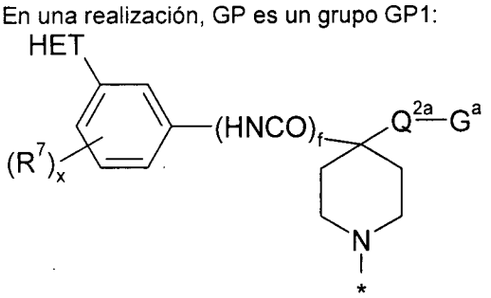
Realizaciones Específicas y Preferencias para GP1, GP2, HET, Q^{2a}, G^a, V, T, J^1, J^2 y R^1 a R^{11}

En la fórmula (I), R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_{1-5} hidrocarbilo saturado, ciano, $CONH_2$, CF_3 y NH_2. En una forma de realización general, R^4 es hidrógeno.

GP1

324

En una realización, GP es un grupo GP1:



(GP1)

en donde f es 0 o 1, x es 0, 1, 2 ó 3 y HET es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene hasta 4 heteroátomos miembros del anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-5} hidrocarbilamino, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino y mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-5} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo;

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y $(R^q)C=CH$;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi; o NR^2R^3 forma un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros que contiene opcionalmente, además del átomo de nitrógeno de NR^2R^3 un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4} alquilo; y

R^7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano.

En un grupo de compuestos, f es 0.

En otro grupo de compuestos, f es 1.

En un subgrupo de compuestos, J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y HC=CH.

En GP1, T puede ser nitrógeno o CH y J^1-J^2 puede representar un grupo seleccionado entre N=CH, N=N, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O) y HC=CH. Por lo tanto el grupo bicíclico puede tomar la forma de, por ejemplo:

- una purina (T es N, J^1-J^2 es N=CH);
- una 3H-imidazo[4,5-b]piridina (T es CH, J^1-J^2 es N=CH);
- una 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es HC=CH);
- una 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (T es CH, J^1-J^2 es HC=CH);
- una 5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (T es N, J^1-J^2 es H_2C-C(O));
- una 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es N=N);
- una 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (T es CH, J^1-J^2 es N=N);
- una 7,9-dihidro-purin-8-ona (T es N, J^1-J^2 es HN-C(O));
- una 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es HC=N); o
- una pirazolo[3,4-b]piridina (T es CR^5, J^1-J^2 es HC=N).

En un subgrupo de compuestos, T es N y J^1-J^2 es HNC(CO).

En otro subgrupo de compuestos, T es N y J^1-J^2 es N=CH.

En un subgrupo adicional de compuestos, T es y J^1-J^2 es HC=N.

En otro sub-grupo de compuestos, T es N y J^1-J^2 es HC=CH.

En otro subgrupo de compuestos, J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre HC=N, HC=CH, (Br)C=N, (Cl)C=N, (Me)C=N, (Br)C=CH, (Cl)C=CH y (Me)C=CH.

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono. El grupo ligante hidrocarbonado acíclico saturado puede ser un grupo alquileno de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 3 átomos de carbono. En un subgrupo de compuestos, Q^{2a} es un enlace o un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1, 2 ó 3. Preferentemente, Q^{2a} es un enlace o un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1 ó 2, y más preferentemente es 1. Q^{2a} es un enlace o un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1, 2

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH. Preferentemente G^a es NR^2R^3.

En un grupo de compuestos, R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre

326

hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi.

En un grupo preferido de compuestos, R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi.

Más preferentemente, el grupo alquilo opcionalmente sustituido que forma parte de NR^2R^3 es un grupo C_1, C_2 o C_3 alquilo, por ejemplo un grupo metilo.

En un subgrupo particular de compuestos, R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y metilo y así NR^2R^3 puede ser un grupo amino, metilamino o dimetilamino.

En una realización, NR^2R^3 es un grupo amino. En otra realización particular, NR^2R^3 es un grupo metilamino. En una realización particular adicional, NR^2R^3 es un grupo dimetilamino.

En otra realización, NR^2R^3 forma un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros que contiene opcionalmente, además del átomo de nitrógeno de NR^2R^3 un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4} alquilo. Preferentemente el anillo heterocíclico es un anillo de entre 4 y 6 miembros y más preferentemente el anillo heterocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de dichos anillos heterocíclicos incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina y el S-óxido y S,S-dióxido de los mismos. Un anillo heterocíclico particular es pirrolidina.

El anillo benceno al cual se une el grupo HET puede tener unido al mismo 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes R^7 además del grupo HET. Preferentemente hay 0, 1 ó 2 de dichos sustituyentes, y más preferentemente 0 o 1. En una realización, x es 0. En otra realización x es 1.

El grupo HET es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene hasta 4 heteroátomos miembros del anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11}. El grupo heterocíclico puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático.

En una realización, el grupo HET es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene hasta 3 heteroátomos miembros del anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11}. Como tal, puede contener entre 5 y 12 miembros del anillo, más usualmente entre 5 y 10 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 5 y 6 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 9 y 10 miembros del anillo.

El término "heteroarilo" se utiliza en la presente para indicar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático e incluye grupos bicíclicos en donde un anillo es no aromático, con la salvedad de que el otro anillo es aromático. Dichos grupos pueden estar unidos por el anillo aromático, o por un anillo no aromático.

Los ejemplos de grupos heteroarilo son un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contiene hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente grupo amino del anillo, es menor a cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre :

a) un anillo benceno fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

b) un anillo piridina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

c) un anillo pirimidina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

d) un anillo pirrol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

e) un anillo pirazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

f) un anillo pirazina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

g) un anillo imidazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

328

h) un anillo oxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

i) un anillo isoxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

j) un anillo tiazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

k) un anillo isotiazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

l) un anillo tiofeno fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

m) un anillo furano fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

n) un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo; y

o) un anillo ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, benzodioxol y pirazolopiridina.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Los ejemplos de grupos heteroarilo que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano y indolina.

Un subgrupo de grupos heteroarilo consiste en benzoxazol, piridina, pirazol y tiofeno, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} o subconjuntos de subgrupos de los mismos como se definen en la presente. En una realización, los grupos heteroarilo no se sustituyen. En otra realización, los grupos heteroarilo están sustituidos.

329

Otro subconjunto de grupos heteroarilo consiste en benzoxazol, piridina, pirimidina, pirazol y tiofeno, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11}.

El grupo HET está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} o subconjuntos de subgrupos de los mismos como se definen en la presente.

Cuando HET es un grupo heteroarilo, más típicamente los sustituyentes se seleccionan entre un grupo R^{11a} que consiste en flúor, cloro, bromo, hidroxi, trifluorometilo, ciano, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, un grupo R^{aa}-R^{bb} en donde R^{aa} es un enlace, O, CO, OC(O), $NR^{cc}C(O)$, $OC(NR^{cc})$, C(O)O, $C(O)NR^{cc}$, OC(O)O, $NR^{cc}C(O)O$, $OC(O)NR^{cc}$, $NR^{cc}C(O)$ NR^{cc}, S, SO, SO_2, NR^{cc}, SO_2NR^{cc} y $NR^{cc}SO_2$; y R^{bb} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, flúor, cloro, bromo, ciano, carboxi, amino y mono- o di-C_{1-2} hidrocarbilamino, y en donde un átomo de carbono del grupo C_{1-4} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O o S; y R^{cc} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-3} alquilo.

Cuando HET es un grupo heteroarilo, más preferentemente, los sustituyentes se seleccionan entre un grupo R^{11b} que consiste en flúor, cloro, bromo, hidroxi, trifluorometilo, ciano, amino, mono- o di-C_{1-2} alquilamino, un grupo R^{aaa}-R^{bbb} en donde R^{aaa} es un enlace, O, CO, OC(O), $NR^{cc}C(O)$, $OC(NR^{cc})$, C(O)O, $C(O)NR^{cc}$, S, SO, SO_2, NR^{cc}, SO_2NR^{cc} y $NR^{cc}SO_2$; R^{bbb} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, C_{1-2} alcoxi, oxo, flúor, cloro, bromo, ciano, amino y mono- o di-C_{1-2} alquilamino; y R^{cc} es hidrógeno o C_{1-3} alquilo.

Los sustituyentes particulares R^{11} se seleccionan entre flúor; cloro; C_{1-4} alcoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; difluorometoxi; y C_{1-4} alquilo.

Preferentemente, hay 0, 1 ó 2 sustituyentes y más particularmente 0 o 1 sustituyentes.

Los sustituyentes preferidos R^{11} son flúor; cloro; metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; difluorometoxi; y metilo.

Los sustituyentes más preferidos son (i) flúor, cloro y metilo o (ii) cloro y metilo.

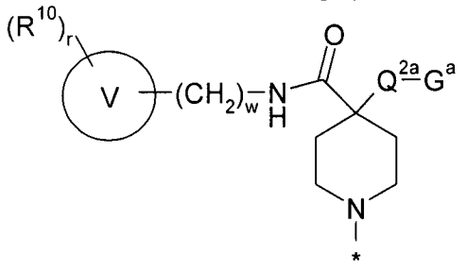
El grupo HET puede ser como alternativa un grupo heterocíclico no aromático. Los ejemplos de grupos no aromáticos son grupos heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos que contienen entre 1 y 10 miembros del anillo y hasta tres heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Más particularmente, el grupo HET pueden ser un grupo heterocíclico monocíclico de entre 4 y 7 miembros del anillo de los cuales hasta 2 son heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Por ejemplo, el grupo heterocíclico monocíclico puede contener un miembro del anillo heteroátomo nitrógeno y opcionalmente un miembro del anillo heteroátomo adicional seleccionado entre O N y S. Los ejemplos particulares de dichos grupos heterocíclicos incluyen

330

azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, piperazina, morfolina y tiomorfolina. Un grupo heterocíclico preferido es piperidina. En cada una de las definiciones del grupo heterocíclico no aromático HET, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden seleccionarse entre grupos R^{11}, R^{11a} y $R^{11b\ y}$ subconjuntos de los mismos como se definen en la presente. Los sustituyentes particulares incluyen C_{1-4} alquilo, como por ejemplo metilo. Un ejemplo específico de un grupo no aromático HET es 4,4-dimetilpiperidina.

GP2

En otra realización, GP es un grupo GP2:



(GP2)

en donde

el anillo V es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de entre 5 y 10 miembros del anillo que contiene hasta 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4 (e.g. r es 0, 1 ó 2);

w es 0 o 1;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y $(R^q)C=CH$;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi; y

R^{10} se selecciona entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12

331

miembros del anillo; un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo, y un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$.

En una forma de realización, la unidad r es 0, 1 ó 2; es decir que hay 0, 1 ó 2 sustituyentes R^{10} unidos al anillo V.

En un subgrupo de compuestos, J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y HC=CH.

En otro subgrupo de compuestos, J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre HC=N, HC=CH, (Br)C=N, (Cl)C=N, (Me)C=N, (Br)C=CH, (Cl)C=CH y (Me)C=CH.

En GP2, T puede ser nitrógeno o CH y J^1-J^2 puede representar un grupo seleccionado entre N=CH, N=N, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O) y $HC=C(R^6)$. Por lo tanto el grupo bicíclico puede tomar la forma de, por ejemplo:

- una purina (T es N, J^1-J^2 es N=CH);
- una 3H-imidazo[4,5-b]piridina (T es CH, J^1-J^2 es N=CH);
- una 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es HC=CH);
- una 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (T es CH, J^1-J^2 es HC=CH);
- una 5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (T es N, J^1-J^2 es H_2C-C(O));
- una 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es N=N);
- una 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (T es CH, J^1-J^2 es N=N);
- una 7,9-dihidro-purin-8-ona (T es N, J^1-J^2 es HN-C(O));
- una 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (T es N, J^1-J^2 es HC=N); o
- una pirazolo[3,4-b]piridina (T es CR^5, J^1-J^2 es HC=N).

Los grupos bicíclicos particulares son 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

En un subgrupo de compuestos, el grupo bicíclico es 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

En otro subgrupo de compuestos, el grupo bicíclico es 1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

332

En un sub-grupo adicional de compuestos, el grupo bicíclico es purina (T es N, J^1-J^2 es N=CH).

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono. El grupo ligante hidrocarbonado acíclico saturado puede ser un grupo alquileno de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 3 átomos de carbono. En un subgrupo de compuestos, Q^{2a} es un enlace o un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1 ó 2 y preferentemente es 1.

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH. Preferentemente G^a es NR^2R^3.

En un grupo de compuestos, R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi..

Más preferentemente, el grupo alquilo opcionalmente sustituido que forma parte de NR^2R^3 es un grupo C_1, C_2 o C_3 alquilo, por ejemplo un grupo metilo.

En un subgrupo particular de compuestos, R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y metilo y así NR^2R^3 pueden ser un grupo amino, metilamino o dimetilamino.

En una realización, NR^2R^3 es un grupo amino. En otra realización particular, NR^2R^3 es un grupo metilamino. En una realización adicional, NR^2R^3 es un grupo dimetilamino.

El anillo heteroarilo V puede ser cualquiera de los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos enumerados en las secciones de Preferencias Generales y Definiciones.

Entonces, por ejemplo, el anillo V puede ser un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 (más preferentemente 1 ó 2) heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S o un grupo heteroarilo bicíclico 5,6 fusionado que contiene 1, 2, 3 ó 4 (más preferentemente 1, 2 ó 3 y con preferencia máxima 1 ó 2) heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

En una realización, el anillo V es monocíclico. El anillo V preferentemente contiene 1 ó 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S.

En una realización, el anillo V es un anillo piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol o tiofeno.

Los anillos monocíclicos particulares son piridina (por ejemplo 2, 3 ó 4-piridilo), pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, y pirazol.

En otra realización, el anillo V es bicíclico.

Un subgrupo de anillos bicíclico consiste en benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, indol y quinolina.

333

Los anillos bicíclicos particulares son benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano y benzotiofeno.

En una realización preferida, los anillos monocíclico y bicíclico contienen cada uno al menos un miembro del anillo nitrógeno.

Un grupo preferido de anillos monocíclicos y bicíclicos V consiste en piridina, pirazina, isoxazol, pirazol y benzotiazol.

Un anillo monocíclico particularmente preferido es un anillo 3-piridilo.

Cada uno de los anillos heterocíclicos V puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes R^{10}.

Los sustituyentes particulares R^{10} son los grupos de sustituyentes R^{10a}, R^{10b} y R^{10c} como se describe en las secciones de Preferencias Generales y Definiciones.

En una realización, cada sustituyente R^{10} se selecciona entre un grupo R^{11} que consiste en halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-5} hidrocarbilamino, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino y mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-5} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo;

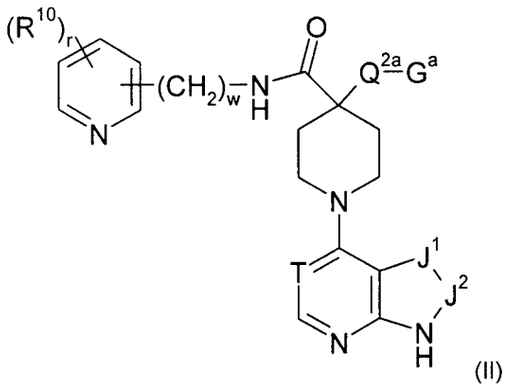
X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$.

Más particularmente, cada sustituyente puede seleccionarse entre los grupos de sustituyentes R^{11a} y R^{11b} como se definen en la presente.

Por ejemplo, cada sustituyente R^{10} puede seleccionarse entre un grupo R^{24} que consiste en flúor; cloro; C_{1-4} alcoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; difluorometoxi; y C_{1-4} alquilo.

Más preferentemente, R^{24} se selecciona entre flúor; cloro; metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; difluorometoxi; y metilo.

Un subgrupo de compuestos de la fórmula (I) en donde GP es un grupo GP2 se representa con la fórmula (II):



(II)

en donde

r es 0, 1 ó 2;

w es 0 o 1;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y HC=CH;

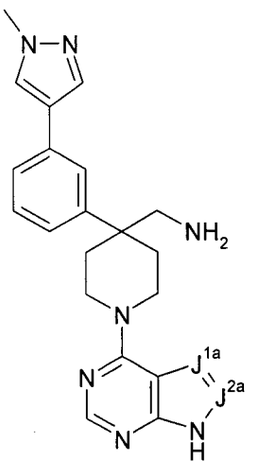
Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi; y

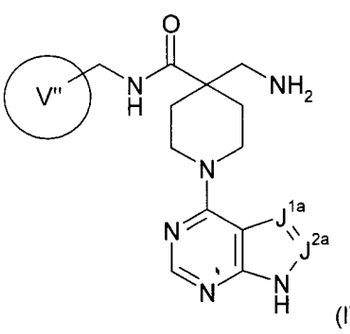
R^{10} es como se define en la presente.

Otro subgrupo de compuestos de la invención se representa con la fórmula (III):



o sales, solvatos, N-óxidos o tautómeros de los mismos, en donde J^{1a} se selecciona entre CH, C-Me, C-Cl y C-Br; y J^{2a} se selecciona entre N y CH.

Un subgrupo adicional de compuestos de la invención se representa con la fórmula (IV):



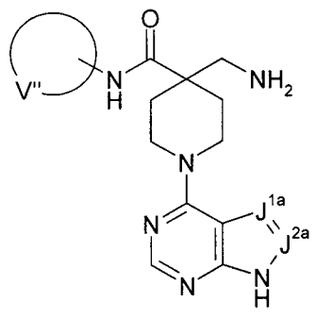
(IV)

o sales, solvatos, N-óxidos o tautómeros de los mismos, en donde J^{1a} se selecciona entre N, CH, C-Me, C-Cl y C-Br; J^{2a} se selecciona entre N y CH; y el anillo V'' es (i) un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tienilo, isoxazolilo, indolilo y piridilo; o (ii) un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre tienilo, isoxazolilo, indolilo, isotiazolilo y piridilo; en donde en cada uno de (i) y (ii) los sustituyentes opcionales para el anillo heteroarilo se seleccionan entre metilo, cloro, bromo y trifluorometilo.

En la fórmula (IV), un subconjunto de compuestos consiste en compuestos donde J^{1a} se selecciona entre CH, C-Me, C-Cl y C-Br y J^{2a} se selecciona entre N y CH.

Otro sub-grupo de compuestos de la invención está representado por la fórmula (IVa):

336



(IVa)

o sales, solvatos, N-óxidos o tautómeros del mismo, donde J^{1a} se selecciona entre N, CH, C-Me, C-Cl y C-Br; J^{2a} se selecciona entre N y CH; y el anillo V'' es (i) un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que se selecciona entre tienilo, isoxazolilo, indolilo y piridilo; o (ii) un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que se selecciona entre tienilo, isoxazolilo, indolilo, isotiazolilo y piridilo; donde en cada uno de (i) y (ii) los sustituyentes opcionales para el anillo heteroarilo se seleccionan entre metilo, cloro, bromo y trifluorometilo.

En la fórmula (IVa), un subconjunto de compuestos consiste en compuestos donde J^{1a} se selecciona entre CH, C-Me, C-Cl y C-Br y J^{2a} se selecciona entre N y CH.

En cada una de las fórmulas (IV) y (Iva), preferentemente el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona entre 2-tienilo, 5-isoxazolilo, 2-indolilo y 3-piridilo. Por ejemplo, el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido puede ser 2-tienilo sustituido con cloro, metilo y bromo. Como alternativa, el anillo heteroarilo puede ser 2-indolilo no sustituido. En una alternativa adicional, el anillo heteroarilo puede ser 2-isotiazolilo sustituido con metilo, por ejemplo 4-metiltiazol-2-ilo y 5-metiltiazol-2-ilo.

Los diferentes grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan típicamente de tal manera que el peso molecular del compuesto de la fórmula (I) no sea mayor de 1000. Más comúnmente, el peso molecular del compuesto será menor de 750, por ejemplo menor de 700, o menor de 650, o menor de 600, o menor de 550. Más preferentemente, el peso molecular es menor de 525 y, por ejemplo, es 500 o menos.

Los compuestos particulares de la invención son como se ilustran en los ejemplos y como se listan más adelante.

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-aminometil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)amida del ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(4-metil-piridin-2-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

337

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

C-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;

C-[4-[3-(2-metil-tiofen-3-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;

C-[4-[3-(5-fluoro-piridin-3-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;

metil-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilmetil]amina;

[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metanol;

(2-hidroxi-etil)amida del ácido 4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

6-{4-aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]piperidin-1-il}-7,9-dihidro-purin-8-ona;

C-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;

(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(5-metil-pirazin-2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(benzotiazol,2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(5-cloro-piridin-2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(piridin-2-ilmetil)amida como clorhidrato del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

4-(aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

338

4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida;

(1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

(1-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina;

6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina;

3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina;

2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(quinolin-3-ilmetil)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

339

4-amino-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[[3-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) piperidina-4-carboxamida;

(2-fenil-tiazol-5-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-metil-tiofen-2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-bromo-isoxazol-5-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(1H-indol-2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(4-metil-piridin-2-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)amida del ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

4-(aminometil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-

340

carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(4-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(4-(3-Fluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

4-(Aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida

[4-[3-(1H-Pirazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-[3-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-(3-piridin-4-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-(3-piridin-3-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-[3-(furan-2-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-(3-furan-3-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

4-(Aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-

341

il)piperidina-4-carboxamida;

y sales, solvatos, tautómeros y N-óxidos de los mismos.

Sales, solvatos, tautómeros, isómeros, N-óxidos, ésteres, prodrogas e isótopos

A menos que se especifique de otra manera, una referencia a un compuesto en particular también incluye las formas iónicas, sales, solvatos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, según se expone a continuación.

Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida o, en algunos casos sales de bases orgánicas e inorgánicas como por ejemplo sales carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas dichas sales se encuentran dentro del alcance de esta invención y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas de sales de los compuestos. Al igual que en las secciones precedentes de esta solicitud, todas las referencias a la fórmula (I) también hacen referencia a todos los subgrupos de los mismos a menos que el contexto indique lo contrario.

Las formas salinas se pueden seleccionar y preparar de acuerdo con los métodos que se describen en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. Por ejemplo, se pueden preparar sales de adición ácida disolviendo la base libre en un solvente orgánico en el cual una forma salina determinada sea insoluble o poco soluble y luego agregando el ácido que se requiere en un apropiado solvente de tal manera que la sal se separa precipitando de la solución.

Las sales de adición ácida se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales formadas con un ácido que se selecciona entre los grupos que consisten en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, bencensulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanfor-sulfónico, (+)-(1*S*)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etansulfónico, 2-hidroxietansulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α-oxoglutárico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico y (±)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metansulfónico, naftalensulfónico (por ejemplo naftalen-2-sulfónico), naftalen-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-

aminosalicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, toluensulfónico (por ejemplo *p*-toluensulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales de adición ácida incluye las sales formadas con los ácidos clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencensulfónico, toluensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, naftalensulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Dentro de este grupo de sales, un subconjunto de sales consiste de sales formadas con ácido clorhídrico o ácido acético.

Otro grupo de sales de adición ácida incluye las sales formadas a partir de los ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-Láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metansulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o di-sales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal. En los ácidos más fuertes, el nitrógeno básico del pirazol, así como el átomo de nitrógeno en el grupo NR^2R^3, pueden participar en la formación de la sal. Por ejemplo, si el ácido tiene una pKa menor de aproximadamente 3 (por ejemplo un ácido como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético), los compuestos de la invención típicamente formarán sales con 2 equivalentes molares del ácido.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede estar aniónico (por ejemplo -COOH puede estar como $-COO^-$), entonces se puede formar una sal con un catión apropiado. Entre los ejemplos de cationes inorgánicos apropiados se incluye, en un sentido no limitativo, cationes alcalino-térreos como Ca^{2+} y Mg^{2+}, y otros cationes tales como Al^{3+}. Entre los ejemplos de cationes orgánicos apropiados se incluye, en un sentido no limitativo, al ión amonio (o sea NH_4^+) y a los iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Los ejemplos de algunos de los iones amonio sustituidos apropiados comprenden los derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Si los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amina, la misma puede formar sales amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por el especialista. Dichos compuestos de amonio cuaternario se

343

encuentran dentro del alcance de la fórmula (I).

Las formas de sales de los compuestos de la invención son típicamente sales aceptables para uso farmacéutico y los ejemplos de sales aceptables para uso farmacéutico se describen en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son aceptables para uso farmacéutico también se pueden preparar como formas intermedias que luego pueden ser convertidas en sales aceptables para uso farmacéutico. Dichas formas de sales no aceptables para uso farmacéutico, que pueden ser de utilidad, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

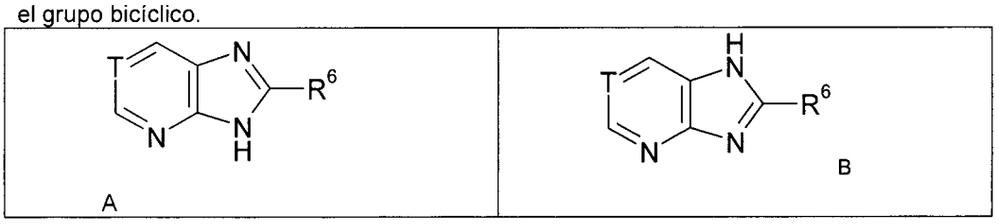
Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

Si un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de los átomos de nitrógeno puede estar oxidado para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

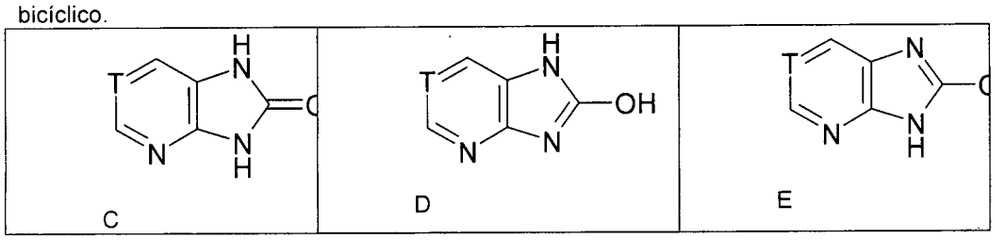
Los N-óxidos se pueden formar por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante como por ejemplo peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden obtener mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) donde el compuesto amina se hace reaccionar con ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en numerosas formas de isómeros geométricos y tautoméricas diferente y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas dichas formas. Para evitar dudas, si un compuesto puede existir como uno de los diversos isómeros geométricos o formas tautoméricas y solamente se describe o se muestra específicamente una, todas las demás estarán abarcadas por la fórmula (I).

Por ejemplo, cuando J^1-J^2 es $N=CR^6$, son posibles las formas tautoméricas A y B para el grupo bicíclico.

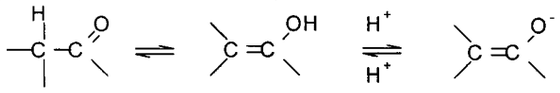


Cuando J^1-J^2 es HN-CO, son posibles las formas tautoméricas C, D y E para el grupo bicíclico.



Todos dichos tautómeros están comprendidos en la fórmula (I).

Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, alcohol de amida/imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol y nitro/acil-nitro.



Si los compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas de isómeros ópticos de los mismos (por ejemplo enantiómeros, epímeros y diasteroisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas o escalémicas) o dos o más isómeros ópticos, a no ser que el contexto requiera otra cosa.

Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir como isómeros + y - o isómeros d y l) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley y Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Los isómeros ópticos se pueden separar utilizando diversas técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y el especialista en la técnica conoce bien dichas técnicas.

Como una alternativa de la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando salés diasteroisoméricas con ácidos quirales como por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluloil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico, y ácido (-)-alcanforsulfónico, separando los diasteroisómeros por cristalización

345

preferencial, y luego disociando las sales para obtener el enantiómero individual de la base libre.

Si los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas de isómeros ópticos, uno de los enantiómeros de un par de enantiómeros puede mostrar ventajas con respecto al otro enantiómero, por ejemplo, en términos de la actividad biológica. Por lo tanto, bajo determinadas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico solamente uno de un par de enantiómeros, o solamente uno de muchos diasteroisómeros. Por lo tanto, la invención provee composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) con uno o más centros quirales, donde por lo menos 55% (por ejemplo por lo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ó 95%) del compuesto de la fórmula (I) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diasteroisómero). En una realización general, el 99% de la cantidad total o más (por ejemplo sustancialmente todo) del compuesto de la fórmula (I) puede estar presente como un único isómero óptico (por ejemplo un enantiómero o diasteroisómero).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, la referencia a hidrógeno incluye en su alcance ^{1}H, ^{2}H (D) y ^{3}H (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen en su alcance ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}o, respectivamente.

Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radioactivos. Se prefieren dichos compuestos para uso terapéutico. Sin embargo, en otra realización el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser de utilidad en un contexto de diagnóstico.

Los ésteres tales como ésteres de ácidos carboxílicos de los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo también están comprendidos por la Fórmula (I). En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye en su alcance los ésteres de los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo. En otra realización de la invención, la fórmula (I) no incluye en su alcance a los ésteres de los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo. Los ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo -C(=O)OR, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7}, un grupo heterociclilo C_{3-20}, o un grupo arilo C_{5-20}, preferentemente un grupo alquilo C_{1-7}. Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero sin limitaciones: $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$ y -C(=O)OPh. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están

346

representados por -OC(=O)R, donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7}, un grupo heterociclilo C_{3-20}, o un grupo arilo C_{5-20}, preferentemente un grupo alquilo C_{1-7}. Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitaciones: -OC(=O)CH_3 (acetoxi), -OC(=O)CH_2CH_3, -OC(=O)$C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph y -OC(=O)CH_2Ph.

La fórmula (I) también abarca todas las formas polimórficas de los compuestos, solvatos (por ejemplo hidratos), complejos (por ejemplo complejos de inclusión o clatratos con compuestos como por ejemplo ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos, y prodrogas de los compuestos. El término "prodrogas" significa por ejemplo cualquier compuesto que se convierta *in vivo* en un compuesto de la fórmula (I) con actividad biológica.

Por ejemplo, algunas prodrogas son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil aceptable para uso fisiológico). Durante la metabolización, el grupo éster (-C(=O)OR) se cliva para dar la droga activa. Dichos ésteres se pueden formar mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de hidroxilo (-C(=O)OH) del compuesto principal, con, cuando fuera apropiado, una protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto principal, seguido por desprotección, si fuera necesario.

Los ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de la fórmula -C(=O)OR donde R es:

C_{1-7}alquilo
(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);
C_{1-7}aminoalquilo
(por ejemplo, aminoetilo; 2-(*N,N*-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolin)etilo); y
aciloxi-C_{1-7}alquilo
(por ejemplo, aciloximetilo;
aciloxietilo;
pivaloiloximetilo;
acetoximetilo;
1-acetoxietilo;
1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo;
1-(benziloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo;
1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo;
1-ciclohexil-carboniloxietilo;
ciclohexiloxi-carboniloximetilo;
1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo;
(4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo;

347

1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo;

(4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y

1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

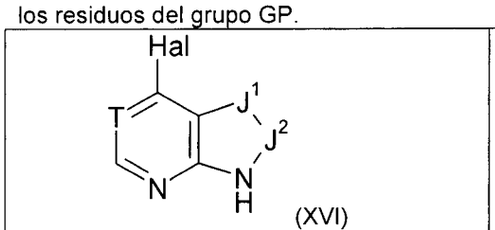
Además, algunas prodrogas son activadas enzimáticamente para dar el compuesto activo o un compuesto que, luego de una reacción química adicional, permite obtener el compuesto activo (por ejemplo, como en una terapia de prodroga de enzima dirigida hacia un antígeno (ADEPT), terapia de prodroga de enzima dirigida hacia un gen (GDEPT), terapia de prodroga de enzima dirigida hacia un polímero (PDEPT), terapia de prodroga de enzima dirigida hacia un ligando (LIDEPT), etc.) Por ejemplo, la prodroga puede ser un derivado de azúcar u otro glucósido conjugado, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Métodos de preparación de compuestos de la fórmula (I)

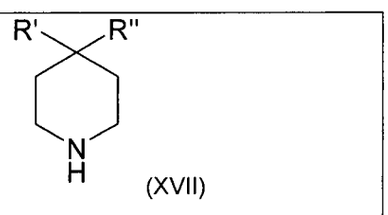
En esta sección, las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen cada uno de los subgrupos de los mismos, según se definen en la presente, a menos que el contexto indique de otra manera.

En un aspecto adicional, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XVI) donde T es N y Hal es cloro o flúor (más comúnmente cloro), con un compuesto de la fórmula (XVII) o un derivado protegido del mismo, donde R' y R'' representan los residuos del grupo GP.



(XVI)



(XVII)

La reacción tiene lugar típicamente en un solvente polar, tal como un alcohol (por ejemplo etanol, propanol o n-butanol) a una temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en la zona entre 90 °C y 160 °C, opcionalmente en presencia de una amina que no interfiera, tal como trietilamina. La reacción se puede conducir en un tubo sellado, en particular cuando la temperatura de reacción deseada excede el punto de ebullición del solvente. Cuando T es N, la reacción tiene lugar típicamente a una temperatura en el rango entre aproximadamente 100 °C y 130 °C pero, cuando T es CH, puede ser necesario emplear

348

temperaturas más altas, por ejemplo hasta aproximadamente 160 °C, y por ende se pueden emplear solventes de mayor punto de ebullición, tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidinona. En general, se usará un exceso de la amina nucleofílica y/o se incluirá una base no reactiva adicional, tal como trietilamina, en la mezcla de reacción. El calentamiento de la mezcla de reacción se puede lograr por medios normales o mediante el uso de un calentador de microondas.

Con el fin de preparar compuestos de la fórmula (I) en donde T es CH, el átomo de hidrógeno del grupo CH se puede reemplazar por un grupo activador con el fin de facilitar el desplazamiento nucleofílico del átomo de cloro por la amina (XVII). El grupo activador es típicamente uno que puede ser eliminado después de la reacción de desplazamiento nucleofílico. Un grupo activador tal es un grupo éster, tal como etoxicarbonilo o metoxicarbonilo, que puede ser eliminado hidrólisis y descarboxilación. La hidrólisis del grupo etoxicarbonilo o metoxicarbonilo en el ácido carboxílico tiene lugar típicamente usando un álcali acuoso, tal como hidróxido de sodio, y el paso de descarboxilación se conduce típicamente por calentamiento hasta una temperatura elevada (por ejemplo, 150 °C a 190 °C).

Los compuestos de la fórmula (XVI) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por el especialista.

Los compuestos disponibles comercialmente de la fórmula (XVI) incluyen 6-cloro-9H-purina, 2-amino-6-cloropurina, 2-metiltio-6-cloropurina, 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina, 4-cloro-1h-pirazol[3,4-d]pirimidina, 6-cloro-2-metoxi-7-desazapurina, 6-cloro-7-desazaguanina, 4-cloro-1h-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamina, 7-cloro-3h-[1,2,3]triazol[4,5-d]pirimidina, 4-fluoro-7-azaindol, 4-cloro-7-azaindol, 3-bromo-4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina, 6-bromo-4-cloro-7h-pirrol[2,3-d]pirimidina y 6-cloro-2-(trifluorometil)-9h-purina.

Los compuestos de la fórmula (XVI) donde T es N y J^1-J^2 es (Br)C=CH o (Cl)C=CH se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente, en donde J^1-J^2 es HC=CH por reacción con N-bromosuccinimida (NBS) o N-clorosuccinimida (NCS), respectivamente. La reacción tiene lugar típicamente en un solvente no prótico tal como diclorometano y preferentemente bajo nitrógeno. Los compuestos en donde J^1-J^2 es (Br)C=CH se pueden convertir en el compuesto correspondiente, en donde J^1-J^2 es (R^7)C=CH donde R^7 es un grupo alquilo, tal como metilo, por litiación con un compuesto de alquil litio seguido por reacción con un haluro de alquilo, tal como ioduro de metilo.

Los compuestos de la fórmula (XVI) donde T es N y J^1-J^2 es CH=N se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos hidroxi mediante reacción con un agente de cloración, tal como $POCl_3$. Los compuestos de la fórmula (XVI) donde J^1-J^2 es HN-C(O) se

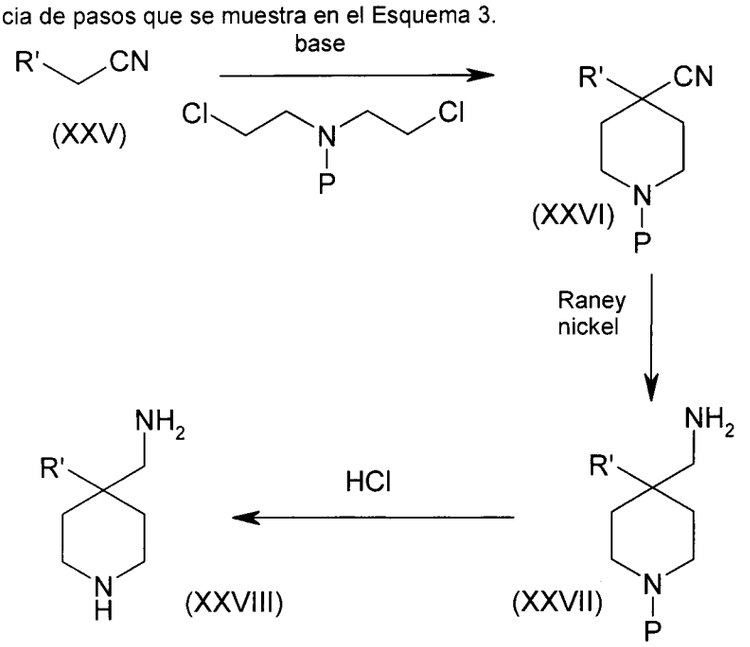
349

pueden preparar por reacción de un compuesto *orto*-diamino de la fórmula (XVIII) con carbonil di-imidazol en presencia de una base que no interfiere, tal como trietilamina.

(XVIII)

Los compuestos de la fórmula (XVI) donde T es CH y J^1-J^2 es $H_2C=CH_2$) se pueden preparar a partir del correspondiente N-óxido de la fórmula (XIX) mediante reacción con oxicloruro de fósforo a una temperatura elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo de $POCl_3$.

Los compuestos de la fórmula ((XVII) en donde R' es un grupo fenilo sustituido (por ejemplo un grupo fenilo que contiene un HET sustituyente y R'' es un grupo CH_2NH_2 (es decir como en los compuestos de la fórmula (I), GP es GP1) se pueden preparar usando la secuencia de pasos que se muestra en el Esquema 3.

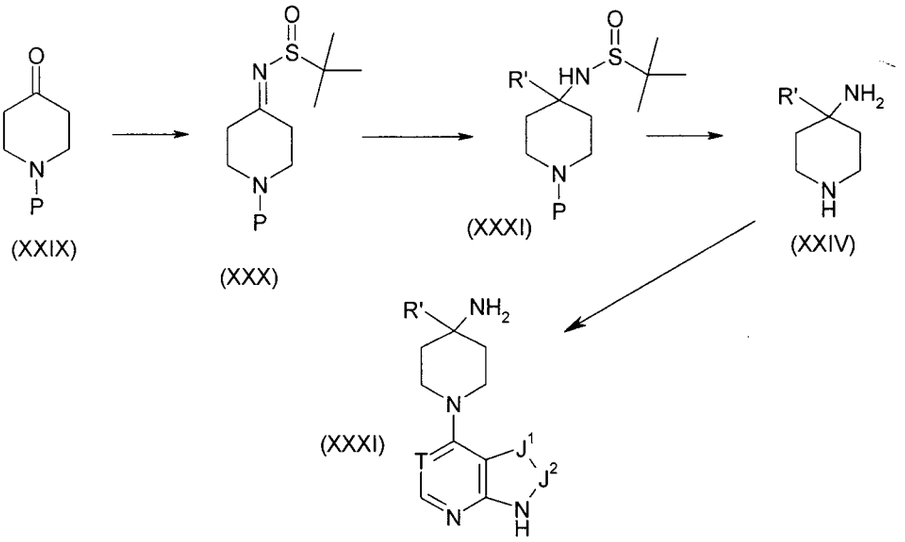


Esquema 1

Tal como se muestra en el Esquema 1, el nitrilo (XXV) en donde R' es un grupo fenilo sustituido se hace reaccionar con una base y bi-(2-cloroetil)amina N-protegido (P = grupo protector) para dar el piperidinnitrilo (XXVI) que luego se puede reducir para dar la amina (XXVII) usando níquel Raney y luego desproteger (por ejemplo usando HCl cuando el grupo

protector es un ácido lábil) para dar la amina (XXVIII).

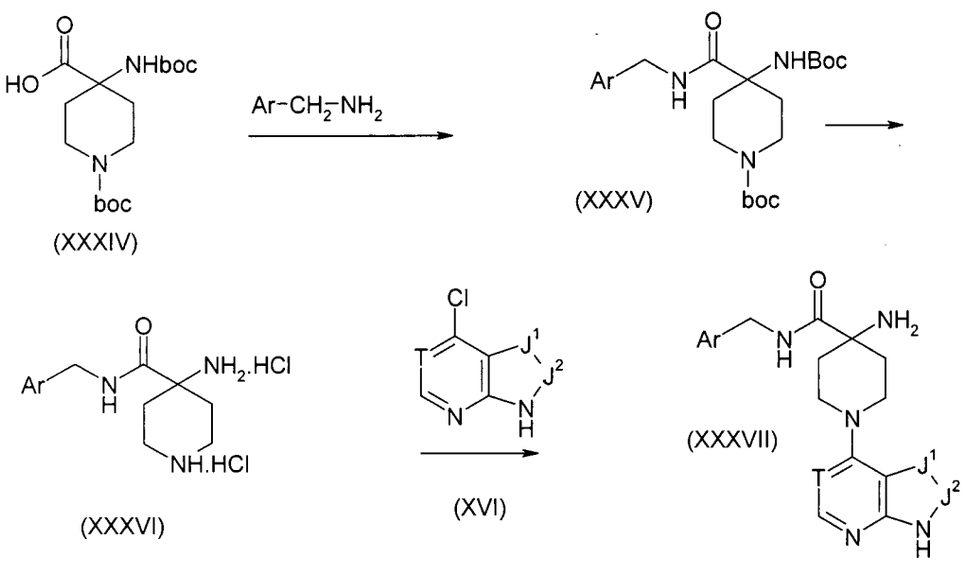
Los compuestos de la fórmula (I) en donde R' es un grupo fenilo sustituido y R'' es un grupo NH_2 también se pueden preparar mediante la secuencia de reacción que se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2

Tal como se muestra en el Esquema 2, se hace reaccionar una 4-piperidona protegida (XXIX), en donde P es un grupo protector tal como Boc, con *ter*-butilsulfinimida en presencia de tetraetóxido de titanio en un solvente polar seco, tal como THF, para dar la sulfinimina (XXX). La reacción tiene lugar típicamente con calentamiento, por ejemplo a la temperatura de reflujo del solvente. La sulfinimina (XXX) se hace reaccionar luego con un reactivo organometálico, por ejemplo un reactivo de Grignard tal como un bromuro de fenilmagnesio sustituido, adecuado para introducir el grupo R', para dar la sulfinamida (XXXI). El grupo *ter*-butilsulfinilo se puede eliminar luego por hidrólisis en una mezcla de ácido clorhídrico/dioxano/metanol para dar la amina (XXIV). La amina (XXIV) se puede hacer reaccionar luego con un cloro-heterociclo (XVI) bajo las condiciones descritas previamente para dar el producto (XXXI.

La formación de los compuestos de la fórmula (I) en donde GP es GP2 se ilustra con la secuencia de reacciones indicada en el Esquema 3.



Esquema 3

En el Esquema 3, el grupo piperidina aminoácido protegido con boc (XXXIV) se hace reaccionar con la heteroarilamina $ArCH_2$-NH_2 (en donde "Ar" es un grupo piridilo opcionalmente sustituido) usando condiciones estándar de formación de amidas. Así, por ejemplo, la reacción tiene lugar preferentemente en presencia de un reactivo del tipo usado comúnmente en la formación de enlaces peptídicos. Los ejemplos de dichos reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan et al., *J. Amer. Chem Soc.* 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (que en la presente se denomina ya sea EDC o EDAC) (Sheehan et al., *J. Org. Chem., 1961, 26, 2525*), agentes de acoplamiento a base de uronio como por ejemplo hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y agentes de acoplamiento a base de fosfonio como por ejemplo hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris-(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (Castro et al., *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento a base de carbodiimida se utilizan ventajosamente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) ó 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig et al., *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Los reactivos de acoplamiento preferidos incluyen EDC (EDAC) y DCC en combinación con HOAt o HOBt.

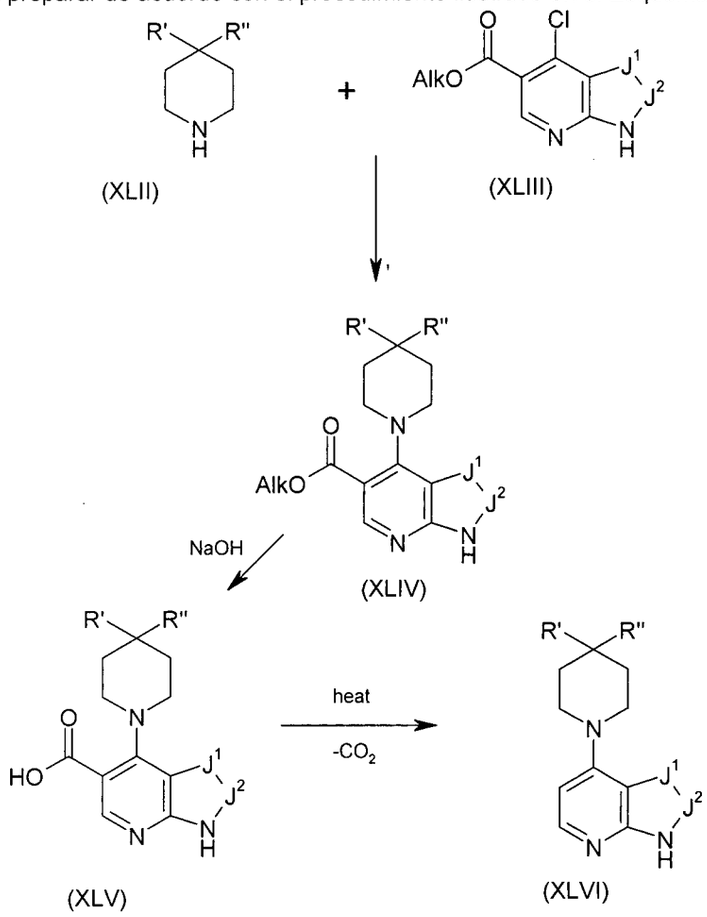
La reacción de acoplamiento se lleva a cabo típicamente en un solvente no acuoso, no prótico como por ejemplo acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, o en un solvente acuoso opcionalmente junto con uno o más co-solventes miscibles. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o,

352

cuando los reactivos son menos reactivos (por ejemplo en el caso de anilinas pobres en electrones que contienen grupos que absorben electrones como por ejemplo grupos sulfonamida) a una temperatura apropiadamente alta. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base que no interfiera, por ejemplo una amina terciaria como por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

Como alternativa, se puede utilizar un derivado reactivo del ácido carboxílico, por ejemplo un anhidruro o cloruro de ácido. La reacción con un derivado reactivo como por ejemplo un anhidruro se realiza típicamente agitando la amina y el anhidruro a temperatura ambiente en presencia de una base como por ejemplo piridina.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde T es CH y J^1-J^2 es CH=N o CH=CH se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 4.



Esquema 4

En la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 4, el material de partida

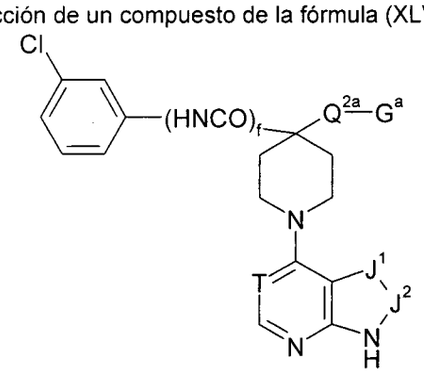
353

es el compuesto carboxi éster clorado (XLIII) que se puede preparar mediante métodos en general análogos a los métodos que se describen en *J. Heterocycl. Chem.*1972, 235 y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 2405 seguido por eliminación de todo grupo protector cuando fuera necesario. En la fórmula (XLIII), AlkO es un alcoxi grupo, por ejemplo un grupo C_{1-3} alcoxi, tal como metoxi o etoxi (en particular etoxi).

El compuesto piperidina sustituida (XLII), protegida apropiadamente cuando fuera necesario, se hace reaccionar con el compuesto carboxi éster clorado (XLIII), para dar un intermediario éster de la fórmula (XLIV). La reacción se puede conducir en un solvente polar tal como un alcohol de ebullición alta (por ejemplo *n*-butanol) en presencia de una base que no interfiera, tal como trietilamina, a una temperatura elevada (por ejemplo entre 90 °C y 130 °C, más típicamente entre 100 °C y 120 °C). El calentamiento se puede efectuar mediante un calentador a microondas.

El grupo carboxi éster en el compuesto carboxi éster clorado (XLIII) funciona como un grupo activador, lo que vuelve al átomo de cloro más susceptible a un desplazamiento nucleofílico. Una vez que ha tenido lugar la reacción de desplazamiento nucleofílico, el grupo carboxi éster ha servido su propósito y se puede eliminar. Por consiguiente, la hidrólisis del intermediario éster (XLIV) en el ácido carboxílico (XLV) tiene lugar usando un hidróxido de un metal alcalino acuoso, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, con calentamiento cuando fuera necesario. El ácido carboxílico (XLV) es descarboxilado luego para dar el producto (XLVI) por calentamiento a una temperatura elevada que excede los 100 °C, por ejemplo una temperatura en el rango entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 180 °C).

Los compuestos en donde GP es un grupo GP1 también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XLVII):

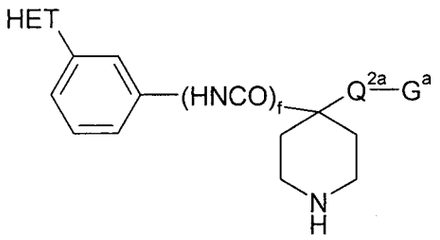


(XLVII)

con un ácido borónico o boronato adecuado para introducir el grupo HET. La reacción

tiene lugar en condiciones de acoplamiento de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio y una base. Muchos de los boronatos adecuados para su uso en la preparación de los compuestos de la invención se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo de Boron Molecular Limited de Noble Park, Australia, o de Combi-Blocks Inc, de San Diego, EE.UU.. Cuando los boronatos no se encuentran disponibles comercialmente, se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo según se describe en el artículo de revisión de N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, *95*, 2457. Por consiguiente, los boronatos se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto bromo con un alquil litio tal como butil litio y luego reacción con un éster de borato. El derivado éster boronato resultante puede ser hidrilizado, si se desea, para dar el correspondiente ácido borónico.

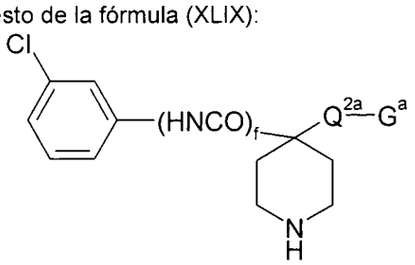
Como alternativa, los compuestos en donde GP es un grupo GP1 se pueden preparar por reacción de sustitución nucleofílica de un compuesto de la fórmula (XLVIII):



(XLVIII)

con un compuesto de la fórmula (XVI) donde T es N y Hal es cloro o flúor (más comúnmente cloro), como se describió precedentemente.

Los compuestos de la fórmula (XLVIII) se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XLIX):



(XLIX)

o una forma protegida del mismo, con un ácido borónico o boronato adecuado para introducir el grupo HET bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas previamente.

Una vez formados, muchos compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando interconversiones estándar de grupos funcionales.

Los ejemplos de interconversiones de grupos funcionales y reactivos, y condiciones

para efectuar dichas conversiones se pueden consultar, por ejemplo, en *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª edición, 119, Wiley Interscience, Nueva York, *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), y *Organic Syntheses*, Volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8).

Grupos protectores

En muchas de las reacciones que se describieron antes, puede ser necesario proteger uno o más grupos para prevenir que la reacción tenga lugar en una posición no deseada sobre las moléculas. Los ejemplos de grupos protectores, y métodos para proteger y desproteger grupos funcionales, se puede consultar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3a Edición; John Wiley y Sons, 1999).

Un grupo hidroxi se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: t-butil éter; bencilo, benzidril(difenilmetilo) o tritil(trifenilmetil) éter; trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o acetil éster (-OC(=O)CH_3, -OAc). Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal (R-CH$(OR)_2$) o cetal ($R_2C(OR)_2$), respectivamente, donde el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C$(OR)_2$), por reacción por ejemplo, con un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un exceso grande de agua en presencia de un ácido. Un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH_3); una benciloxi amida (-NHCO-$OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz); como una *t*-butoxi amida (-NHCO-OC$(CH_3)_3$, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC$(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc) o como una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec). Otros grupos protectores para aminas, como por ejemplo aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluensulfonilo (tosilo) y metansulfonilo (mesilo) y grupos bencilo como por ejemplo un grupo *para*-metoxibencilo (PMB). Se puede proteger un grupo ácido carboxílico como un éster por ejemplo, como: un éster de alquilo C_{1-7} (por ejemplo, un éster metílico; un éster *t-butílico)*; un éster de haloalquilo C_{1-7} (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C_{1-7}); un éster de trialquilsilil C_{1-7}-alquilo C_{1-7}; o un éster de arilo C_{5-20}-alquilo C_{1-7} (por ejemplo, un éster bencílico; un éster nitrobencílico); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: bencil tioéter; acetamidometil éter(-S-$CH_2NHC(=O)CH_3$).

356

Aislamiento y purificación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar de acuerdo con técnicas estándar bien conocidas por el especialista en la técnica. Una técnica de particular utilidad en la purificación de los compuestos es la cromatografía líquida preparativa usando espectrometría de masa como un medio para detectar los compuestos purificados que emergen de la columna de cromatografía.

La LC-MS preparativa es un método estándar y eficaz usado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos que se describen en la presente. Se pueden variar los métodos para la cromatografía líquida (LC) y la espectrometría de masa (MS) para proveer una mejor separación de los materiales crudos y una detección mejorada de las muestras por MS. La optimización del método de LC preparativa en gradiente comprende variar las columnas, eluyentes volátiles y modificadores, y gradientes. Hay métodos bien conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS preparativa y utilizarlos luego para purificar compuestos. Dichos métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; *Optimal fraction collecting in preparative LC/MS*; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., *Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries*; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Intermediarios químicos

Muchos de los intermediarios químicos que se describieron antes son novedosos *per se* y dichos intermediarios novedosos forman un aspecto adicional de la invención.

Los ejemplos de dichos intermediarios incluyen, pero en un sentido no limitativo, formas protegidas de los compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos, tal como formas protegidas de los compuestos de las fórmulas (I'), (XXXI), (XXXVII) y (XLVI), así como compuestos de las fórmulas (XLIV) y (XLV) y formas protegidas de los mismos.

Formulaciones farmacéuticas

Aunque es posible administrar el compuesto activo solo, se prefiere presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) que comprende por lo menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico, coadyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, soluciones amortiguadoras de pH, estabilizantes, conservantes, lubricantes, u otros materiales que los especialistas en la técnica conocen bien y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por lo tanto, la presente invención provee además composiciones farmacéuticas, según se definieron antes, y métodos para hacer una composición farmacéutica que comprenden

357

mezclar por lo menos un compuesto activo, según se definió antes, junto con uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico, excipientes, soluciones amortiguadoras de pH, coadyuvantes, estabilizantes, u otros materiales, según se describió en la presente.

El término "aceptable para uso farmacéutico" según se usa en la presente se refiere a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de buen juicio médico, son apropiadas para utilizar en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo un humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, ni otros problemas ni complicaciones, compatible con una relación razonable riesgo/beneficio. Cada vehículo, excipiente, etc., debe ser también "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención provee compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos según se definen en la presente, en la forma de composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas pueden tener cualquier forma apropiada para administración oral, parenteral, tópico, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Si las composiciones son para administración parenteral, se pueden formular para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para administración directa en un órgano o tejido objetivo por inyección, infusión u otro medio de administración. La administración puede ser mediante inyección de un bolo, infusión de corto plazo o infusión de plazo más prolongado y puede ser por distribución pasiva o por utilización de una bomba de infusión adecuada.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos, co-solventes, mezclas de solventes orgánicos, agentes complejantes de ciclodextrinas, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar formulaciones de emulsiones), componentes de liposomas para formar liposomas, polímeros gelatinizables para formar geles poliméricos, protectores para liofilización y combinaciones de agentes para, entre otros, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y volver la formulación isotónica con respecto a la sangre del receptor pretendido. Las formulaciones farmacéuticas para una administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y

agentes espesantes (R. G. Strickly, *Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations*, Pharmaceutical Research, Vol. 21(2) 2004, p 201-230).

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas compuestas de membranas bicapa de lípidos externas y un centro acuoso interno y con un diámetro general <100 µm. Según el nivel de hidrofobicidad, las drogas moderadamente hidrofóbicas pueden ser solubilizadas por los liposomas si la droga es encapsulada o intercalada dentro del liposoma. Las drogas hidrofóbicas también pueden ser solubilizadas por liposomas si la molécula de droga se vuelve una parte integral de la membrana de bicapa de lípidos y, en este caso, la droga hidrofóbica se disuelve en la porción de lípidos de la bicapa lipídica.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de una dosis o múltiples dosis, por ejemplo ampollas selladas y ampolletas, y se pueden almacenar en un estado congelado-seco (liofilizado) requiriendo solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso.

La formulación farmacéutica se puede preparar por liofilización de un compuesto de la fórmula (I), o subgrupos de los mismos. La liofilización se refiere al procedimiento de congelar-secar una composición. Por ello, los términos congelamiento-secado y liofilización se usan en la presente como sinónimos.

Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyecciones parenterales también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosos o no acuosos aceptables para uso farmacéutico, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Los ejemplos de transportadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y semejantes), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tal como lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de partícula deseado en el caso de las dispersiones y por medio del uso de agentes tensioactivos.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes, tal como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar incluyendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y

semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y semejantes. La absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable se puede lograr por inclusión de agentes que demoran la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica se encuentra en una forma apropiada para una administración i.v., por ejemplo por inyección o infusión. Para una administración intravenosa, la solución se puede dosificar tal como está, o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente aceptable para uso farmacéutico, tal como salina 0,9% o dextrosa 5%), antes de su administración.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica se encuentra en una forma apropiada para una administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosificación farmacéutica apropiadas para una administración oral incluyen tabletas, cápsulas, caplets, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

Por lo tanto, las composiciones en tabletas pueden contener una unidad de dosificación de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte como por ejemplo un azúcar o azúcar alcohol, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente que no deriva de azúcar como por ejemplo carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o un derivado de los mismos como por ejemplo metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y almidones como por ejemplo almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener ingredientes estándar como por ejemplo agentes aglutinantes y de granulación como por ejemplo polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo polímeros entrecruzados que se hinchan como por ejemplo carboximetilcelulosa entrecruzada), agentes lubricantes (por ejemplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antioxidantes (por ejemplo BHT), agentes amortiguadores de pH (por ejemplo soluciones amortiguadoras de pH al fosfato o citrato) y agentes efervescentes como por ejemplo mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son bien conocidos y no es necesario describirlos con detalle en la presente.

Las formulaciones en cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o sintética o derivados vegetales equivalentes de las mismas.

Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo tabletas, cápsulas etc.) pueden estar recubiertas o no recubiertas, pero típicamente tienen un recubrimiento, por ejemplo un

360

recubrimiento de película protectora (por ejemplo una cera o barniz) o un recubrimiento de liberación controlada. El recubrimiento (por ejemplo un polímero del tipo Eudragit ™) se puede diseñar para que libere el componente activo en una ubicación deseada dentro del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el recubrimiento se puede seleccionar de tal manera que se degrade bajo determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así de manera selectiva el compuesto en el estómago o en el íleon o el duodeno.

En vez de un recubrimiento, o además del mismo, la droga se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de liberación controlada, por ejemplo un agente para retardar la liberación que se puede adaptar para liberar de manera selectiva el compuesto bajo las condiciones de acidez o alcalinidad variables en el tracto gastrointestinal. Como alternativa, el material de matriz o el recubrimiento que demora la liberación puede tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo un polímero de anhidruro maleico) que se erosiona de manera sustancialmente continua a medida que la forma de dosificación pasa por el tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de administración que proporciona un control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o sostenida se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas comprenden entre aproximadamente 1% y aproximadamente 95%, preferentemente entre aproximadamente 20% y aproximadamente 90%, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden encontrar, por ejemplo, en la forma de dosis unitarias, tal como en la forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, tabletas o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas para una administración oral se pueden obtener combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea se puede granular la mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se deseara o fuera necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible incorporarlo en vehículos plásticos que permiten que los ingredientes activos difundan o sean liberados en cantidades medidas.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas molecularmente dispersas), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidas para su uso en la tecnología farmacéutica (véase (Chiou y Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1281-1300 (1971)) y son útiles para incrementar los índices de disolución y para incrementar la biodisponibilidad de drogas pobremente solubles en agua.

361

Esta invención también provee formas de dosificación sólidas que comprenden a la solución sólida descrita precedentemente. Las formas de dosificación sólidas incluyen tabletas, cápsulas y tabletas masticables. Se pueden mezclar excipientes conocidos con la solución sólida para proveer la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener a la solución sólida mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante o (b) un desintegrante, un lubricante y un agente tensioactivo. La tableta puede contener a la solución sólida mezclada con al menos un desintegrante, un lubricante, un agente tensioactivo y un deslizante. La tableta masticable puede contener a la solución sólida mezclada con un agente para aumentar el volumen, un lubricante y si se deseara un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial) y saborizantes adecuados.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar al paciente en "envases para pacientes" que contienen un tratamiento completo en un solo envase, comúnmente un envase tipo blister. Los envases para pacientes presentan una ventaja con respecto a las prescripciones tradicionales, donde el farmacéutico divide el suministro para un paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, por cuanto el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el envase del paciente, lo que normalmente falta en las prescripciones del paciente. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

Las composiciones para uso tópico incluyen ungüentos, cremas, atomizaciones, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo insertos intraoculares). Dichas composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

Los ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que, por ejemplo, se pueden formar a partir de un material moldeable o ceroso con forma que contiene el compuesto activo.

Las composiciones para administrar por inhalación pueden tomar la forma de composiciones inhalables en polvo o líquido o sprays en polvo, y se pueden administrar en forma estándar usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Dichos dispositivos son bien conocidos. Para una administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente sólido inerte en polvo como por ejemplo lactosa.

En general, los compuestos de la fórmula (I) se presentarán en formas de dosificación unitarias y, como tales, típicamente contendrán suficiente compuesto como para proveer un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, la formulación puede contener entre 1 nanogramo y 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo entre 1 nanogramo y 2 miligramos de

362

ingrediente activo. Dentro de este rango, los subrangos particulares del compuesto comprenden entre 0,1 miligramos y 2 gramos de ingrediente activo (más comúnmente entre 10 miligramos y 1 gramo, por ejemplo entre 50 miligramos y 500 miligramos) o entre 1 microgramo y 20 miligramos (por ejemplo entre 1 microgramo y 10 miligramos, por ejemplo entre 0,1 miligramos y 2 miligramos de ingrediente activo).

Para las composiciones orales, la forma de dosificación unitaria puede contener entre 1 miligramo y 2 gramos, más típicamente entre 10 miligramos y 1 gramo, por ejemplo entre 50 miligramos y 1 gramo, por ejemplo entre 100 miligramos y 1 gramo, de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesita (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Actividad inhibidora de proteína quinasa

Se puede medir la actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de proteína quinasa A y proteína quinasa B usando los ensayos que se establecen en los ejemplos a continuación y el nivel de actividad que mostró un compuesto determinado se puede definir en términos del valor de la IC_{50}. Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos con un valor de IC_{50} menor de 1 μM, más preferentemente menor de 0,1 μM, contra la proteína quinasa B.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores selectivos de PKB con relación a PKA, es decir los valores de IC_{50} contra PKB son entre 5 y 10 veces menores, y más preferentemente más de 10 veces menores, que los valores de IC_{50} contra PKA.

Usos terapéuticos

Prevención o tratamiento de trastornos proliferativos

Los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de la proteína quinasa A y de la proteína quinasa B. Como tales, se espera que sean útiles para proveer un medio para prevenir el crecimiento de neoplasias o de inducir su apoptosis. Por lo tanto se anticipa que los compuestos probarán ser útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos como por ejemplo tipos de cáncer. En particular, los tumores con supresiones o mutaciones desactivantes de la PTEN o pérdida de expresión de la PTEN o reestructuraciones en el gen TCL-1 (linfocito T) pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de PKB. Los tumores que tienen otras anomalías que conducen a una señal sensibilizada en la vía metabólica de la de PKB también pueden ser particularmente sensibles a inhibidores de PKB. Los ejemplos de dichas anomalías incluyen, pero sin limitaciones: sobreexpresión de una o más subunidades PI3K, sobreexpresión de una o más isoformas de PKB o mutaciones en PI3K, PDK1 o PKB que

conducen a un aumento de la actividad basal de la enzima en cuestión, o sensibilización o sobreexpresión o activación por mutaciones de un receptor del factor de crecimiento como por ejemplo un factor de crecimiento que se selecciona entre las familias de: receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores del factor de crecimiento 1 similar a insulina (IGF-1R) y receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR).

También se prevé que los compuestos de la invención serán útiles para tratar otros trastornos causados por trastornos de la proliferación o supervivencia tal como infecciones virales y, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas. La PKB desempeña un importante papel para conservar la supervivencia de células inmunes durante una respuesta inmune y por lo tanto un inhibidor de PKB podría ser particularmente beneficioso en los trastornos inmunes que incluyen trastornos autoinmunes.

Por lo tanto, un inhibidor de PKB podría ser útil en el tratamiento de enfermedades donde existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.

Los inhibidores de PKB también pueden ser útiles en las enfermedades causadas por resistencia e insensibilidad a la insulina, y la interrupción del almacenamiento de glucosa, energía y grasa como por ejemplo una enfermedad metabólica y obesidad.

Los ejemplos de tipos de cáncer que pueden ser inhibidos incluyen, pero en un sentido no limitativo, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, de mama, de colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tal como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), de riñón, epidérmico, de hígado, de pulmón, por ejemplo un adenocarcinoma, carcinomas de pulmón de células pequeñas y de pulmón de células no pequeñas, de esófago, de vesícula biliar, de ovario, páncreas por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, de estómago, de cuello de útero, de endometrio, de tiroides, de próstata o de piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; una forma maligna hematopoyética, por ejemplo leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica y otras enfermedades linfoproliferativas de linfocitos B, síndrome mielodisplásico, enfermedades linfoproliferativas de linfocitos T incluyendo las que derivan de células asesinas naturales, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin; mieloma múltiple sensible y refractario a Bortezomib; enfermedades hematopoyéticas de proliferación anormal de células, ya sean premalignas o estables, tal como enfermedades mieloproliferativas incluyendo policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético del linaje mieloide, por ejemplo

364

leucemias mielogénicas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; cáncer de folículos de tiroides; un tumor de origen mesenquimático, por ejemplo fibrosarcoma o habdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentosum; keratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Un subconjunto de los tipos de cáncer que pueden ser inhibidos incluyen, pero sin limitaciones: carcinoma, por ejemplo carcinoma de vejiga, de mama, de colon (por ejemplo carcinomas colorrectales como por ejemplo adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), de riñón, epidérmico, de hígado, de pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, de estómago, de cuello de útero, del endometrio, de tiroides, de próstata o de piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimático, por ejemplo fibrosarcoma o habdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwanoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de la presente invención para tratar una enfermedad o trastorno que comprende crecimiento celular anormal, donde dicha enfermedad o trastorno comprende un crecimiento celular anormal y en una realización es un cáncer.

Los subconjuntos particulares de los tipos de cáncer incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer escamoso y carcinomas de pulmón de células no pequeñas.

Un subconjunto adicional de los tipos de cáncer incluye cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer del endometrio y glioma.

También es posible que algunos inhibidores de proteína quinasa B se puedan utilizar en combinación con otros agentes anticancerosos. Por ejemplo, puede ser benéfico combinar un inhibidor que induce la apoptosis con otro agente que actúa mediante un mecanismo

365

diferente para regular el crecimiento celular, tratando de esa manera dos de las características distintivas del desarrollo del cáncer. A continuación se ofrecen ejemplos de dichas combinaciones.

Trastornos inmunes

Los trastornos inmunes para los cuales pueden ser benéficos los inhibidores de PKA y PKB incluyen, pero sin limitaciones: trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por procesos autoinmunes, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad de tipo eccema, asma, COPD, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior.

Otros usos terapéuticos

La PKB desempeña un papel en la apoptosis, proliferación, diferenciación y por lo tanto los inhibidores de PKB también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades diferentes del cáncer y aquellas asociados con una disfunción inmune; infecciones virales, por ejemplo virus herpes, virus pox, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, VIH, HPV, HCV y HCMV; prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardiaca, restenosis, ateroesclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, mal de Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración del cerebelo; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, enfermedades degenerativas del sistéma musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a las aspirinas, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales.

Ventajas de los compuestos de la invención

Los compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos, según se definen en la presente, presentan ventajas con respecto a los compuestos de la técnica anterior.

En particular, los compuestos de fórmulas (II), (II), (III) y (IV) presentan ventajas con respecto a los compuestos de la técnica anterior.

Potencialmente, los compuestos de la invención tienen fisicoquímicas adecuado para una exposición oral.

Los compuestos de la fórmula (I) deberían exhibir una mayor biodisponibilidad oral con relación a los compuestos de la técnica anterior. La biodisponibilidad oral se puede definir como la relación (F) entre la exposición en plasma de un compuesto cuando se administran

366

dosis por la ruta oral y la exposición en plasma del compuesto cuando se administran dosis por la ruta intravenosa (i.v.), expresada como un porcentaje.

Los compuestos que tienen una biodisponibilidad oral (valor F) mayor que un 30%, más preferentemente mayor que un 40%, son particularmente ventajosos por cuanto se puede administrar por vía oral en lugar de, o así como, por administración parenteral.

Aún más, los compuestos de la invención que son más potentes y más selectivos en sus actividades contra diferentes quinasas, y demuestran una mayor selectividad por, y potencia contra, la PKB en particular.

Los compuestos de la invención son ventajosos frente a los compuestos de la técnica anterior por cuanto presentan diferentes susceptibilidades a las enzimas P450 y por cuanto exhiben mejoras con respecto al metabolismo de drogas y propiedades farmacocinéticas.

Aún más, los compuestos de la invención deberían exhibir requerimientos reducidos de dosificación.

Los compuestos de la invención son ventajosos por cuanto presentan solubilidades termodinámicas mejoradas, lo que conduce potencialmente a una relación mejorada de dosis:solubilidad y menor desarrollo de riesgo.

Los compuestos de la invención también demuestran una mayor actividad de células en ensayos de proliferación y clonogénicos, lo que es indicativo de una mayor actividad anticancerosa.

Los compuestos de la invención son potencialmente menos tóxicos que los compuestos de la técnica anterior.

hERG

Hacia fines de la década de 1990 se debieron retirar numerosas drogas, aprobadas por la US FDA, de la venta en los EE.UU. cuando se descubrió que estaban relacionadas con las muertes causadas por disfunción cardiaca. A continuación, se encontró que un efecto secundario de estas drogas era el desarrollo de arritmias causadas por el bloqueo de los canales hERG en células cardiacas. El canal hERG es uno de los miembros de la familia de canales del ion de potasio cuyo primer miembro fue identificado hacia fines de la década de 1980 en un mutante de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (véase Jan, L.Y. y Jan, Y.N. (1990). *A Superfamily of Ion Channels. Nature*, 345(6277):672). Las propiedades biofísicas del canal del ion de potasio hERG se describen en Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., y Keating, M.T. (1995). *A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the Ikr potassium channel. Cell*, 81:299-307, y Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., y Robertson, G.A. (1995). *HERG, a Human Inward Rectifier*

367

in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. Science, 269:92-95.

La eliminación de la actividad de bloque de hERG continúa siendo una consideración importante en el desarrollo de cualquier droga nueva.

Los compuestos de la fórmula (I) presentan una actividad de bloqueo de los canales iónicos hERG reducida, despreciable o ausente.

Métodos de tratamiento

Se prevé que los compuestos de la fórmula (I) serán útiles en la profilaxis o el tratamiento de un rango de estados de enfermedad o trastornos mediados por la proteína quinasa A y/o la proteína quinasa B. Los ejemplos de dichos estados de enfermedad y trastornos se indicaron precedentemente.

Los compuestos de la fórmula (I) se administran en general a un sujeto que necesita dicha administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferentemente un ser humano.

Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que son útiles para uso terapéutico o para la profilaxis y que en general no sean tóxicas. Sin embargo, en determinadas situaciones (por ejemplo en el caso de enfermedades que hacen peligrar la vida), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (I) pueden sobrepasar las desventajas de todos los efectos tóxicos o efectos secundarios, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar compuestos en cantidades asociadas con un grado de toxicidad.

Los compuestos se pueden administrar durante un tiempo prolongado para mantener los efectos terapéuticos benéficos o se pueden administrar sólo durante un corto período. Como alternativa, se pueden administrar de una manera por pulsos o continua.

Una dosis diaria típica del compuesto de la fórmula (I) pueden hallarse en el rango entre 100 picogramos y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente entre 5 nanogramos y 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más comúnmente entre 10 nanogramos y 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, entre 10 nanogramos y 10 miligramos, y más típicamente entre 1 microgramo por kilogramo y 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo entre 1 microgramo y 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal aunque se pueden administrar dosis mayores o menores cuando fuera necesario. El compuesto de la fórmula (I) se puede administrar sobre una base diaria o sobre una base de repetición, por ejemplo, cada 2 ó 3 ó 4 ó 5 ó 6 ó 7 ó 10 ó 14 ó 21 ó 28 días.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral en un rango de dosis de, por ejemplo, entre 1 y 1500 mg, entre 2 y 800 mg o entre 5 y 500 mg, por ejemplo

entre 2 y 200 mg o entre 10 y 1000 mg, incluyendo ejemplos particulares de dosis 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una vez o más de una vez por día. El compuesto se puede administrar de forma continua (es decir, se puede ingerir todos los día sin interrupciones por toda la duración del régimen de tratamiento). Como alternativa, el compuesto se puede administrar de forma intermitente, es decir se puede ingerir de forma continua por un período dado, tal como una semana, luego se puede interrumpir por un período tal como una semana y luego se puede tomar de forma continua por otro período tal como una semana y así sucesivamente por toda la duración del régimen de tratamiento. Los ejemplos de regímenes de tratamiento que comprenden una administración intermitente incluyen regímenes en donde la administración es en ciclos de una semana sí, una semana no; o dos semanas sí, una semana no; o tres semanas sí, una semana no; o dos semanas sí, dos semanas no; o cuatro semanas sí, dos semanas no; o una semana sí, tres semanas no, por uno o más ciclos, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 o más ciclos.

En un programa de dosificación particular, el paciente recibirá una infusión de un compuesto de la fórmula (I) por períodos de una hora diaria hasta diez días, en particular hasta cinco días durante una semana, y el tratamiento se repite a un intervalo deseado, tal como dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.

Más particularmente, el paciente puede recibir una infusión de un compuesto de la fórmula (I) por períodos de una hora diaria durante 5 días y el tratamiento se repite cada tres semanas.

En otro programa de dosificación particular, un paciente recibe una infusión sobre un período de 30 minutos a 1 hora seguido por infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo de 1 a 5 horas, por ejemplo 3 horas.

En un programa de dosificación particular, el paciente recibe una infusión continua por un período de 12 horas a 5 días, una infusión continua particular de 24 horas a 72 horas.

Sin embargo, en última instancia la cantidad de compuesto administrada y el tipo composición empleado será compatible con la naturaleza de la enfermedad o trastorno fisiológico bajo tratamiento y será a discreción del médico.

Los compuestos definidos precedentemente en la presente se pueden administrar como el único agente terapéutico o se pueden administrar en una terapia combinada con uno o más compuestos adicionales para el tratamiento de un estado de enfermedad en particular, por ejemplo una enfermedad neoplásica como por ejemplo un tipo de cáncer, según se definieron aquí anteriormente. En una realización, los ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar juntos (ya sea simultáneamente o en diferentes

369

intervalos de tiempo) con los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero sin limitaciones:

- Inhibidores de topoisomerasa I
- Antimetabolitos
- Agentes direccionadores a tubulina
- Inhibidores de proteínas que se unen al ADN y de topoisomerasa II
- Agentes alquilantes
- Anticuerpos monoclonales.
- Anti-hormonas
- Inhibidores de la transducción de señales
- Inhibidores de proteosomas
- ADN metiltransferasas
- Citoquinas y retinoides
- Terapias dirigidas a la cromatina
- Radioterapia, y,
- Otros agentes terapéuticos o profilácticos; por ejemplo agentes que reducen o alivian algunos de los efectos secundarios asociados con una quimioterapia. Los ejemplos particulares de dichos agentes incluyen agentes antieméticos y agentes que impiden o disminuyen la duración de una neutropenia asociada a una quimioterapia e impiden las complicaciones que surgen de los niveles reducidos de glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). También se incluyen agentes que inhiben la resorción ósea, tal como agentes de bifosfonato por ejemplo zoldronato, pamidronato e ibandronato, agentes que suprimen las respuestas inflamatorias (tal como dexametasona, prednisona y prednisolona) y agentes usados para reducir los niveles en sangre de la hormona de crecimiento e IGF-I en pacientes con acromegalia tal como formas sintéticas de la hormona de cerebro somatostatina, que incluye octreótido acetato que es un octapéptido de acción prolongada con propiedades farmacológicas que imitan a las de la hormona natural somatostatina. Se incluyen además agentes tales como leucovorina, que se usa como un antídoto de drogas que disminuyen los niveles de ácido fólico, o el propio ácido folínico y agentes tales como acetato de megestrol que se puede usar para el tratamiento de efectos secundarios incluyendo edema y episodios tromboembólicos.

Por consiguiente, según se describió precedentemente, el tratamiento anticanceroso

370

definido previamente en la presente se puede aplicar como una terapia única o puede comprender, además del compuesto de la invención, radioterapia o quimioterapia. El tratamiento anticanceroso también puede comprender cirugía convencional.

En otra realización, la quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otras drogas antiproliferativas/antineoplásicas y combinaciones de las mismas, como se usa en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, tales como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, vinca alcaloides, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproterona acetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo megestrol acetato), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5α-reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes anti-invasivos [por ejemplo inhibidores de la familia de c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxanilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661] e inhibidores de metaloproteinasa como marimastat, inhibidores de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógeno o anticuerpos contra Heparanasa);

(iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento y señalización celular: dichos inhibidores incluyen, por ejemplo, anticuerpos contra factores de crecimiento y anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti erbB1 cetuximab [Erbitux, C225] y cualquier anticuerpo contra factores de crecimiento o receptores de

factores de crecimiento descrito por Stern et al. *Critical reviews in oncology/haematology*, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de familia EGFR de tirosina quinasas tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI -774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2, tales como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor derivado de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesilo transferasa, por ejemplo sorafenib (BAI 43-9006)), inhibidores de señalización celular a través de MEK (por ejemplo AZD6244) y/o AKT quinasas, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocito, inhibidores c-kit, inhibidores abl quinasa, inhibidores de receptor IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, F739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) y inhibidores dependientes de ciclina quinasa tales como CDK2 y/o inhibidores CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina quinasa del receptor de VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilin)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/786034) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), compuestos como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan de acuerdo con otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v\beta 3$ y angiostatina)];

(vi) agentes que lesionan los tejidos vasculares, tal como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas contra los blancos enumerados previamente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(ix) enfoques de terapia génica, incluyendo por ejemplo los enfoques para

372

reemplazar genes aberrantes, tal como el p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes; enfoques GDEPT (terapia con prodrogas de enzimas dirigida contra genes), tal como los que emplean la citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitro-reductasa bacteriana y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a una quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples drogas; y

(x) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques *ex-vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, tal como transfección con citoquinas, tal como interleuquina-2, interleuquina-4 o el factor estimulando de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que emplean células inmunes transfectadas tal como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que emplean líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que emplean anticuerpos anti-idiotípicos.

Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención se puede administrar en programas de dosis variables individuales y por diferentes rutas.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) es administrado en una terapia combinada con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales (preferentemente uno o dos, más preferentemente uno), los compuestos se pueden administrar simultáneamente o sucesivamente. Cuando se administran en forma consecutiva, se pueden administrar en intervalos separados por poco tiempo (por ejemplo por un período de 5-10 minutos) o en intervalos más largos (por ejemplo con una separación de 1, 2, 3, 4 ó más horas, o períodos de separación aún más largos donde se requiera), el régimen preciso de dosificación será compatible con las propiedades del o los agentes terapéuticos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con tratamientos no quimioterapéuticos como por ejemplo radioterapia, terapia fotodinámica, terapia de genes; cirugía y dietas controladas.

Para su uso en terapias combinadas con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adiciones se pueden formular juntos, por ejemplo, en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular por separado y se pueden presentar juntos en la forma de un conjunto de elementos (*kit*), opcionalmente con instrucciones para su uso.

El especialista en la técnica podrá determinar gracias su conocimiento general común los regímenes de dosificación y las terapias de combinación que se pueden utilizar.

Métodos de diagnóstico

373

Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), se puede examinar al paciente para determinar si una enfermedad o trastorno que el paciente está sufriendo, o que puede sufrir, puede ser susceptible de tratamiento con un compuesto con actividad contra la proteína quinasa A y/o la proteína quinasa B.

Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si un trastorno o enfermedad, como por ejemplo cáncer, que el paciente está sufriendo o puede estar sufriendo se caracteriza por una anormalidad genética o expresión anormal de proteínas que lleva a la sensibilización de la PKA y/o PKB o a la sensibilización de una vía metabólica a la actividad normal de PKA y/o PKB, o a la sensibilización de un componente de transducción de señal secuencia arriba de la PKA y/o PKB como por ejemplo, en el caso de PKB, P13K, receptor GF y PDK 1 y 2.

Como alternativa, en una muestra biológica tomada de un paciente se puede analizar la pérdida de un regulador negativo o supresor de la vía metabólica de las PKB como por ejemplo PTEN. En el contexto de la presente, el término "pérdida" abarca la supresión de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcripto del gen o la inactivación del producto transcripto (por ejemplo por mutación puntual) o secuestro por el producto de otro gen.

El término sensibilización incluye expresión alta o sobreexpresión, que incluyen amplificación del gen (es decir copias múltiples del gen) y expresión aumentada por efecto de la transcripción, e hiperactividad y activación, que incluyen activación por mutaciones. Por lo tanto, se puede someter al paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sensibilización de la PKA y/o PKB. El término diagnóstico incluye una detección precoz. El término "marcador" incluye según los inventores marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar mutaciones de la PKA y/o PKB. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación de la PKA y/o PKB y/u otros factores que conducen a la sensibilización de las vías en cuestión, que incluyen actividad enzimática, niveles de enzima, estado de la enzima (por ejemplo fosforilada o no) y niveles de ARNm de las proteínas que se mencionaron antes.

Las pruebas y exámenes de diagnóstico anteriores se llevan a cabo típicamente en una muestra biológica que se selecciona entre muestras de una biopsia de tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales esparcidas), biopsias de materia fecal, esputos, análisis de cromosomas, fluido pleural, fluido peritoneal u orina.

La identificación de un individuo que lleva una mutación en PKA y/o PKB o una reordenamiento de TCL-1 o una pérdida de la expresión de PTEN pueden significar que el

3744

paciente podría ser particularmente apropiado para el tratamiento con un inhibidor de PKA y/o de PKB. Preferentemente, en los tumores se puede detectar la presencia de una variante de PKA y/o PKB antes del tratamiento. El proceso de detección precoz incluirá típicamente secuenciación directa, análisis de microordenamientos de oligonucleótidos o un anticuerpo específico para mutantes.

El especialista en la técnica conoce los métodos de identificación y análisis de mutaciones y sensibilización de proteínas. Los métodos de detección precoz pueden incluir, pero sin limitaciones: métodos estándar como por ejemplo reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación *in situ*.

En la detección precoz por RT-PCR, se evalúa el nivel de ARNm en el tumor creando una copia de ADNc del ARNm seguido de amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son conocidos por el especialista en la técnica. Las manipulaciones de ácido nucleico y la PCR se llevan a cabo utilizando métodos estándar, según se describe, por ejemplo en Ausubel, F. M. et al., Eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M. A. et al., Eds. P*CR Protocols*: *a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que incluyen técnicas de ácido nucleico también se describen en Sambrook et al., 2001, 3ª Ed, *Molecular Cloning*: *A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Como alternativa, se puede utilizar un conjunto de elementos para RT-PCR que se puede obtener comercialmente (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o una metodología como las que se establecen en las Patentes de los EE.UU. Nº: 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659. 5.272.057. 5.882.864, y 6.218.529 que se incorporan en la presente a modo de referencia.

Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para evaluar la expresión de ARNm puede ser hibridación *in situ* seguida por fluorescencia (FISH) (véase Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

En general, la hibridación *in situ* comprende los siguientes pasos principales: (1) fijación del tejido que se va a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad de ácido nucleico objetivo y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados posteriores a la hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico que no se unieron en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos hibridados de ácido nucleico. Las sondas que se utilizan en dichas aplicaciones se marcan típicamente con, por ejemplo, radioisótopos o informantes fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo,

375

entre aproximadamente 50, 100 ó 200 nucleótidos y aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el o los ácidos nucleicos blanco en condiciones de reacción severas. Los métodos estándar para llevar a cabo la FISH se describen en Ausubel, F. M. et al., Eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc. y *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview*, por John M. S. Bartlett en *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2a ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, págs. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Como alternativa, los productos proteicos que se expresan a partir del ARNm se pueden analizar por inmunohistoquímica de muestras de tumor, inmunoensayos en fase sólida con placas para microtitulación, transferencia Western, electroforesis bidimensional en SDS-gel de poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección pueden incluir el uso de anticuerpos específicos de un sitio. El especialista comprenderá que en el presente caso se pueden aplicar todas dichas técnicas bien conocidas para detectar la sensibilización de PKB o para detectar variantes de PKB.

Por lo tanto, también se podría utilizar cualquiera de dichas técnicas para identificar tumores particularmente apropiados para el tratamiento con inhibidores de PKA y/o de PKB.

Por ejemplo, según se estableciera previamente, se ha descubierto que la PKB beta es sensibilizado en el 10 - 40% de los tipos de cáncer de ovario y pancreáticos (Bellacosa et al. 1995, *Int. J. Cancer* 64, 280 - 285; Cheng et al. 1996, *PNAS* 93, 3636-3641; Yuan et al. 2000, *Oncogene* 19, 2324 - 2330). Por lo tanto se prevé que los inhibidores de PKB, y en particular los inhibidores de PKB beta, se pueden utilizar para tratar los tipos de cáncer de ovario y de páncreas.

La PKB alfa está amplificada en los tipos de cáncer gástrico, de próstata y de mama humanos (Staal 1987, *PNAS* 84, 5034 - 5037; Sun et al. 2001, *Am. J. Pathol.* 159, 431 - 437). Por lo tanto se prevé que los inhibidores de PKB, y en particular los inhibidores de PKB alfa, se pueden utilizar para tratar cáncer gástrico, de próstata y de mama humano.

Se ha observado actividad aumentada de la PKB gamma en líneas celulares de cáncer independientes de esteroides de mama y próstata (Nakatani et al. 1999, *J. Biol. Chem.* 274, 21528 - 21532). Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de PKB, y en particular los inhibidores de PKB gamma, se pueden utilizar para tratar los tipos de cáncer independientes de esteroides de mama y de próstata.

EXPERIMENTOS

A continuación se ilustrará la invención, en un sentido no limitativo, con referencia a las

376

realizaciones específicas que se describen en los siguientes procedimientos y ejemplos.

En los ejemplos, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas.

AcOH	ácido acético
BOC/Boc	*ter*-butiloxicarbonilo
BuOH	butanol
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAW90	Mezcla de solventes: DCM:MeOH, AcOH, H_2O (90:18:3:2)
DMAW120	Mezcla de solventes: DCM MeOH, AcOH, H_2O (120:18:3:2)
DMAW240	Mezcla de solventes: DCM MeOH, AcOH, H_2O (240:20:3:2)
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et_3N	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et_2O	éter dietílico;
FMOC/Fmoc	fluorenilmetoxicarbonilo
FMOC-PIP(FMOC)OH	ácido 1-Fmoc-4-(Fmoc-amino)-piperidin-4-carboxílico
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
HOAt	1-hidroxiazabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
IPA	isopropanol;
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min.	minutos
Ms	mesilo
MsO	mesilato
PG	grupo protector
r.t.	temperatura ambiente
SiO_2	sílice
TBTU	tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio

379

TFA Ácido trifluoroacético

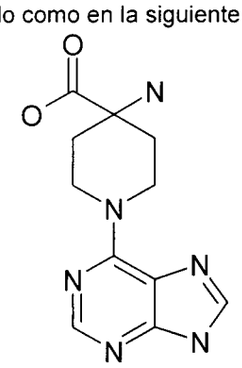
THF tetrahidrofurano

Las materias primas para cada uno de los procedimientos que se describen más adelante se pueden obtener comercialmente a menos que se especifique de otra manera.

Los espectros de resonancia magnética de protones (^{1}H RMN) se registraron en un instrumento Bruker AV400 operando a 400,13 MHz, en Me-d_3-OD a 27°C, a no ser que se especifique de otra manera y se informan según sigue: desplazamiento químico δ/ppm (número de protones, multiplicidad donde s= singlete, d= doblete, t= triplete, q= cuarteto, m= multiplete, br= amplio). El solvente prótico residual MeOH (δ_H = 3,31 ppm) se utilizó como referencia interna.

En los ejemplos, los compuestos preparados fueron caracterizados por cromatografía líquida y espectroscopía de masa usando los sistemas y las condiciones operativas que se definen a continuación. Cuando hay cloro, la masa indicada para el compuesto es para ^{35}Cl. Las condiciones operativas usadas se describen a continuación.

Los dibujos de la estructura química en los siguientes Ejemplos se prepararon usando el programa ISIS Draw. En algunos casos, no se muestran los átomos de hidrógeno, por ejemplo como en la siguiente estructura:



donde no se muestran los átomos de hidrógeno del grupo ácido carboxílico, grupo amino y posición 9H de la purina.

Sistema LCT 1

Sistema de HPLC: Módulo de separaciones Waters Alliance 2795

Detector de espectro de masa: Waters/Micromass LCT

Detector UV: Detector de absorbancia λ doble Waters 2487

Condiciones del análisis polar:

Eluyente A: Metanol

Eluyente B: Ácido fórmico 0,1% en agua

378

Gradiente:

Tiempo (min)	A	B
0	10	90
0,5	10	90
6,5	90	10
10	90	10
10,5	10	90
15	10	90

Flujo: 1,0 ml/min

Columna: Supelco DISCOVERY C_{18}, 5 cm x 4,6 mm de d.i., 5 µm

Condiciones de MS:

Voltaje de capilares: 3500v (+ve ESI), 3000v (-ve ESI)

Voltaje del cono: 40v (+ve ESI), 50v (-ve ESI)

Temperatura de la fuente: 100°C

Rango de barrido: 50-1000 amu

Modo de ionización: electroatomización +ve / -ve ESI (Lockspray™)

Sistema LCT 2

Sistema de HPLC: Módulo de separaciones Waters Alliance 2795

Detector de espectro de masa: Waters/Micromass LCT

Detector UV: Detector de absorbancia λ doble Waters 2487

Condiciones analíticas:

Eluyente A: Metanol

Eluyente B: Ácido fórmico 0,1% en agua

Gradiente:

Tiempo (min)	A	B
0	10	90
0,5	10	90
1,0	20	80
7,5	90	10
9	90	10
9,5	10	90
10	10	90

Flujo: 1 ml/min

Columna: Supelco DISCOVERY C_{18}, 5 cm x 4,6 mm de d.i., 5 µm

379

Condiciones de MS:

Voltaje de capilares: 3500v (+ve ESI), 3000v (-ve ESI)

Voltaje del cono: 40v (+ve ESI), 50v (-ve ESI)

Temperatura de la fuente: 100°C

Rango de barrido: 50-1000 amu

Modo de ionización: electroatomización +ve / -ve ESI (Lockspray™)

Sistema LCT 3

Sistema de HPLC: Módulo de separaciones Waters Alliance 2795

Detector de espectro de masa: Waters/Micromass LCT

Detector UV: Detector de absorbancia y doble Waters 2478

Condiciones analíticas

Eluyente A: Metanol

Eluyente B: Ácido fórmico 0,1% en agua

Gradiente

Tiempo (min)	A	B
0	10	90
0,3	10	90
0,6	20	80
4,5	90	10
5,4	90	10
5,7	10	90
6,0	10	90

Flujo: 1 ml/min

Columna: Supelco DISCOVERY C_{18}, 3 cm x 4,6 mm de d.i., 3 µm

(condiciones de MS iguales que antes)

En los siguientes ejemplos se utilizan las siguientes claves para identificar las condiciones de LCMS que se utilizaron:

LCT1 LCT Sistema 1: condiciones analíticas polares

LCT2 LCT Sistema 2: condiciones analíticas polares

LCT3 LCT Sistema 3: condiciones analíticas polares

MÉTODOS GENERALES

MÉTODO A

Protección con Boc

A una solución de amina protegida en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo

diclorometano, DMF, THF) se agregó una base (por ejemplo trietilamina, acuoso hidróxido de sodio acuoso o bicarbonato de sodio acuoso, 1 a un exceso de equivalentes) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (1 a un exceso de equivalentes). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos a 18 horas antes de aislamiento y purificación en medio acuoso. El producto crudo se purificó opcionalmente por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo para obtener el compuesto deseado.

MÉTODO B

Formación del éster boronato

Se calentó una mezcla de un haluro de arilo protegido (preferentemente un ioduro o bromuro, 1 equivalente), bi(pinacolato)diboro (1 equivalente), acetato de potasio (3 equivalentes) y [1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio(II) (0,05 equivalentes) en dimetilsulfóxido a 80 grados C bajo nitrógeno durante 2-18 horas. Después se dejó que la reacción se enfriara, se diluyó con acetato de etilo, luego se filtró bajo succión. El material crudo resultante se purificó por titulación o cromatografía en columna de sílice (típicamente con una mezcla de acetato de etilo/petróleo) para obtener los compuestos deseados como sólidos.

MÉTODO C1

Acoplamiento de Suzuki: con irradiación de microondas

Se irradió una mezcla de cloruro, bromuro o ioduro de arilo (1 equivalente), una base inorgánica (típicamente carbonato de potasio o fosfato de potasio, 2-6 equivalentes), un catalizador (bi(tri-t-butilfosfina)paladio (0) para el acoplamiento de cloruros de arilo; tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) para el acoplamiento de bromuros o yoduros de arilo) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,1-1,5 equivalentes) en etanol/ metanol/tolueno/agua (proporciones aproximadamente iguales) en un microondas CEM Explorer™ a 80-145 °C durante 15-90 minutos usando una potencia = 100 watt. La reacción se concentró bajo vacío o bien, se particionó directamente entre acetato de etilo y NaOH 2N o agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y en ocasiones las capas orgánicas combinadas se lavaron con salina, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. En algunos casos el producto precipitó durante el aislamiento y la purificación, en cuyo caso se recolectó por filtración. Si en esta etapa había una cantidad significativa de material de partida residual, se podían agregar reactantes y reactivos y la reacción irradiada era aislada y purifica una segunda vez. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol o diclorometano/metanol/amoníaco o diclorometano/metanol/ácido acético/H_2O y/ o por HPLC preparativa para obtener los compuestos deseados.

MÉTODO C2

Acoplamiento de Suzuki: bajo calentamiento térmico

De acuerdo con este método, el acoplamiento de Suzuki ejemplificado en el Método C1 se condujo según se describe en C1, pero la mezcla de reacción se calentó térmicamente desde 50 °C hasta reflujo por un período de 30 minutos a 16 horas.

MÉTODO C3

Acoplamiento de Suzuki: irradiación con microondas II

Se irradió una mezcla de 6-cloro-7,9-dihidro-purin-8-ona (Preparación A, 1-1,3 equivalentes), base inorgánica (típicamente carbonato de potasio o fosfato de potasio, 2-6 equivalentes), un catalizador (bi(tri-t-butilfosfina)paladio (0) y haluro de arilo protegido (1 equivalente) en etanol/metanol/tolueno/agua (proporciones aproximadamente iguales) en un microondas CEM Explorer™ a 80-145 °C durante 15-30 minutos usando una potencia de = 100 watt. La reacción se concentró bajo vacío o bien, se particionó directamente entre acetato de etilo y NaOH 2N o agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y en ocasiones las capas orgánicas combinadas se lavaron con salina, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. En algunos casos el producto precipitó durante el aislamiento y la purificación, en cuyo caso se recolectó por filtración. Si en esta etapa había una cantidad significativa de material de partida residual, se podían agregar reactantes y reactivos y la reacción irradiada era aislada y purifica una segunda vez. EL producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol o diclorometano/metanol/amoníaco o diclorometano/ metanol/ácido acético/H_2O o petróleo/acetato de etilo y/o por HPLC preparativa para obtener los compuestos deseados.

MÉTODO D

Protección con Boc

A la amina protegida, opcionalmente disuelta en un solvente orgánico adecuado (típicamente diclorometano), se agregó un ácido orgánico fuerte (por ejemplo, ácido trifluoroacético) o inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico en 1,4-dioxano). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por un período entre 10 minutos y 18 horas para obtener la amina cruda como una sal. Si fuera necesario, la purificación se puede efectuar por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de diclorometano, metanol, ácido acético y H_2O o diclorometano, metanol y amoníaco, y/ o por cromatografía de intercambio iónico y/ o por HPLC preparativa.

MÉTODO E

Adición de acetonitrilo

A n-BuLi (2,5 M en hexanos) (1,25 equivalentes), en THF a -78 °C, se agregó MeCN (1,25 equivalentes). La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C seguido por adición de una solución de la benzofenona requerida (1,0 equivalente) en THF. Después se dejó que la mezcla se calentara hasta alcanzar r.t. Sobre un período de 30 min después de lo cual se agregó NH_4Cl saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con salina, se secó (Na_2SO_4) y luego se concentró bajo vacío para obtener el compuesto deseado, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

MÉTODO F1

Reducción de nitrilo usando hidruro de aluminio y litio - I

A $LiAlH_4$ (2,0 equivalentes), en THF a -10 °C, se agregó el nitrilo (1,0 eqivalente). La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min, luego a 0 °C durante 30 min y r.t durante 1 hr. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se detuvo por adición sucesiva, cuidadosa, de H_2O (3 equivalentes) y NaOH ac. 10% (2 equivalentes). Después de agitar durante otros 10 min, la mezcla se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se concentró luego bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice, eluyendo con DMAW 90 para obtener el compuesto deseado.

MÉTODO F2

Reducción de nitrilo usando hidruro de aluminio y litio - II

A una solución del nitrilo en un solvente orgánico (típicamente tetrahidrofurano) a temperatura ambiente se agregó una solución de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (2 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-16 horas, luego se detuvo por adición cuidadosa de cantidades pequeñas de agua y solución de hidróxido de sodio. La reacción se filtró con succión, se lavó con tetrahidrofurano y metanol, luego se concentró bajo vacío obteniéndose un producto crudo que se purificó en una columna de sílice Biotage eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol o diclorometano/ácido acético/metanol/agua.

MÉTODO F3

Reducción de nitrilo usando níquel Raney

Se hidrogenó una mezcla de amina protegida y níquel Raney (típicamente se usó una suspensión en agua) en un solvente orgánico (por ejemplo N,N-dimetilformamida, etanol y/o tetrahidrofurano), opcionalmente con adición de una base (por ejemplo solución acuosa de hidróxido de sodio o amoníaco metanólico), a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 18-96 horas. Para lograr una reducción completa, en ocasiones era necesario renovar el catalizador durante este tiempo. Cuando se había consumido el volumen de hidrógeno

283
303

requerido, la reacción se filtró con succión usando un lecho de Celite o bien, un papel de filtro de fibra de vidrio antes de la concentración para obtener la amina desprotegida deseada. Este material se usó crudo o se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano, metanol, ácido acético y agua.

MÉTODO G

Acoplamiento de amidas (método HOBt, EDC)

A una solución agitada de ácido o la sal de sodio (1 equivalente) en DMF (10 ml) se agregó 1-hidroxibenzotriazol (1,2 equivalentes), la amina (1-1,2 equivalentes) y ya sea diisopropiletilamina o trietilamina (1,2-2,2 eq) seguido por clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o se calentó a 50-60 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con un exceso de agua/solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se separó y el solvente se eliminó bajo vacío para obtener el producto. El producto se tomó crudo o se purificó por cromatografía en columna de sílice (eluyendo con mezclas de acetato de etilo en éter de petróleo).

MÉTODO H1

Eliminación de un grupo protector de carboxibencilo (Z) por hidrogenación

Se hidrogenó una mezcla de amina protegida y paladio sobre carbón (típicamente 10%, húmedo) en un solvente orgánico (por ejemplo etanol), a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 18-96 horas. Para lograr una reducción completa, en ocasiones era necesario renovar el catalizador durante este tiempo. Cuando se había consumido el volumen de hidrógeno requerido, la reacción se filtró con succión usando un lecho de Celite o bien, un papel de filtro de fibra de vidrio antes de la concentración para obtener la amina desprotegida deseada. Este material se usó crudo o se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano, metanol, ácido acético y agua.

MÉTODO H2

Eliminación de un grupo protector carboxibencilo (Z) por hidrogenación con protección con BOC *in-situ*

La reacción se condujo según se describió en H1, con un exceso de dicarbonato de di-*ter*-butilo. Luego de aislamiento y purificación, se aisló la amina protegida con BOC y se purificó opcionalmente en una columna de sílice Biotage eluyendo con mezclas de acetato de etilo/petróleo.

MÉTODO H3

Eliminación de un grupo protector carboxibencilo (Z) en condiciones ácidas

384

La amina protegida se disolvió en ácido bromhídrico en ácido acético (40%) y se agitó así durante 1-16 horas. Los ácidos se eliminaron luego bajo vacío y el residuo se volvió a concentrar opcionalmente a partir de metanol. El material crudo se purificó en una columna de sílice Biotage eluyendo con mezclas de diclorometano, metanol, ácido acético y agua.

MÉTODO I

Alquilación de la amina

A una solución de amina o amina Z-protegida en N,N-dimetilformamida enfriada a 0°C se agregó por porciones hidruro de sodio (1,5 equivalentes). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó una solución de alquilamina (por ejemplo yodometano en ter-butildimetiléter, 1-5 equivalentes) y se dejó que la mezcla se calentara hasta alcanzar temperatura ambiente. El producto crudo se aisló por extracción acuosa y opcionalmente se purificó en una columna de sílice Biotage.

MÉTODO J

Sustitución nucleofílica de un compuesto Halo-bicíclico por un compuesto de piperidina bajo irradiación con microondas

Se irradió una mezcla de la piperidina, halobiciclo (por ejemplo 6-cloro-9H-purina), trietilamina (2-10 equivalentes) y un solvente orgánico (típicamente n-butanol o N-metilpirrolidin-2-ona) en un recipiente para microondas sellado a 100-200 °C durante 1-5 horas. La reacción se filtró típicamente con succión lavando con un solvente orgánico adecuados (por ejemplo metanol, diclorometano) y luego se concentró. Se condujo un aislamiento y purificación opcional seguido por purificación en columna de sílice Biotage eluyendo con acetato de etilo/petróleo, diclorometano/ácido acético/metanol/agua o diclorometano/amoníaco metanólico para obtener el producto puro.

MÉTODO K

Protección con carboxibencilo (Z)

A una solución de la amina en tetrahidrofurano se agregó una base acuosa en agua (por ejemplo carbonato de sodio). La reacción se enfrió a 0°C y luego se agregó cloroformiato de bencilo por gotas. La reacción se dejó con agitación durante 6-24 horas, calentándose lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Los licores orgánicos combinados se lavaron con salina, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener un aceite incoloro. Este material crudo se purificó en una columna de sílice Biotage eluyendo con mezclas de acetato de etilo/petróleo.

MÉTODO L

Método general para el acoplamientos con HATU para obtener amidas

385

Se agregó una solución de HATU (230 mg, 0,605 mmol) en DMA (2 ml) a una mezcla del sustrato (0,55 mmol), DIPEA (0,287 ml, 1,65 mmol) y la amina en DMA (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de cuyo transcurso el análisis por LCMS mostró una conversión completa del producto deseados en todos los casos. A continuación se aislaron y purificaron las mezclas de reacción por SCX y se concentraron bajo vacío. La mezcla seca se disolvió luego en una solución 10% de TFA en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los productos se concentraron bajo vacío, luego se purificaron por LCMS preparativa (servicio de purificación).

MÉTODO YY1

Acoplamiento de amidas

A una mezcla de ácido carboxílico (1 equivalente), amina (1,1 equivalentes), 1-hidroxibenzotriazol (1,1 equivalentes) y trietilamina (2,2 equivalentes (o 3,3 equivalentes si se usaba clorhidrato de amina)) en N-metilpirrolidinona se agregó clorhidrato de (N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,1 equivalentes). La mezcla se calentó luego a 60°C con agitación durante 16 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2M, seguido por salina. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó bajo vacío para obtener el intermediario amida crudo. El producto se trituró a partir de dietiléter o bien, se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice, típicamente usando diclorometano/metanol como eluyente.

MÉTODO YY2

Desprotección de Boc

A la amina protegida, opcionalmente disuelta en un solvente orgánico adecuado (típicamente diclorometano), se agregó un ácido orgánico fuerte (por ejemplo, ácido trifluoroacético) o inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico en 1,4-dioxano). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por un período entre 10 minutos y 18 horas para obtener la amina cruda como una sal. Si fuera necesario, la purificación se puede efectuar por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de diclorometano, metanol, ácido acético y H_2O o diclorometano, metanol y amoníaco, y/ o por cromatografía de intercambio iónico y/ o por HPLC preparativa.

MÉTODO YY3

Formación de la sal HCl

La amina (1 equivalente) se disolvió o suspendió en metanol y se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (1 equivalente). La mezcla se tapó y se agitó durante 2 horas y se concentró luego

bajo vacío. El residuo se trituró usando dietiléter y el sólido se separó por filtración bajo vacío, lavando con dietiléter. El sólido se secó luego en un horno de vacío.

MÉTODO YY4

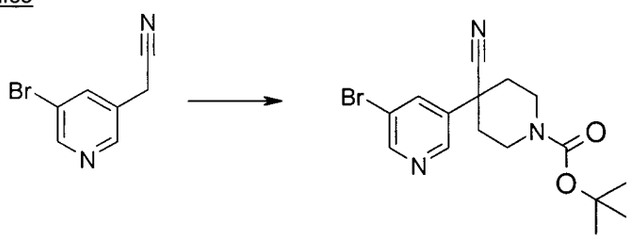
Reducción de nitrilo

Se diluyó adicionalmente una solución de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (2 equivalentes) con tetrahidrofurano anhidro y la solución se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. El nitrilo (1 equivalente) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro y esta solución se agregó por gotas a la solución de hidruro de aluminio y litio bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego típicamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se detuvo por adición cuidadosa de agua, seguido por solución acuosa de hidróxido de sodio 10%, seguido por agua. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se filtró bajo vacío. El filtrado se concentró bajo vacío y luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico seguido por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS INTERMEDIARIOS A-G

PREPARACIÓN A

Éster ter-butílico de ácido 5-bromo-4'-ciano-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

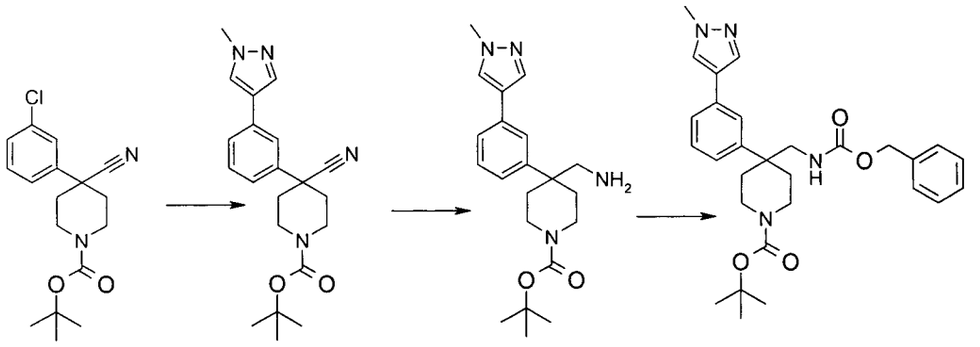


A una solución de (5-bromo-piridin-3-il)-acetonitrilo (3,62g, 18,4mmol) y éster ter-butílico de ácido bis-(2-cloro-etil)-carbámico (preparada de acuerdo a un método descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, p3444-3450. 4,05g, 16,7mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15ml) a temperatura ambiente se agregó hidruro de sodio (1,53g, 38,4mmol). La mezcla se calentó a 60°C bajo nitrógeno. Después de 3 horas se agregaron 8ml adicionales de N,N-dimetilformamida. Después de otras 3 horas la reacción se dejó enfriar luego se agregó agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo (x3). Los licores orgánicos se combinaron y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó en una columna Biotage de sílice, eluyendo 40-65% dietiléter/ éter de petróleo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,55g, 53%).

389

PREPARACIÓN B

Éster ter-butílico de ácido 4-(benciloxicarbonilamino-metil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



B1. Éster ter-butílico de ácido 4-ciano-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de éster ter-butílico de ácido 4-(3-cloro-fenil)-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (1,0g, 3 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (904mg, 4 mmol), fosfato de potasio (2,3g, 11 mmol), bis (tri-t-butilfosfina)-paladio (0) (96 mg, 0,18 mmol), etanol (5 ml), metanol (5 ml), tolueno (5 ml) y agua (5 ml) se calentó a 95 °C bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se dejó enfriar, se agregó agua y la reacción se extrajo en acetato de etilo (x2). Los licores orgánicos se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó en una columna Biotage de sílice eluyendo 30-60% acetato de etilo/ éter de petróleo. El producto se obtuvo como un aceite (1,1g, 96%).

B2. Éster ter-butílico de ácido 4-aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-ciano-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (5,31g, 14,5mmol) en etanol (280ml) y tetrahidrofurano (70ml) se agregó una lechada de níquel de Raney en agua (~7g) y solución de hidróxido de sodio (35ml). Esta mezcla se hidrogenó a temperatura y presión ambiente por 40 horas. La reacción se filtró a través de celite y luego se concentró. El residuo se humedeció con agua y luego se extrajo en acetato de etilo (x3). Los licores orgánicos se combinaron y se secó ($MgSO_4$) antes de concentrarse al vacío (5,4g, 100%).

B3. C *-éster ter-butílico de ácido* 4-(benciloxicarbonilamino-metil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

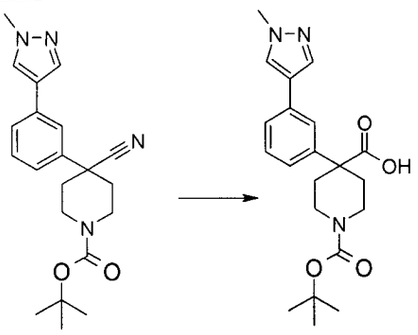
A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-

384

fenil]-piperidin-1-carboxílico (5,4g, 14,5mmol) en tetrahidrofurano (24ml) se agregó carbonato de sodio en agua (2,8g, 36mmol en 24ml). La reacción se enfrió a 0°C luego se agregó cloroformiato de bencilo (2,5ml, 17,4mmol) por goteo. La reacción se dejó agitando durante la noche, se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de agua luego se extrajo con acetato de etilo (x2). Los licores orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un aceite incoloro. Este material crudo se purificó en una columna Biotage de sílice eluyendo 45-60% acetato de etilo éter de petróleo para dar el producto como una espuma blanca (6,7g, 91%).

PREPARACIÓN C

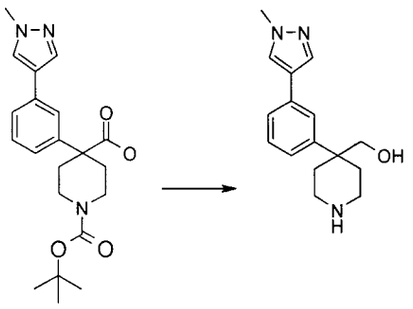
Mono-éster ter-butílico de ácido 4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-1,4-dicarboxílico



A una suspensión de éster ter-butílico de ácido 4-ciano-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (sintetizado para la Preparación B, 900mg, 2,5mmol) en agua (2ml) se agregó ácido sulfúrico concentrado (2ml). Esta mezcla se calentó a 100°C durante la noche luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (36ml) luego el pH cambió a 13 con hidróxido de sodio sólido mientras se enfriaba la reacción sobre hielo. A la reacción luego se agregó tetrahidrofurano (40ml) y bicarbonato de di-*tert* -butilo (1,5g) y la mezcla se agitó velozmente por 5 horas a temperatura ambiente. El pH se cambió a 5 con ácido clorhídrico 2N luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). Los licores orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar un sólido blanco (1,0g, 100%).

PREPARACIÓN D

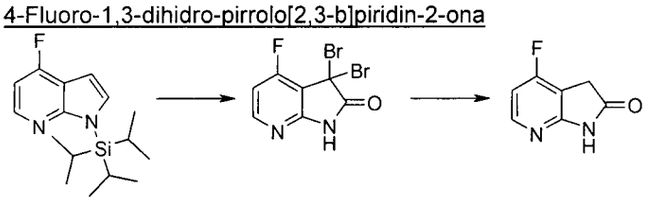
{4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-metanol



A una solución de mono-éster ter-butílico de ácido 4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-1,4-dicarboxílico (140mg, 0,36mmol) en tetrahidrofurano (2ml) a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (solución 1M, 727ul, 0,727mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 3,5 horas luego se dejó enfriar. La reacción se detuvo mediante la adición secuencial de agua (33ul), solución de hidróxido de sodio (acuosa al 15%, 33ul), luego agua (99ul). La mezcla se concentró y se humedeció con metanol antes de filtrar bajo succión. El sólido se lavó con tetrahidrofurano y metanol luego se concentró al vacío. El residuo se desprotegió agitando en ácido trifluoroacético (1ml) y diclorometano (3ml) durante 30 minutos antes de concentrarse al vacío y volver a concentrarse a partir de metanol. El residuo se purificó en una columna Biotage de sílice eluyendo DMAW120 a DMAW90 para dar el compuesto del título (60mg, 61%).

PREPARACIÓN E

4-Fluoro-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



E1. 3,3-Dibromo-4-fluoro-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

A una solución de 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (*Org Lett* 2003, 5, 5023-5026, 1,0g, 3,4mmol) en *ter*-butanol (25ml) se agregó por porciones tribromuro de piridina (3,8g, 11,97mmol) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se eliminó al vacío, se agregó agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró bajo succión, luego la capa orgánica se separó. La fracción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, luego los licores orgánicos se combinaron y se concentró. El producto crudo se purificó en una columna Biotage de sílice, eluyendo con éter de petróleo/ acetato de etilo para dar el producto

391

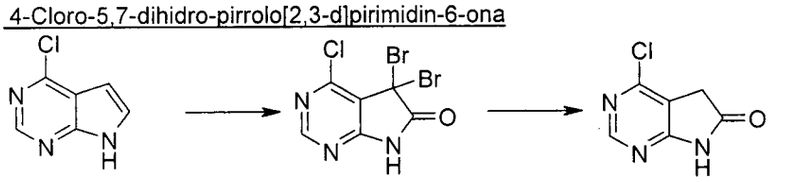
limpio (312mg, 29%).

E2. 4-Fluoro-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

Una mezcla de 3,3-dibromo-4-fluoro-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (312mg, 1,0mmol), ácido acético (4,5ml), polvo de cinc (658mg, 10mmol) y metanol (4,5ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó salmuera y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Los licores orgánicos se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título (184mg, contiene ~40% producto desfluorado). Se usó de esta manera en las reacciones siguientes.

PREPARACIÓN F

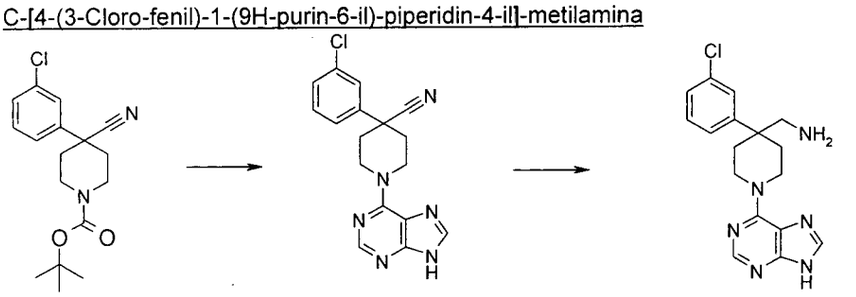
4-Cloro-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Se preparó de acuerdo con los protocolos de la Preparación E usando 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

PREPARACIÓN G

C-[4-(3-Cloro-fenil)-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina



G1. 4-(3-Cloro-fenil)-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-carbonitrilo

A una solución de *éster ter-butílico de ácido* 4-(3-cloro-fenil)-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (965 mg, 3,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó ácido trifluoroacético (4 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos luego se concentró al vacío y volvió a concentrar a partir de metanol (x2). A este aceite se agregó 6-cloro-9H-purina (464 mg, 3,0 mmol), trietilamina (1,0 ml) y n-butanol (5 ml) luego la mezcla se calentó a 160 °C en un tubo sellado en el microondas durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío, se trituró con metanol y el sólido se secó en un horno de vacío (672mg, 66%).

G2. C-[4-(3-Cloro-fenil)-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina

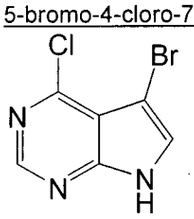
A una solución de 4-(3-cloro-fenil)-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-carbonitrilo (672 mg,

392

1,98 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agregó hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano, 3,97 ml, 4 mmol). Se formó un precipitado por lo cual se agregó 20 ml adicionales de solvente. Después de agitar durante la noche, la reacción se detuvo con agua (200 µl), solución de hidróxido de sodio (15%, 200 µl) y luego agua (600 µl). Esta mezcla se agitó durante 30 minutos, luego la reacción se concentró al vacío. El residuo se humedeció con metanol y se filtró bajo succión. Los licores orgánicos se purificaron sobre una columna Biotage sobre sílice eluyendo DMAW120 a DMAW90. Este material se purificó por HPLC preparativa, luego se purificó nuevamente en una segunda columna Biotage para dar un sólido blanco (131 mg, 19%).

PREPARACIÓN H

5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



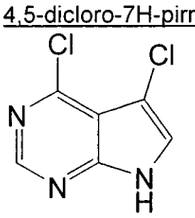
Se agregó N-bromosuccinimida (6,84 g, 38,42 mmol) por porciones a 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5g, 32,56 mmol) en diclorometano, seco (125ml) a 20ºC bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el sólido marrón resultante se trituró con agua para dar un sólido púrpura que se recolectó por filtración. El sólido crudo se trituró con MeOH caliente para dar un sólido que se recolectó por filtración. La trituración caliente se repitió para dar 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,23 g, 69,1 %) como un sólido cremoso.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (1H, s), 8,63 (1H, s), 12,95 (1H, s)

MS m/e MH^+ 232

PREPARACIÓN I

4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Se agregó N-clorosuccinimida (4,78 g, 35,81 mmol) por porciones a una suspensión agitada de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5g, 32,56 mmol) en DCM, seco (125ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora luego se calentó a

393

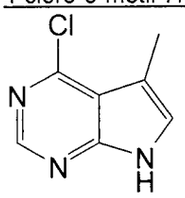
reflujo durante 5 horas, luego se dejó enfriar y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se suspendió en agua (50 mL). La suspensión se filtró dando producto crudo como un sólido gris. El sólido se suspendió en metanol caliente y se filtró. El sólido luego se suspendió en acetato de etilo caliente y se filtró para dar 4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,87 g, 80 %) como un sólido gris.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (1H, s), 8,64 (1H, s), 12,87 (1H, s)

MS m/e MH^+ 188

PREPARACIÓN J

4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Se agregó n-butil-litio (4,08 ml, 6,52 mmol) por goteo a 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (689mg, 2,96 mmol) en tetrahidrofurano (40ml) a -78°C a lo largo de un período de 5 minutos bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0,295 ml, 4,74 mmol) y la reacción se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL) luego se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc al 20 a 50% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (244 mg, 49,1 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 2,42 (3H, d), 7,43 (1H, d), 8,51 (1H, s), 12,22 (1H, s)

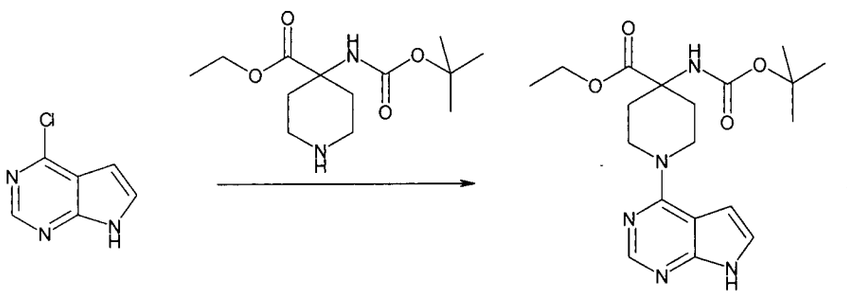
MS m/e MH^+ 168

PREPARACIÓN P

ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

P1. Éster etílico del ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

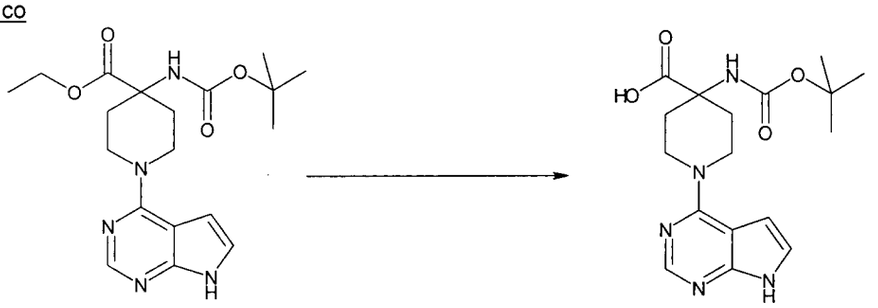
394



Se disolvió éster etílico del ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-piperidin-4-carboxílico (5g, 19,4mmol*) en N-metilpirrolidinona (41mL) y se agregó trietilamina (2,9mL, 21,3mmol) seguido por 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,27g, 21,3mmol). La mezcla resultante se calentó a 110°C bajo nitrógeno por 4 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar por 64 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la orgánica se lavó tres veces con agua. La orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 50/50 acetato de etilo/ éter de petróleo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (9,70g, >100%).

* Comercialmente disponible en Astatech (número de catálogo: 55743)

P2. Ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico



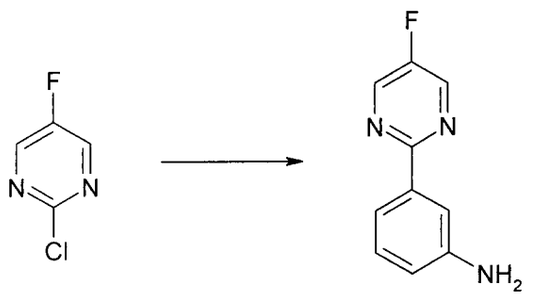
Se disolvió éster etílico del ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico (7,28g, 19,4mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y tetrahidrofurano (100mL en total). Se preparó una solución de hidróxido de sodio (3,88g, 97mmol) en agua (50mL) y esto se agregó a la solución de éster etílico del ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (100mL) y se acidificó cuidadosamente con HCl concentrado a pH 4-5 con hielo-enfriamiento. La acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, cada vez asegurando un pH acuoso de 4-5. Los orgánicos se combinaron, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el

395

compuesto del título como una goma amarilla (7,3g, >100%). El producto se usó sin purificación adicional.

PREPARACIÓN Q

3-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-fenilamina

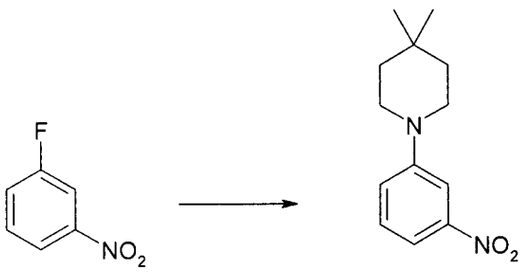


Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (900mg, 6,8 mmol), 3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (1,63g, 7,0 mmol), fosfato de potasio (3,6g, 16,9 mmol) y (bis(tri-t-butilfosfin)paladio (0) (175mg, 0,34 mmol) en etanol/ metanol/ tolueno/ agua (2ml de cada uno) se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción luego se concentró al vacío y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo para dar el producto deseado (1,3g, 100%)

PREPARACIÓN R

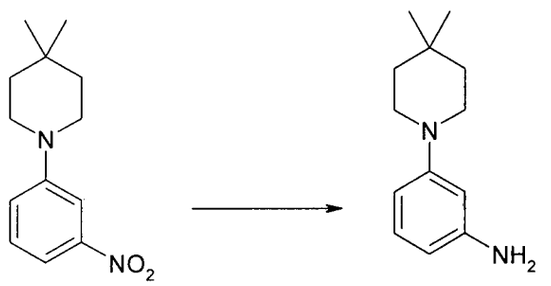
[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico

R1. 4,4-Dimetil-1-(3-nitro-fenil)-piperidina



Se disolvieron 1-fluoro-3-nitrobenceno (1,49g, 10,61 mmol), 4,4-dimetilpiperidina (1,20g, 10,61 mmol) y carbonato de potasio (2,20g, 15,92 mmol) en DMF (5ml) y se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo luego se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado como un mezcla 1:1 con 1-fluoro-3-nitrobenceno sin reaccionar (1,9g). Esto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

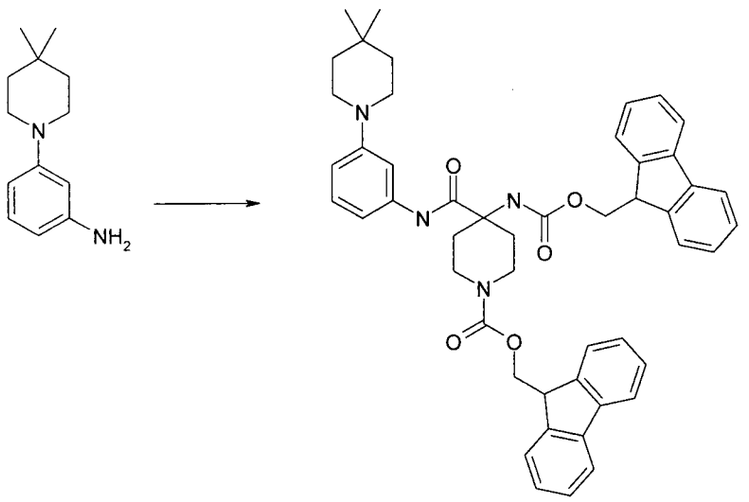
R2. 3-(4,4-Dimetil-piperidin-1-il)-fenilamina



Se disolvió 4,4-dimetil-1-(3-nitro-fenil)-piperidina (2,5g de una mezcla 1:1 con 1-fluoro-3-nitrobenceno) en etanol (20ml) y se agregó paladio al 10% sobre carbono (100mg). La mezcla de reacción luego se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con etanol y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo luego se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado como un aceite, el cual cristalizó al reposar (0,75g).

397

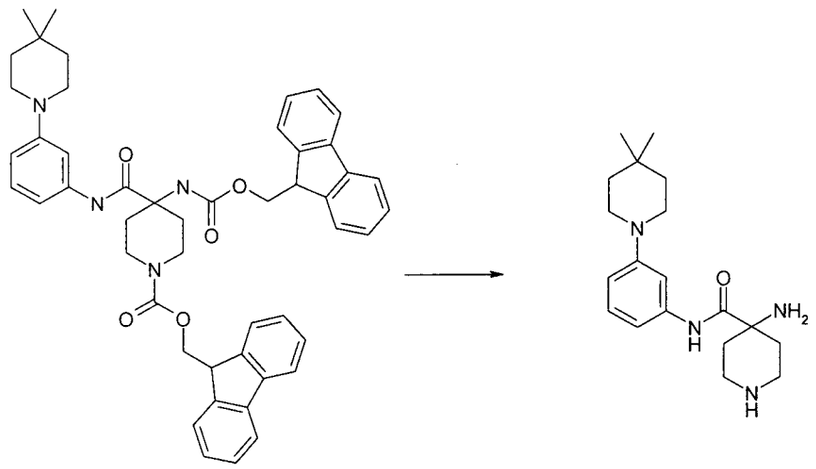
R3. Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido 4-[3-(4,4-Dimetil-piperidin-1-il)-fenilcarbamoil]-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvieron 3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenilamina (0,7g, 3,42 mmol), FMOC-PIP(FMOC)OH (comercialmente disponible en BAChem (B-3195,0005), 2,0g, 3,42 mmol), EDC (0,78g, 4,1mmol) y HOBT (0,63g, 4,1mmol) en DMF (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se vertió en agua y se extrajo con dietiléter. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo luego se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano (1:1) para dar el producto deseado (2,2g, 83%).

R4. [3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico

398

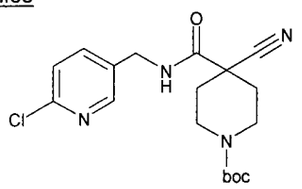


Se disolvieron éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido 4-[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenilcarbamoil]-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-piperidin-1-carboxílico (2,2g, 2,8mmol) y diisopropiletilamina (5ml) en DMF (20ml) y se agitó a 50 °C durante 4 horas. Al enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo luego se purificó por cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado (0,5g, 53%).

EJEMPLO 1

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-aminometil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

1A. éster ter-butílico de ácido 4-(6-cloro-piridin-3-ilmetilcarbamoil)-4-ciano-piperidin-1-carboxílico

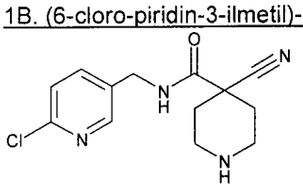


Se agregó 5-aminometil-2-cloropiridina (1,28 mmol) a una solución de mono-*éster ter-butílico de ácido* 4-ciano-piperidin-1,4-dicarboxílico (250 mg, 0,98 mmol), HATU (486 mg, 1,28 mmol) y base de Hünig (0,86ml, 4,92 mmol) en DMF (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de agitar por 17h, la mezcla de reacción se particionó entre diclorometano y agua. Las capas orgánicas luego se lavaron, se filtró y se evaporó. El material crudo se puede purificar mediante cromatografía flash de columna sobre sílice,

394

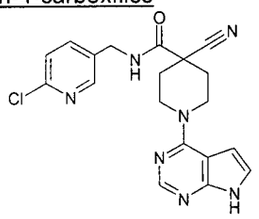
eluyendo con 25% acetato de etilo-éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

1B. (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-ciano-piperidin-4-carboxílico



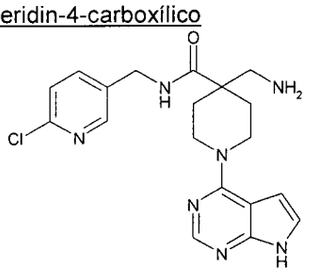
A una solución del producto del Ejemplo 1A (0,83 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente se agregó HCl 4M en dioxano (30 ml). Después de agitar por 20 h la solución se concentró para dar la amina desprotegida como la sal clorhidrato. El producto crudo se puede purificar adicionalmente en resina ácida SCX-II, eluyendo con metanol luego amoníaco 2M - metanol, para dar el compuesto del título.

1C. (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-ciano-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico



Una mezcla desgasificada de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-ciano-piperidin-4-carboxílico (0,80 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (122 mg, 0,80 mmol), trietilamina (777 µL, 5,57 mmol) y n-butanol (1,5 mL) se calentó a 100 °C durante 1,5 h en un microondas. La mezcla de reacción luego se particionó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se puede purificar mediante cromatografía flash de columna sobre sílice, eluyendo con metanol al 10%-diclorometano para dar el compuesto del título.

1D. (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-aminometil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico



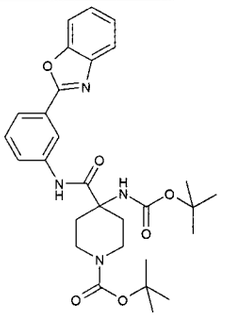
Se agregó borohidruro de sodio (141 mg, 3,73 mmol) por porciones, lentamente, a una solución agitada de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-ciano-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico (0,37 mmol) y $NiCl_2,6H_2O$ (177 mg, 0,75 mmol) en metanol (3 ml) a 0 °C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por otras 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se agregó HCl concentrado (37,3 mmol). La mezcla es luego se calentó a reflujo durante 1 hora. Al enfriarse, el solvente se eliminó al vacío *y* el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre sílice, eluyendo con amoníaco 2M al 10% en metanol - diclorometano para dar el compuesto del título.

LC-MS *m/z* 400/402. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 11,65 (1H, s), 8,64 (1H, t), 8,36 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,55 (1H, d), 4,35 (2H, d), 4,30-4,23 (2H, m), 3,45-3,35 (2H, m), 2,69 (2H, s), 2,12-2,05 (2H, m), 1,53-1,43 (2H, m).

EJEMPLO 2

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida de ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-carboxílico

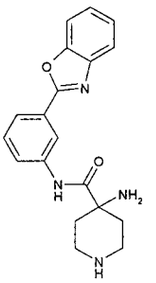
2A. éster ter-butílico de ácido 4-ter-butoxicarbonilamino-4-(3-benzooxazol-2-il-fenilcarbamoilo) -piperidin-1-carboxílico



Se agregó 3-benzooxazol-2-il-fenilamina (1,74 mmol) a una solución agitada de mono-éster ter-butílico de ácido 4-ter-butoxicarbonilamino-piperidin-1,4-dicarboxílico (600 mg, 1,74 mmol), HATU (861 mg, 2,26 mmol) y base de Hunig (1,52ml, 8,71 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de agitar por 17h, la mezcla de reacción se particionó entre diclorometano y agua. Las capas orgánicas luego se lavaron, se filtró y se evaporó. El material crudo se puede purificar mediante cromatografía flash de columna sobre sílice, eluyendo con 25% acetato de etilo-éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

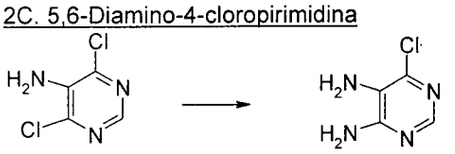
2B. (3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico

401



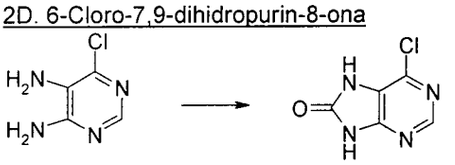
Se agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,7 mmol) por goteo a una solución de éster ter-butílico de ácido 4-ter-butoxicarbonilamino-4-(3-benzooxazol-2-il-fenilcarbamoilo) -piperidin-1-carboxílico en diclorometano (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 45 min. Los solventes se concentraron y la mezcla cruda se purificó sobre resina ácida SCX-II, eluyendo con metanol luego amoníaco 2M - metanol, para dar el compuesto del título.

2C. 5,6-Diamino-4-cloropirimidina



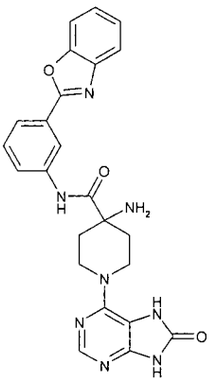
Una mezcla de 4,6-dicloro-5-aminopirimidina (Aldrich Chemical Co.) (2,0 g, 12,2 mmol) y amoníaco acuoso concentrado (20 ml) se calentó a 100 °C en un tubo de vidrio sellado con agitación vigorosa por 18 horas. El tubo enfriado se recargó con amoníaco acuoso concentrado (8 ml), los agregados se rompieron, y la mezcla se volvió a calentar a 100 °C durante otras 28 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y los sólidos se lavaron con agua (20 ml) y se secó para dar el producto como cristales amarillos (1,71 g, 97%). LC/MS (LCT1): R_t 1,59 $[M+H]^+$ 147, 145.

2D. 6-Cloro-7,9-dihidropurin-8-ona



Una mezcla de 5,6-diamino-4-cloropirimidina del Ejemplo 6A (1,0 g, 6,92 mmol) y N,N'-carbonildiimidazol (2,13 g, 13,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se reflujó bajo argón por 48 horas. La solución se concentró para dar un aceite marrón, que se trituró y se lavó con diclorometano para dar un sólido blanco opaco (1,02 g, 86%) LC/MS (LCT1): R_t 2,45 $[M+H]^+$ 173, 171.

2E. (3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida de ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-carboxílico

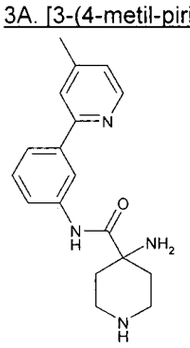


Una mezcla desgasificada de (3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico (0,32 mmol), 6-cloro-7,9-dihidro-purin-8-ona (50,5 mg, 0,30 mmol), trietilamina (0,3 mL, 2,14 mmol) y n-butanol (3 mL) se agitó a 100 °C durante 18h. Los solventes se eliminaron por evaporación y el material crudo se purificó sobre resina ácida SCX-II, eluyendo con metanol luego amoníaco 2M-metanol para dar el compuesto del título. LC-MS *m/z* 471. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8,71 (1H, s), 8,14-8,07 (1H, m), 7,95-7,76 (4H, m), 7,56 (1H, t), 7,51-7,38 (2H, m), 4,04 (2H, d), 3,48-3,39 (2H, m), 2,15-2,01 (2H, m), 1,55 (2H, d).

EJEMPLO 3

[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-carboxílico

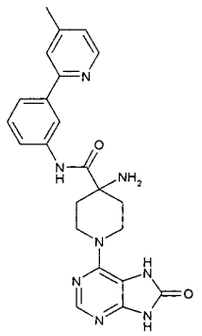
3A. [3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos 2A y 2B, usando 3-(4-metil-piridin-2-il)-fenilamina en lugar de 3-benzooxazol-2-il-fenilamina.

3B. [3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-carboxílico

403

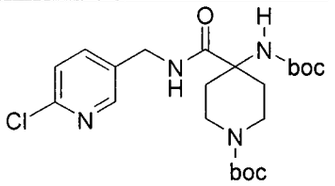


El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos en Ejemplos 2C a 2E. LC-MS *m/z* 445. ^{1}H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8,47 (1H, d), 8,21-8,13 (2H, m), 7,75-7,66 (3H, m), 7,48 (1H, t), 7,25 (1H, d), 4,26-4,15 (2H, m), 3,59-3,47 (2H, m), 2,68 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,42-2,31 (2H, m), 1,74 (2H, d).

EJEMPLO 4

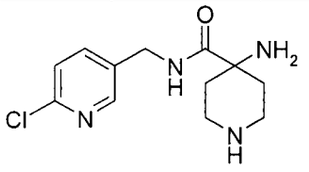
(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

4A *éster ter-butílico de ácido* 4-ter-butoxicarbonilamino-4-(6-cloropiridin-3-ilmetilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico



Se agitaron compuesto 5-aminometil-2-cloropiridina (4mmol) mono-*éster ter-butílico de ácido* 4-*ter*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,4-dicarboxílico (1,38g, 4 mmol), HOBT (0,648g 4,8 mmol) y EDC (0,92g, 4,8 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente durante 18h.. La mezcla de reacción se particionó entre diclorometano y agua. Las capas orgánicas luego se lavaron, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo, para dar el compuesto del título.

4B 6-cloropiridin-3-ilmetilamida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico

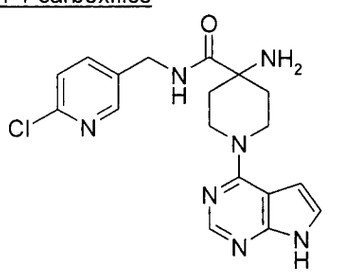


Se disolvió éster ter-butílico de ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-4-(6-cloropiridin-3-

404

ilmetilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (3 mM) en diclorometano (30mls) y ácido trifluoroacético (15ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El solvente se evaporó y el residuo se cargó en un cartucho SCX de 10g. El cartucho se eluyó con metanol luego amoníaco 2M en metanol. La solución metanólica de amoníaco se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

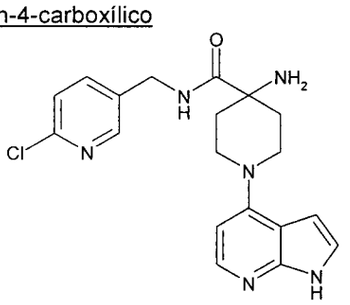
4C. (6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico



Se calentaron 6-cloropiridin-3-ilmetilamida de ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico (0,5mmol) y 6-clorodesazapurina (76 mg, 0,5 mmol) en n-butanol (10 ml) con trietilamina (0,28mls 4eq) a 120 ^{O}C durante 66h. El solvente se evaporó y el residuo se cargó en un cartucho SCX de 10g. El cartucho se eluyó con metanol luego amoníaco 2M en metanol. La solución metanólica de amoníaco se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite. El aceite se trituró acetonitrilo, el sólido obtenido se recogió por filtración para dar el compuesto del título. LC-MS *m/z* 385. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 11,65 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,13 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,16 (1H, t), 6,58 (1H, dd), 4,40 (2H, d), 4,29 (2H, d), 3,54 (2H, t), 2,21 (2H, s), 2,03-1,89 (2H, m), 1,45 (2H, d).

EJEMPLO 5

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-4-carboxílico



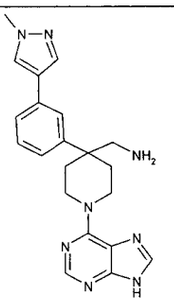
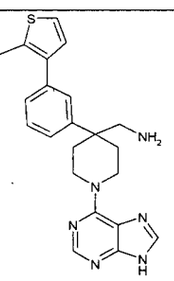
El compuesto del título se preparó usando el método descrito en Ejemplo 4 pero usando 4-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (*Organic Letters* (2003), Vol. 5, No.

405

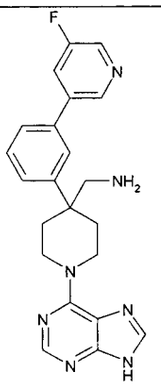
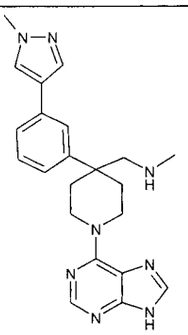
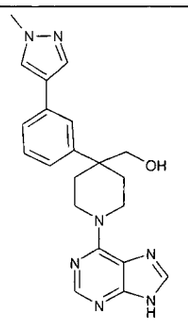
26, 5023-5025) en lugar de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. LC-MS *m/z* 385. ^{1}H RMN (Me-d3-OD): 8,33 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,43 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,57-6,47 (2H, m), 4,44 (2H, s), 3,93-3,80 (2H, m), 3,49-3,36 (2H, m), 2,41-2,26 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m).

EJEMPLOS 6 A 13

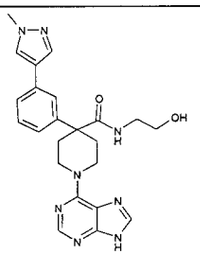
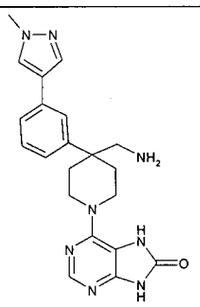
Usando los métodos y los intermediarios descritos precedentemente, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 6 a 13.

Ejemplo Número	**Compuesto**	**Nombre químico**	**Método**	**Datos de RMN**	**ESPECTRO DE MASA**
6		C-[4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina	1. Método J usando Preparación B y 6-cloro-9H-purina 2. Método H3	^{1}H RMN (DMSO-d_6) 8,19 (2H, s), 8,10 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,22 (1H, d), 4,70 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,65 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,25 (2H, m), 1,85 (2H, m)	M/z : 389
7		C-[4-[3-(2-Metil-tiofen-3-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina	Método C1 usando Preparación G & ácido 2-metil-tiofenbórico	^{1}H RMN (Me-d_3-OD) 8,20 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,52 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,30 (1H, d), 6,98 (1H, d), 4,92 (2H, m), 3,65 (2H, m), 2,91 (2H, s), 2,46 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,98 (2H, m)	M/z : 405

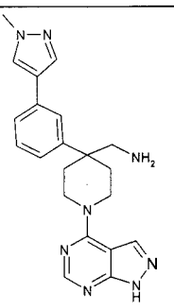
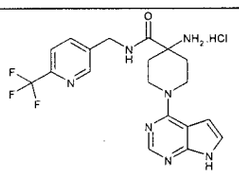
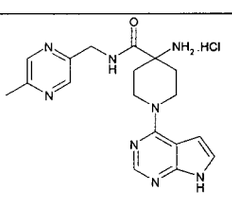
406

8		C-[4-[3-(5-Fluoro-piridin-3-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina (sal formiato)	Método C1 usando Preparación G & ácido 3-fluoropiridin-5-bórico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,85 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,31 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,72-7,64 (1H, m), 7,55 (2H, d), 3,68 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,88 (2H, s), 2,33 (2H, d), 2,00-1,86 (2H, m).	M/z : 404
9		Metil-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-ilmetil]-amina (sal de ácido acético)	1. Método I usando Preparación B & yodometano 2. Método J usando 6-cloro-9H-purina 3. Método H2 4. Método D	^{1}H RMN (Me-d_3-OD) 8,23 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,42 (1H, d), 5,00 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,63 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,55 (2H, m), 2,00 (5H, m)	M/z : 403
10		[4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metanol	Método J usando Preparación D & 6-cloro-9H-purina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,19 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,49-7,32 (3H, m), 4,97 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,66-3,47 (4H, m), 2,39 (2H, d), 2,09-1,95 (2H,	M/z : 390

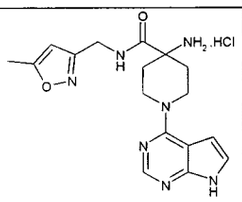
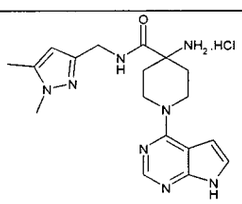
407

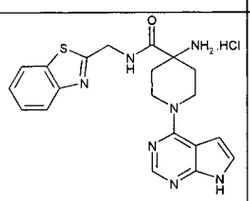
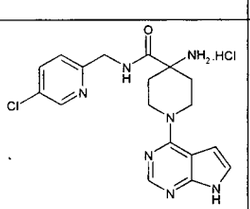
				m).	
11		(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-carboxílico (sal de ácido acético)	1. Método G usando Preparación C & 2-hidroxietil-amina 2. Método D 3. Método J usando 6-cloro-9H-purina	^{1}H RMN (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,22 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,68 (1H, t), 7,62 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,32 (1H, d), 5,03-4,93 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,81 (2H, t), 3,57 (2H, t), 3,36 (2H, d), 2,66 (2H, d), 2,22-2,10 (2H, m), 2,01 (5H, s).	M/z : 477
12		6-{4-Aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]piperidin-1-il}-7,9-dihidro-purin-8-ona	1. Método J usando Preparación B y 6-cloro-7,9-dihidro-purin-8-ona 2. Método H3	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8,10 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,52-7,41 (2H, m), 7,34 (1H, d), 4,09-3,99 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m), 2,84 (2H, s), 2,44 (2H, d), 1,98-1,86 (2H, m).	M/z : 405

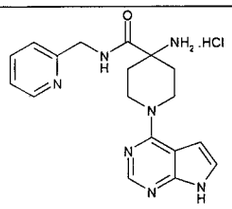
408

13		C-[4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-metilamina	1. Método J usando Preparación B y 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina 2. Método H3	1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8,24 (2H, d), 8,03 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,54-7,42 (2H, m), 7,38 (1H, d), 4,49 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,63-3,51 (2H, m), 2,86 (2H, s), 2,52 (2H, d), 2,02-1,89 (2H, m).	M/z : 389
14		clorhidrato de (6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimid in-4-il)-piperidin-4-carboxílico	1. Método YY1 usando el producto de la preparación P y C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina como compañeros de acoplamiento 2. Método YY2 3. Método YY3	^{1}H RMN (DMSO-d6): 11,74 (1H, br s), 9,20 (1H, br s), 8,68 (1H, br s), 8,36-7,80 (5H, m), 7,21 (1H, br s), 6,65 (1H, br s), 4,59-4,29 (4H, m), 3,90-3,66 (2H, m), 2,38-2,16 (2H, m), 2,01-1,78 (2H, m).	M/z: 420
15		clorhidrato de (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimid	1. Método YY1 usando el producto de la preparación P y C-(5-metil-pirazin-2-il)-	^{1}H RMN (Me-d3-OD): 8,46 (2H, d), 8,21 (1H, s), 7,20 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,66-4,51 (4H, m), 3,83-3,70 (2H, m), 2,54 (3H, s),	M/z: 367

409

		in-4-il)-piperidin-4-carboxílico	metilamina como compañeros de acoplamiento 2. Método YY2 3. Método YY3	2,50-2,37 (2H, m), 2,08-1,96 (2H, m).	
16		clorhidrato de (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico	1. Método YY1 usando el producto de la preparación P y C-(5-metil-isoxazol-3-il)-metilamina como compañeros de acoplamiento 2. Método YY2 3. Método YY3	^{1}H RMN (DMSO-d6): 11,76 (1H, s), 9,09 (1H, t), 8,65 (2H, s), 8,18 (1H, s), 7,26-7,19 (1H, m), 6,67 (1H, d), 6,12 (1H, s), 4,51-4,38 (2H, m), 4,32 (2H, d), 3,84-3,66 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,34-2,20 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m).	M/z: 356
17		clorhidrato de (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico	1. Método YY1 usando el producto de la preparación P y C-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-metilamina como compañeros de	^{1}H RMN (DMSO-d6): 11,73 (1H, s), 8,80 (1H, t), 8,21 (2H, br s), 8,17 (1H, s), 7,23-7,17 (1H, m), 6,68 (1H, d), 5,87 (1H, s), 4,53-4,38 (2H, m), 4,17 (2H, d), 3,77-3,59 (5H, m), 2,32-2,14	M/z: 369

			acoplamiento 2. Método YY2 3. Método YY3	(5H, m), 1,90-1,78 (2H, m).	
18		clorhidrato de (benzotiazol, 2-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico	1. Método YY1 usando el producto de la preparación P y clorhidrato de C-benzotiazol-2-il-metilamina como compañeros de acoplamiento 2. Método YY2 3. Método YY3	^{1}H RMN (DMSO-d6): 11,74 (1H, s), 9,48 (1H, br s), 8,18 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,56-7,38 (2H, m), 7,26-7,18 (1H, m), 6,73-6,63 (1H, m), 4,82-4,68 (2H, m), 4,58-4,42 (2H, m), 3,83-3,67 (2H, m), 2,39-2,23 (2H, m), 1,98-1,82 (2H, m).	M/z: 408
19		clorhidrato de (5-cloro-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico	1. Método YY4 usando 5-cloro-piridin-2-carbonitrilo como material inicial 2. Método YY1 usando el producto de la preparación P y C-(5-	^{1}H RMN (DMSO-d6): 11,74 (1H, br s), 9,19-9,01 (1H, m), 8,64-8,47 (1H, m), 8,17 (1H, s), 7,96-7,85 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,27-7,13 (1H, m), 6,75-6,58 (1H, m), 4,59-4,32 (4H, m), 3,82-3,60 (2H,m), 2,38-2,18 (2H, m), 1,97-	M/z: 386

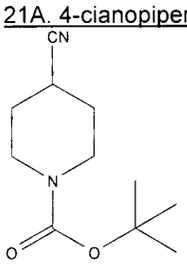
			cloro-piridin-2-il)-metilamina (del paso 1) como compañeros de acoplamiento 3. Método YY2 4. Método YY3	1,76 (2H, m).	
20		clorhidrato de (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico	1. Método YY4 usando 5-cloro-piridin-2-carbonitrilo como material inicial (esto generó el subproducto sobre reducido: C-piridin-2-il-metilamina) 2. Método YY1 usando el producto de la preparación P y C-piridin-2-il-metilamina (del paso 1) como compañeros de	^{1}H RMN (DMSO-d6): 11,73 (1H, br s), 9,12-8,94 (1H, m), 8,50 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,84-7,68 (1H, m), 7,37-7,13 (3H, m), 6,74-6,59 (1H, m), 4,54-4,36 (4H, m), 3,81-3,62 (2H, m), 2,35-2,18 (2H, m), 1,94-1,73 (2H, m).	M/z: 352

			acoplamiento 3. Método YY2 4. Método YY3		

EJEMPLO 21

4-(aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida

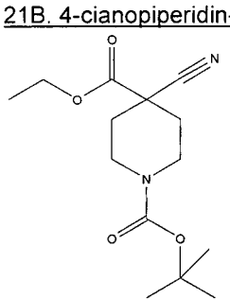
21A. 4-cianopiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo



Se disolvió piperidin-4-carbonitrilo (98g, 889,64 mmol) en DCM (1200 ml), a esto se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (204 g, 934,12 mmol) por porciones. La reacción se agitó a 25 °C durante una hora antes de evaporarse a sequedad. La goma cruda se disolvió en isohexano (300 ml), se enfrió en un baño de hielo y se agitó para dar un sólido que se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (155 g, 83 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,40 (9H, s), 1,59 - 1,65 (2H, m), 1,80 - 1,85 (2H, m), 3,03 (1H, q), 3,14 - 3,19 (2H, m), 3,51 - 3,57 (2H, m)

21B. 4-cianopiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo

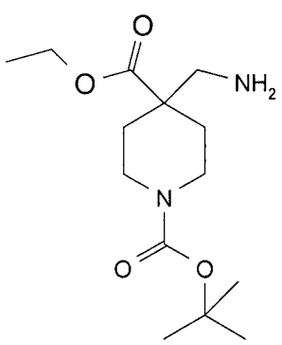


Se agregó una solución de LDA (107 ml, 214,01 mmol) a una solución agitada de 4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (30 g, 142,67 mmol) en THF (250ml) a -78°C, bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se agregó cloroformiato

de etilo (16,37 ml, 171,21 mmol). La solución resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (250 ml), se extrajo con DCM, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml) luego se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el material crudo como un aceite anaranjado. Este material se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución 10% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-etilo 4-cianopiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo (20,80 g, 51,6 %) como un aceite amarillo.

1H RMN (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, t), 1,46 (9H, s), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,04 - 2,08 (2H, m), 3,12 (2H, s), 4,09 - 4,14 (2H, m), 4,29 (2H, q).

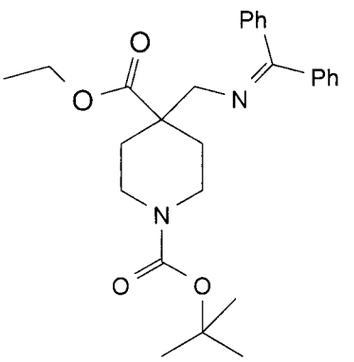
21C. 4-(aminometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo



Se agitaron óxido de platino(IV) (0,724 g, 3,19 mmol) y 4-cianopiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (9g, 31,88 mmol) en ácido acético (100ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 25 °C durante 1 día. El producto crudo se filtró a través de celite y el filtrado se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (7,59 g, 83 %) como un aceite incoloro.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,27 - 1,28 (3H, m), 1,30 - 1,37 (2H, m), 1,41 (2H, s), 1,45 (9H, s), 2,10 (2H, d), 2,78 (2H, s), 2,91 - 2,97 (2H, m), 3,89 (2H, s), 4,21 (2H, q).

21D. 4-((difenilmetilenamino)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo

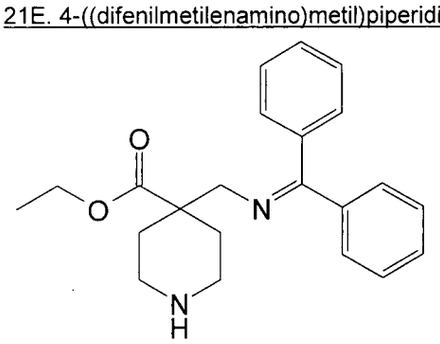


Se agregaron 4-(aminometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (7g, 24,44 mmol), benzofenona imina (4,10 mL, 24,44 mmol) y ácido p-toluensulfónico (1,263 g, 7,33 mmol) a DCM (200 mL) y se agitó a 25 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (100 mL), se extrajo con DCM (3 x 100 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar una goma amarilla. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, elución EtOAc entre 0 y 10 % en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (5,86 g, 53,2 %) como un goma incolora.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,25 (3H, t), 1,44 (9H, s), 2,11 - 2,14 (2H, m), 3,00 (2H, t), 3,46 (2H, s), 3,79 - 3,81 (2H, m), 4,20 (2H, q), 7,10 - 7,12 (2H, m), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,34 - 7,38 (1H, m), 7,44 - 7,50 (3H, m), 7,56 - 7,58 (2H, m)

MS m/e MH^+ 451

21E. 4-((difenilmetilenamino)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



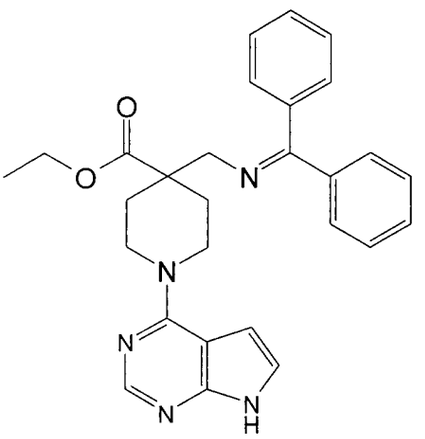
Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (10,52 ml, 42,08 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (2,37g, 5,26 mmol) en dioxano (10ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las

fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilen-amino)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,530 g, 83 %) como una goma amarilla.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,26 (3H, t), 1,45 (2H, d), 2,12 - 2,15 (2H, m), 2,71 - 2,77 (2H, m), 2,86 - 2,91 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,20 (2H, q), 7,10 - 7,13 (2H, m), 7,27 - 7,38 (3H, m), 7,40 - 7,48 (3H, m), 7,57 - 7,60 (2H, m)

MS m/e MH^+ 351

21F. 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

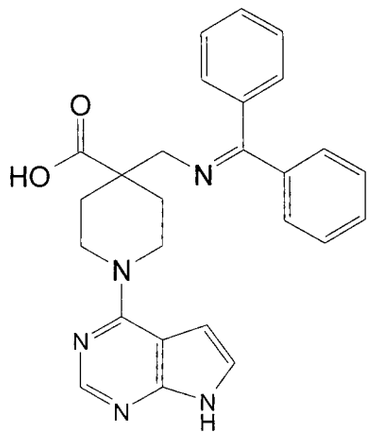


Se agregó N-etildiisopropilamina (0,982 mL, 5,68 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,53g, 4,37 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,670 g, 4,37 mmol) en BuOH (20 mL). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El sólido crudo se trituró con MeOH para dar un sólido que se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,440 g, 70,5 %) como una goma amarilla.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,18 (3H, t), 1,56 - 1,63 (2H, m), 2,16 (2H, d), 3,33 - 3,43 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,15 (2H, q), 4,30 - 4,34 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,15 - 7,18 (3H, m), 7,35 - 7,54 (8H, m), 8,12 (1H, s), 11,63 (1H, s)

MS m/e MH^+ 468

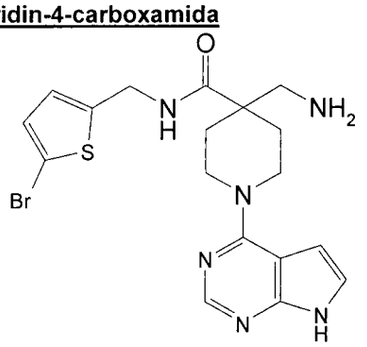
21G. ácido 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico



Se agregó hidróxido de litio monohidratado (0,646 g, 15,40 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,44g, 3,08 mmol) en agua (7,50 mL), THF (30mL) y etanol (30,0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar ácido 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico (1,320 g, 98 %) como una goma amarilla.

MS m/e MH^+ 440

21H. 4-(Aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó HATU (419 mg, 1,10 mmol) en una porción a ácido 4-((difenilmetilen-amino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico (440mg, 1,00 mmol), clorhidrato de (5-bromotiofen-2-il)metanamina (229 mg, 1,00 mmol) y DIPEA (0,699 mL, 4,00 mmol) en DMA (5 ml) a 20ºC bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24

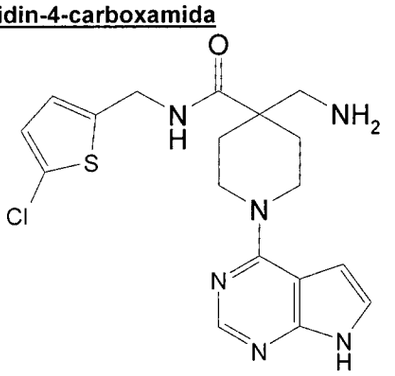
horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH al 0 a 10% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida. El producto se disolvió en IPA (5,00 ml), agua (1 ml) y cloruro de hidrógeno 6N en isopropanol (1,669 ml, 10,01 mmol). La solución se agitó a 20 °C durante 24 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. La goma cruda se trituró con Et2O para dar un sólido que se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 4-(aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (134 mg, 29,8 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,44 - 1,51 (2H, m), 1,79 (2H, s), 2,07 - 2,10 (2H, m), 2,66 (2H, s), 3,40 (2H, d), 4,28 (2H, q), 4,42 (2H, d), 6,56 (1H, d), 6,82 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,15 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,71 (1H, t), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 451

EJEMPLO 22

4-(Aminometil)-N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó HATU (419 mg, 1,10 mmol) en una porción a ácido 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico (440mg, 1,00 mmol) (Ejemplo 21G), clorhidrato de (5-clorotiofen-2-il)metanamina (184 mg, 1,00 mmol) y DIPEA (0,699 ml, 4,00 mmol) en DMA (5 ml) a 20ºC bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se

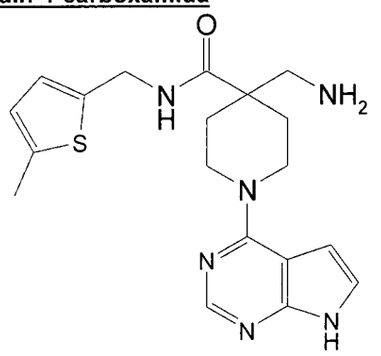
secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH entre 0 y 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida. El producto se disolvió en IPA (5,00 ml), agua (1 ml) y se agregó cloruro de hidrógeno 6N en isopropanol (1,669 ml, 10,01 mmol). La solución se agitó a 20 °C durante 24 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. La goma se trituró con Et2O para dar un sólido que se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 4-(aminometil)-N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (117 mg, 28,9 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,44 - 1,51 (2H, m), 2,08 (2H, d), 2,66 (2H, s), 3,40 (2H, s), 4,28 (2H, d), 4,40 - 4,41 (2H, m), 6,56 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,15 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 405

EJEMPLO 23

4-(Aminometil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó HATU (419 mg, 1,10 mmol) en una porción a ácido 4-((difenilmetilen-amino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico (440mg, 1,00 mmol) (Ejemplo 21G), (5-metiltiofen-2-il)metanamina (127 mg, 1,00 mmol) y DIPEA (0,525 ml, 3,00 mmol) en DMA (5 ml) a 20ºC bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se

filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH al 0 a 10% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida. El producto se disolvió en IPA (5,00 ml), agua (1 ml) y se agregó cloruro de hidrógeno 6N en isopropanol (1,669 ml, 10,01 mmol). La solución se agitó a 20 °C durante 24 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. La goma se trituró con Et2O para dar un sólido que se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 4-(aminometil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (80 mg, 20,78 %) como un sólido blanco.

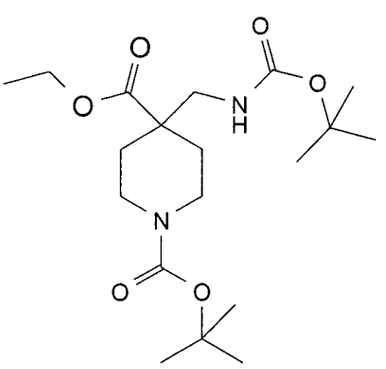
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,42 - 1,49 (2H, m), 1,66 (2H, s), 2,07 - 2,11 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,65 (2H, s), 3,38 - 3,45 (2H, m), 4,25 - 4,30 (2H, m), 4,41 (2H, d), 6,55 (1H, d), 6,59 - 6,60 (1H, m), 6,73 (1H, d), 7,14 - 7,16 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,61 (1H, t), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 385

EJEMPLO 24

4-(Aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida

24A. 4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-Butilo 4-etilo



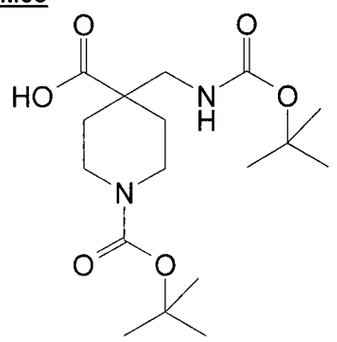
Se agregaron 4-(aminometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (7g, 24,44 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (5,90 ml, 25,67 mmol) a DCM (200ml) y se agitó a 25 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (100ml), se extrajo con DCM (2 x 100 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar una goma amarilla. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, elución EtOAc

420

al 15% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (8,54 g, 90 %) como un goma incolora.

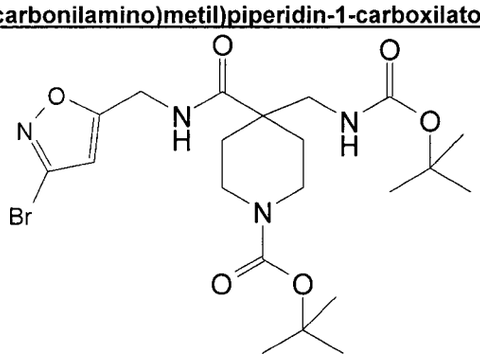
1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,28 (3H, t), 1,44 (18H, d), 2,01 - 2,06 (2H, m), 3,08 (2H, d), 3,30 (2H, d), 3,75 (2H, d), 4,19 (4H, m), 4,74 (1H, s)

24B. Ácido 1-(ter-Butoxicarbonil)-4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-4-carboxílico



Se agregó hidróxido de litio monohidratado (4,61 g, 109,97 mmol) a 4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (8,5g, 21,99 mmol) en agua (20,00 ml), metanol (80 ml) y THF (80 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió nuevamente en EtOAc (100 mL), y se lavó con agua (50 mL).La acuosa se acidificó con ácido cítrico 1M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100ml). Los orgánicos se secaron (MgSO4), se filtró y se evaporó para dar producto crudo ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-((ter-butoxicarbonilamino)-metil)piperidin-4-carboxílico (4,65 g, 59,0 %) como una goma amarilla que se usó en el paso siguiente sin purificación.

24C. 4-((3-bromoisoxazol-5-il)metilcarbamoil)-4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

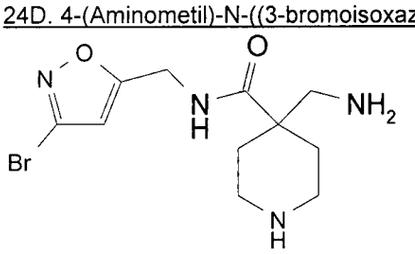


Se agregó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,909 g, 5,02 mmol) a ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-4-carboxílico (1,2g, 3,35 mmol), clorhidrato de (3-bromoisoxazol-5-il)metanamina (0,715 g, 3,35 mmol) y N-etildiisopropilamina (2,317 ml, 13,39 mmol) en DMA (20ml) a 20ºC a lo largo de un período de 1 minuto bajo aire. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc entre 10 y 50% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((3-bromoisoxazol-5-il)metilcarbamoil)-4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,355 g, 20,49 %) como una goma amarilla.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,43 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,87 - 1,93 (2H, m), 3,29 - 3,34 (4H, m), 3,58 - 3,64 (2H, m), 4,55 (2H, s), 4,80 (1H, s), 6,26 (1H, s), 6,53 (1H, s)

MS m/e MH^+ 517

24D. 4-(Aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)piperidin-4-carboxamida

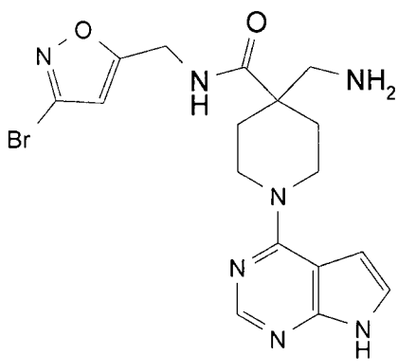


Se agregó ácido clorhídrico 6N en isopropanol (2,287 ml, 13,72 mmol) 4-((3-bromoisoxazol-5-il)metilcarbamoil)-4-((ter-butoxicarbonilamino)-metil)piperidin-1-carboxilato de a ter-butilo (355mg, 0,69 mmol) en IPA (2ml). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)piperidin-4-carboxamida (196 mg, 90 %) como una goma amarilla.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,40 - 1,47 (2H, m), 1,99 - 2,04 (2H, m), 2,83 (2H, s), 2,92 - 2,95 (4H, m), 4,53 - 4,55 (2H, m), 6,25 (1H, s), 8,72 (1H, s)

MS m/e MH^+ 317

24E. 4-(Aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



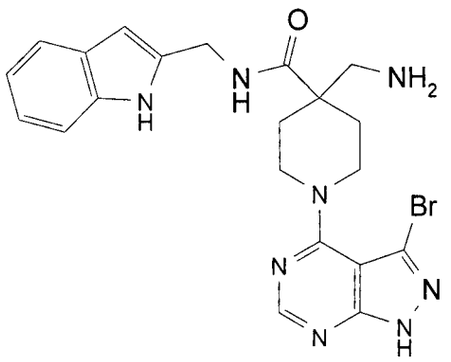
Se agregó N-etildiisopropilamina (0,129 ml, 0,74 mmol) a 4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)piperidin-4-carboxamida (196mg, 0,62 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (95 mg, 0,62 mmol) en butan-1-ol (2ml). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones que contienen producto se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH entre 0 y 15% en DCM con amoníaco. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (117 mg, 43,6 %) como un sólido blanco después de la trituración con dietiléter.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,45 - 1,52 (4H, m), 2,07 - 2,10 (2H, m), 2,69 (2H, s), 3,42 (2H, d), 4,24 - 4,29 (2H, m), 4,48 (2H, s), 6,56 (1H, d), 6,66 (1H, s), 7,15 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 434

EJEMPLO 25

N-((1H-Indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó N-etildiisopropilamina (0,066 ml, 0,38 mmol) a 3-bromo-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (73,4 mg, 0,31 mmol) y N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)piperidin-4-carboxamida (90mg, 0,31 mmol) en butan-1-ol (2ml). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 0,1% TFA) y MeCN como eluyentes luego se repitió usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (36,0 mg, 23,70 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,57 - 1,64 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,78 (2H, s), 3,47 (2H, d), 4,15 (2H, d), 4,52 (2H, d), 6,24 (1H, s), 6,91 - 6,95 (1H, m), 6,99 - 7,03 (1H, m), 7,32 - 7,35 (1H, m), 7,43 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,58 (1H, t), 11,15 (1H, s)

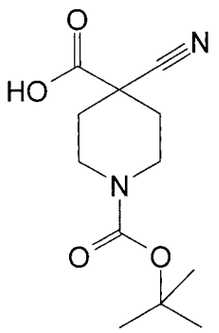
MS m/e MH^+ 483

EJEMPLO 26

N-((1H-Indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida

26A. ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-carboxílico

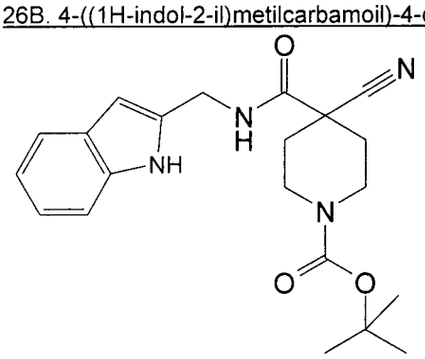
424



Una solución de hidróxido de litio (21,25 ml, 42,50 mmol) en agua se agregó a una solución agitada de 4-cianopiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo 4-etilo (3g, 10,63 mmol), en THF (42,5 ml) a 25°C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (100 mL), y se lavó con agua (50 mL). Las capas acuosas se combinaron y luego se acidificó con ácido cítrico (1*N*, 50 mL). El producto se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-carboxílico (2,73 g, 101 %) como un líquido amarillo.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,41 (9H, s), 1,78 - 1,85 (2H, m), 2,04 (2H, d) 2,95 (2H, t), 3,96 (2H, d), 13,9 (1H, s)

26B. 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo



Se agregó HATU (2224 mg, 5,85 mmol) en una porción a ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-carboxílico (1352 mg, 5,32 mmol), (1H-Indol-2-ilmetil)amina (933mg, 6,38 mmol) y DIPEA (2,79 ml, 15,96 mmol) en DMA (15ml) a 20°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc al 20 a 50% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((1H-indol-2-

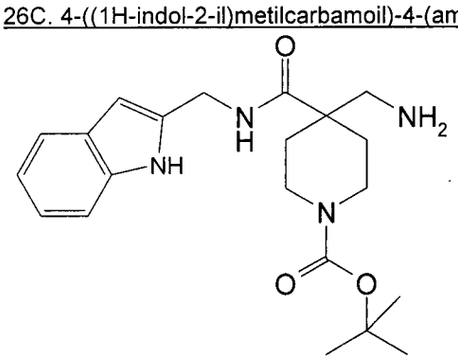
425

il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (930 mg, 45,7 %) como un sólido cremoso.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,47 (9H, s), 1,90 (2H, d), 2,06 - 2,14 (2H, m), 3,00 (2H, s), 4,22 (2H, s), 4,56 (2H, d), 6,38 - 6,39 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,09 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,56 (1H, d), 8,64 (1H, s)

MS m/e M-H 381

26C. 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

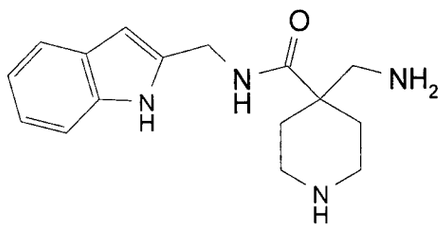


Se agitaron óxido de platino(IV) (55,2 mg, 0,24 mmol) y 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (930mg, 2,43 mmol) en ácido acético (30ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atmósfera de presión y 25 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró y el producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (891 mg, 95 %) como un goma incolora.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,44 - 1,45 (9H, m), 2,01 - 2,06 (2H, m), 2,79 - 2,82 (2H, m), 2,88 - 2,92 (1H, m), 3,28 (2H, d), 3,66 - 3,69 (2H, m), 4,52 - 4,55 (2H, m), 6,30 (1H, s), 7,04 - 7,08 (1H, m), 7,12 - 7,16 (1H, m), 7,30 - 7,32 (1H, m), 7,53 (1H, d), 8,26 (1H, s), 9,24 (1H, s)

MS m/e M-H 385

26D. N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)piperidin-4-carboxamida

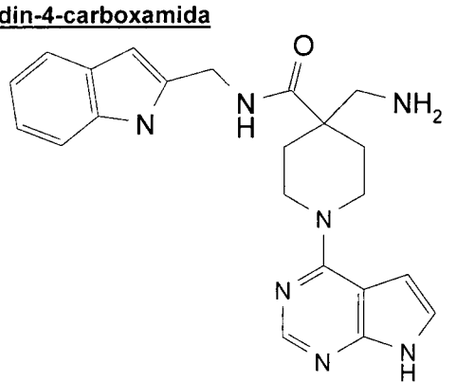


Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2001 µl, 57,63 mmol) a 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (891mg, 2,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)piperidin-4-carboxamida (639 mg, 97 %) como una goma amarilla.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,38 - 1,45 (2H, m +H2O), 2,00 - 2,05 (2H, m), 2,82 (2H, s), 2,86 - 2,89 (4H, m), 4,54 (2H, s), 6,30 (1H, d), 7,04 - 7,08 (1H, m), 7,11 - 7,15 (1H, m), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,95 (1H, s), 9,37 (1H, s)

MS m/e MH^+ 287

26E. N-((1H-Indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó N-etildiisopropilamina (0,109 ml, 0,63 mmol) a N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)piperidin-4-carboxamida (150mg, 0,52 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (80 mg, 0,52 mmol) en butan-1-ol (2ml). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y

427

MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (74,0 mg, 35,0 %) como un sólido blanco.

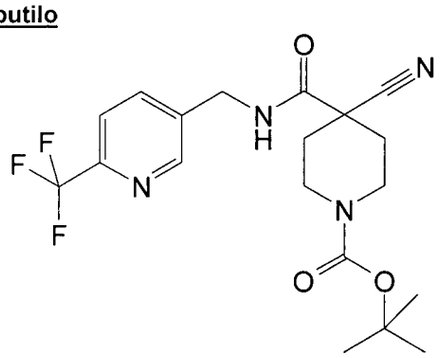
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,46 - 1,53 (2H, m), 2,16 (2H, d), 2,73 (2H, s), 3,48 (2H, t), 4,27 - 4,30 (2H, m), 4,52 (2H, d), 6,23 (1H, s), 6,57 (1H, d), 6,91 - 6,95 (1H, m), 6,98 - 7,03 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,32 - 7,34 (1H, m), 7,43 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,58 (1H, d), 11,17 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 404

EJEMPLO 27

4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida

27A. 4-ciano-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



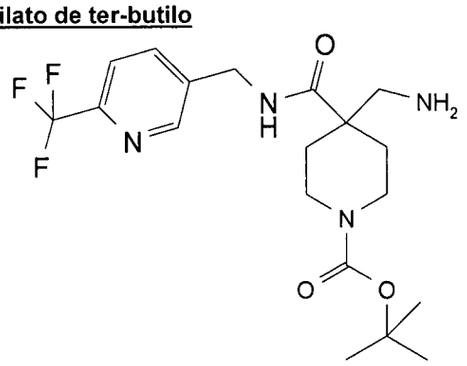
Se agregó HATU (3,29 g, 8,65 mmol) en una porción a ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-carboxílico (2g, 7,87 mmol), 3-aminometil-6-(trifluorometil)piridina (1,385 g, 7,87 mmol) y DIPEA (4,12 ml, 23,60 mmol) en DMA (20ml) a 20°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc al 20 a 50% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-ciano-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1,760 g, 54,3 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,46 (9H, s), 1,92 (2H, d), 2,06 - 2,14 (2H, m), 3,02 (2H, t), 4,22 (2H, s), 4,57 - 4,59 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,79 - 7,82 (1H, m), 8,66 (1H, d)

428

MS m/e M-H 411

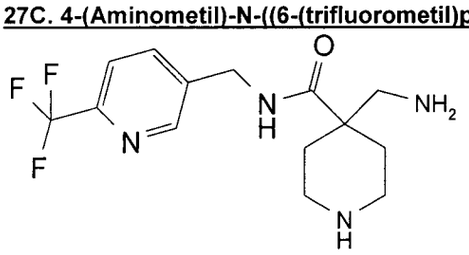
27B. 4-(aminometil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



Se agitaron óxido de platino(IV) (0,097 g, 0,43 mmol) y 4-ciano-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1,76g, 4,27 mmol) en ácido acético (30ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm y 25 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró y el producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1,200 g, 67,5 %) como una goma incolora.

MS m/e M-H 415

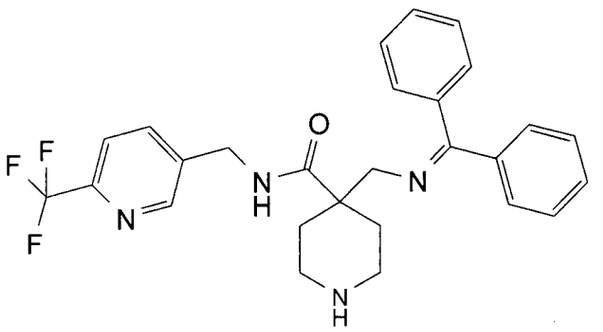
27C. 4-(Aminometil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida



Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (5,76 ml, 23,05 mmol) a 4-(aminometil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1,2g, 2,88 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida (0,670 g, 73,5 %) como una goma amarilla.

MS m/e MH^+ 317

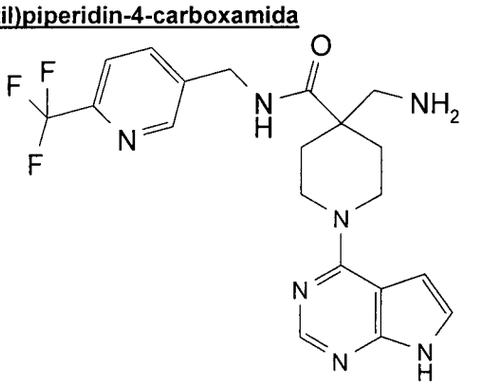
27D. 4-((Difenilmetilenamino)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida



Se agregaron 4-(aminometil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida (500mg, 1,58 mmol), benzofenona imina (0,265 ml, 1,58 mmol) y ácido p-toluensulfónico (82 mg, 0,47 mmol) a DCM (10ml) y se agitó a 25 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar una goma amarilla. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, elución MeOH al 0 a 10% en DCM luego metanol al 10% en DCM con amoníaco. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida (352 mg, 46,3 %) como una película seca incolora.

MS m/e MH^+ 481

27E. 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida



Se agregó N-etildiisopropilamina (0,153 ml, 0,88 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida (352mg, 0,73 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (112 mg, 0,73 mmol) en butan-1-ol (4ml). La solución resultante se agitó

430

a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH 2 a 4% en DCM con amoníaco. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida como un goma incolora.

Se suspendió 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida (0,00 µg) en agua (1 ml) y cloruro de hidrógeno 6N en isopropanol (1,221 ml, 7,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones que contienen producto se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH 2 a 10% en DCM con amoníaco. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida (87 mg, 27,4 %) como un sólido blanco.

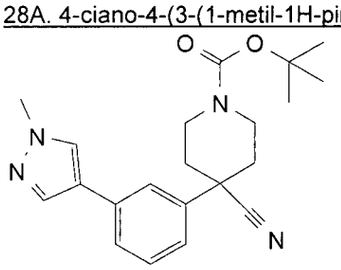
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,47 - 1,54 (2H, m), 2,08 - 2,11 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,42 (2H, d), 4,25 - 4,28 (2H, m), 4,46 (2H, d), 6,56 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,68 (1H, t), 8,71 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 434

EJEMPLO 28

(1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina

28A. 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



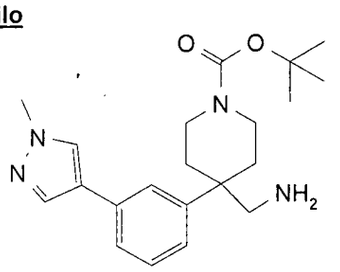
431

Se disolvieron 4-(3-bromofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,49 g, 15,04 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) (0,544 g, 0,75 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol (3,13g, 15,04 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (12,77 g, 60,17 mmol) en dioxano (40 mL) y se calentó a 75 °C durante la noche. La reacción se evaporó a sequedad, se neutralizó con agua (50 mL), se extrajo con dietiléter (3 x 75 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar un sólido negro. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH entre 0 y 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (4,32 g, 78 %) como una goma anaranjada.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,49 (9H, d), 1,91 - 2,02 (2H, m), 2,10 (2H, t), 3,19 - 3,25 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,29 (2H, s), 7,29 - 7,31 (1H, m), 7,38 - 7,48 (2H, m), 7,56 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,76 - 7,76 (1H, m)

MS m/e $(M\text{-}tBu)^{-+}$ 311

28B. 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



Se agitaron 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,74g, 7,48 mmol) y óxido de platino(IV) (0,3 g, 1,32 mmol) en ácido acético (50 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,350 g, 85 %) como una goma amarilla.

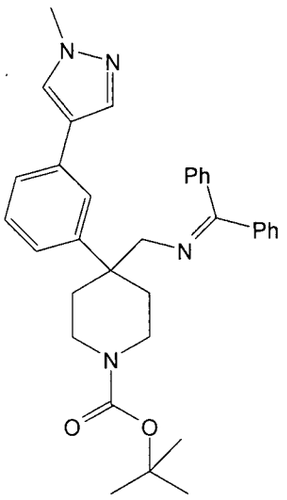
1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,43 (9H, d), 1,69 - 1,76 (2H, m), 2,20 (2H, d), 2,79 (2H, s), 3,08 - 3,14 (2H, m), 3,73 (2H, d), 3,95 (3H, s), 7,15 - 7,18 (1H, m), 7,32 - 7,38 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,74 (1H, s)

MS m/e $(M\text{-}tBu)^{-+}$ 315

28C. 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-

432

carboxilato de ter-butilo



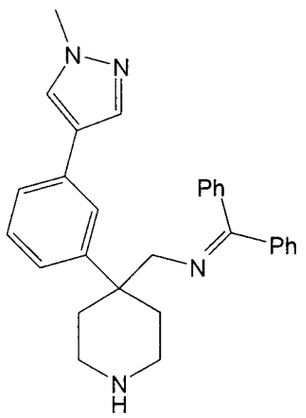
Se agregaron 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,34g, 6,32 mmol), benzofenona imina (1,060 ml, 6,32 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0,326 g, 1,89 mmol) a DCM (60ml) y se agitó a 25 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar una goma amarilla. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, elución EtOAc 0 a 50% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,450 g, 72,5 %) como un goma incolora.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,44 (9H, s), 1,98 - 2,05 (2H, m), 2,30 (2H, d), 3,09 - 3,16 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,75 (2H, d), 3,89 (3H, s), 6,65 - 6,68 (2H, m), 7,09 - 7,12 (1H, m), 7,25 - 7,42 (10H, m), 7,51 - 7,54 (2H, m), 7,61 - 7,62 (1H, m)

MS m/e MH^+ 535

28D. N-(Difenilmetilen)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina

433



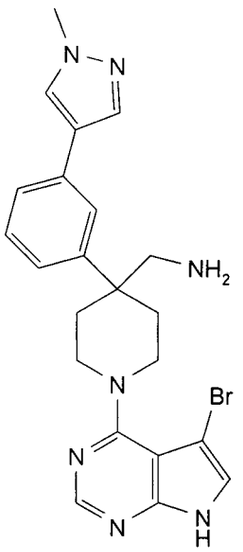
Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (9,16 ml, 36,66 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,45g, 4,58 mmol) en dioxano (15ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar N-(difenilmetilen)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (1,790 g, 90 %) como una película seca amarilla.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 2,03 - 2,09 (2H, m), 2,30 (2H, d), 2,78 - 2,84 (2H, m), 2,94 - 3,00 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,89 (3H, s), 6,65 - 6,68 (2H, m), 7,11 - 7,15 (1H, m), 7,27 - 7,34 (8H, m), 7,24 - 7,36 (2H, m), 7,51 - 7,54 (2H, m), 7,62 - 7,62 (1H, m)

MS m/e MH^+ 435

28E. (1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina

434



Se agregó N-etildiisopropilamina (0,125 ml, 0,72 mmol) a 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (139 mg, 0,60 mmol) (Preparación H) y N-(difenilmetilen)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (260mg, 0,60 mmol) en butan-1-ol (4 ml). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH entre 0 y 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 1-(1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)-N-(difenilmetilen)metanamina como una goma amarilla. El material se disolvió en IPA (4,00 ml) y agua (1 ml). Se agregó cloruro de hidrógeno 6N en isopropanol (0,997 ml, 5,98 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 18 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. La goma se trituró con Et2O para dar un sólido que se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar (1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (128 mg, 45,9 %) como un sólido cremoso.

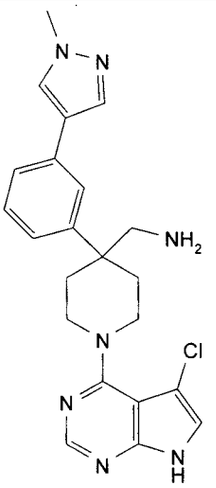
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 2,02 (2H, t), 2,32 (2H, d), 2,76 (2H, s), 3,83 (5, d), 7,24 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,42 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,23 (1H, s)

MS m/e MH^+ 466

435

EJEMPLO 29

(1-(5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina



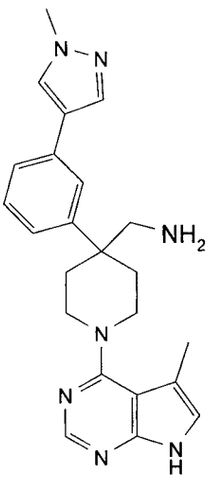
Se agregó N-etildiisopropilamina (0,120 ml, 0,69 mmol) a 4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (108 mg, 0,58 mmol) (Preparación I) y N-(difenilmetilen)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (250mg, 0,58 mmol) (Ejemplo 28D) en butan-1-ol (4 ml). La solución resultante se agitó a 110 °C durante 2 horas. Se agregaron cloruro de hidrógeno 6N en isopropanol (0,959 ml, 5,75 mmol) y agua (1 ml) y el calentamiento continuó por 10 minutos. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones que contienen producto se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar (1-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (81 mg, 33,4 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,98 - 2,01 (2H, m), 2,26 (2H, s), 2,72 (2H, s), 3,87 (5H, s), 7,24 (1H, s), 7,35 (1H, t), 7,40 - 7,42 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,87 - 7,88 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,21 (1H, s)

MS m/e MH^+ 422

EJEMPLO 30

(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina



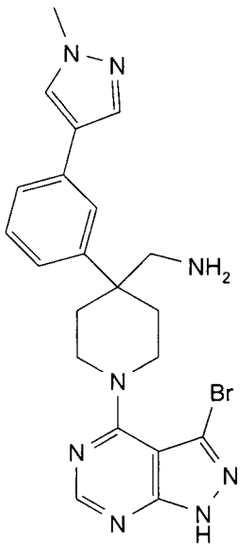
Se agregó N-etildiisopropilamina (0,120 ml, 0,69 mmol) a 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (96 mg, 0,58 mmol)(Preparación J) y N-(difenilmetilen)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (250mg, 0,58 mmol) (Ejemplo 28D) en butan-1-ol (4 ml). La solución resultante se agitó a 110 °C durante 2 horas. Se agregaron cloruro de hidrógeno 6N en isopropanol (0,959 ml, 5,75 mmol) y agua (1 ml) y el calentamiento continuó por 10 minutos. El producto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones que contienen producto se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (41,0 mg, 17,75 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,95 - 2,01 (2H, m), 2,26 - 2,30 (2H, m), 2,36 - 2,37 (3H, m), 2,72 (2H, s), 3,19 (2H, t), 3,67 - 3,71 (2H, m), 3,87 (3H, s), 7,03 (1H, s), 7,23 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,41 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,87 - 7,87 (1H, m), 8,16 (2H, d), 11,44 (1H, s)

MS m/e MH^+ 402

EJEMPLO 31

(1-(3-Bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina



Se agregó N-etildiisopropilamina (0,120 ml, 0,69 mmol) a 3-bromo-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (134 mg, 0,58 mmol) y N-(difenilmetilen)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (250mg, 0,58 mmol) (Ejemplo 28D) en butan-1-ol (4 ml). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 4 horas. Se agregaron HCl 6N en isopropanol (1 mL, 0,41 mmol) y agua (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto crudo se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar producto impuro como una goma amarilla. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución 5% MeOH en DCM con amoníaco. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad. La trituración con dietiléter dio (1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (78 mg, 29,0 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,96 - 2,02 (2H, m), 2,32 (2H, d), 2,74 (2H, s), 3,44 (2H, d), 3,87 (3H, s), 4,06 - 4,10 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,36 (1H, t), 7,42 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,28 (1H, s)

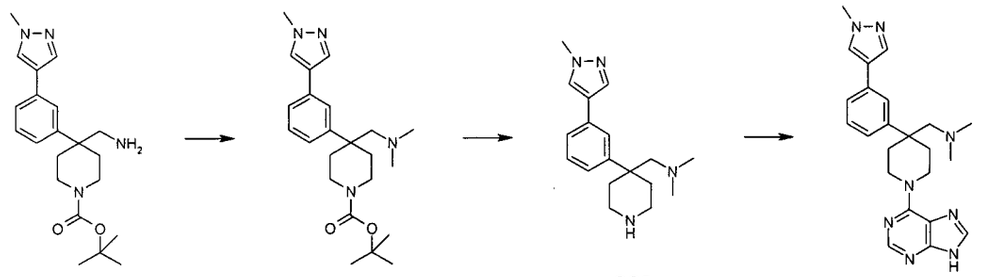
MS m/e MH^+ 467

EJEMPLO 32

Preparación de N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-

438

il)piperidin-4-il)metanamina



GC4 GC5

32A. (GC4). 4-((dimetilamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Se agregó formaldehído (solución acuosa al 37%) (2,010 mL, 26,99 mmol) a 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 0,54 mmol(Preparación B2 precedente) y ácido acético (0,031 mL, 0,54 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (343 mg, 1,62 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se ajustó a pH 7 con $NaHCO_3$ saturado luego se extrajo con DCM (20 ml) y se filtró a través de una taza de transferencia de fase. Ambas capas, la acuosa y la orgánica, se sometieron a cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto crudo se eluyó a partir de la columna usando NH3 2M / MeOH luego se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH entre 0 y 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((dimetilamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (119 mg, 55,3 %) como un goma incolora; Espectro de Masa: $M+H^+$ 399.

32B. (GC5). N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina

Se agregó TFA (2 ml) a 4-((dimetilamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (119 mg, 0,30 mmol) en DCM (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 2M / MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (83 mg, 93 %) como un goma incolora; Espectro de Masa: $M+H^+$ 299.

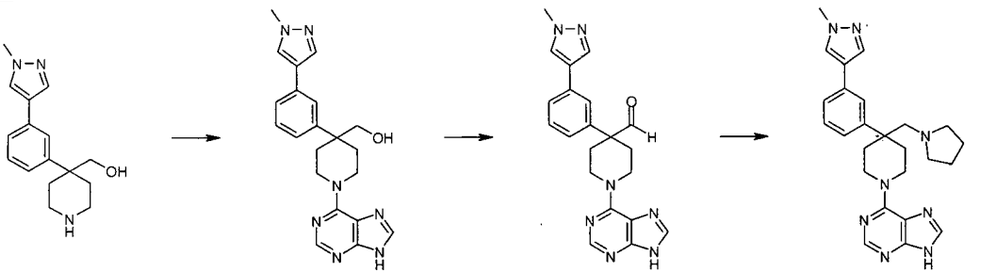
32C. N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina

439

Se disolvieron N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (83 mg, 0,28 mmol), 6-cloropurina (45,1 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,194 mL, 1,39 mmol) en butan-1-ol (2 mL) y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar la deseada N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina (69 mg, 59,6 %) como un sólido blanco; RMN Espectro: 1H RMN (399,902 MHz, CDCl3) δ 2,03 (8H, m), 2,39 (2H, m), 2,49 (2H, s), 3,68 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,95 (2H, m), 7,32 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,76 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,34 (1H, s); Espectro de Masa: $M+H^+$ 417.

EJEMPLO 33

Preparación de 6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina



GC6 GC7

33A. GC6. (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanol

Se disolvieron (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanol (454 mg, 1,67 mmol, (descrito en la Preparación D precedente), 6-cloropurina (272 mg, 1,76 mmol) y trietilamina (1,166 mL, 8,37 mmol) en butan-1-ol (15 mL) y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego se evaporó a sequedad y se disolvió nuevamente en DCM y MeOH (50 mL), y se lavó con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. La goma cruda se trituró con Et2O para dar un sólido que se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío a 60 °C durante 16 horas para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (620 mg, 95%); RMN Espectro: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,86 (2H, m), 2,13 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,56 (1H, m), 4,78 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,10 (2H, m), 12,88 (1H, s); Espectro de Masa: $M+H^+$ 390.

440

33B. (GC7). 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carbaldehído

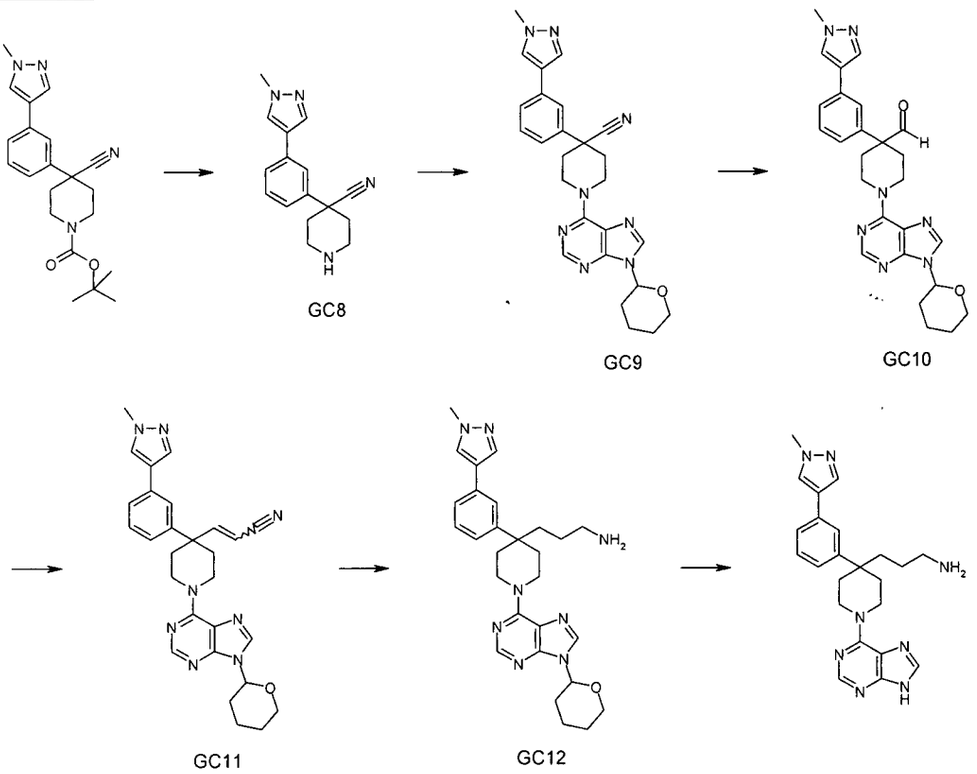
Se agregó peryodinano Dess-Martin (692 mg, 1,63 mmol) en una porción a (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanol (489 mg, 1,26 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con NaOH 2M (25 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 2M a pH 8 luego se extrajo en DCM (2 x 50 ml) luego los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. Todo material insoluble se disolvió en MeOH y se agregó al producto crudo y luego se evaporó nuevamente. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH entre 0 y 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carbaldehído (144 mg, 29,6 %) como un sólido blanco; RMN Espectro: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,99 (2H, m), 2,48 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,89 (2H, m), 7,11 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,82 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,13 (2H, m), 9,52 (1H, s), 12,94 (1H, s); Espectro de Masa: $M+H^+$ 388.

33C. 6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina

Se agregó pirrolidina (0,415 mL, 4,97 mmol) a 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carbaldehído (77 mg, 0,20 mmol) y tamices moleculares 3A secos en una mezcla de MeOH (3 ml) y EtOH (3 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Los solventes se evaporaron luego se agregaron DCM anhidro (5 ml) y MeOH anhidro (5 ml) a los residuos seguido por borohidruro de sodio (22,56 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL), y se acidificó con ácido acético y luego se agregó a una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 2M/MeOH luego se combinó con la capa orgánica evaporada y los solventes se evaporaron nuevamente para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina (56,0 mg, 63,7 %) como un sólido beige; RMN Espectro: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,43 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,17 (6H, m), 2,63 (2H, s), 3,62 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,65 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,11 (2H, m), 12,43 (1H, s); Espectro de Masa: $M+H^+$ 443.

EJEMPLO 34

Preparación de 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina



34A. GC8. 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-carbonitrilo

Se agregó TFA (5 ml) a 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1 g, 2,73 mmol) (Preparación B1 precedente) en DCM (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 2M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-carbonitrilo (0,708 g, 97 %) como una goma amarilla; Espectro de Masa: $M+H^+$ 308 (MeCN aducto).

34B. GC9. 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo

Se disolvieron 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-carbonitrilo (708 mg, 2,66 mmol), 6-cloro-9-(tetrahidro-2-piranil)purina (666 mg, 2,79 mmol) y trietilamina (1,853 mL, 13,29 mmol) en butan-1-ol (10 mL) y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se evaporó a sequedad y se disolvió nuevamente en DCM

(20 mL) y se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice neutral, gradiente de elución MeOH entre 0 y 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo (938 mg, 75 %) como un sólido amarillo pálido; RMN Espectro: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,53 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,13 (3H, m), 2,24 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,96 (1H, m), 5,58 (3H, m), 7,34 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,35 (1H, s); Espectro de Masa: $M+H^+$ 469.

34C. GC10. 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-carbaldehído

Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno) (15,88 mL, 15,88 mmol) se agregó por goteo a una solución agitada de 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo (3,46 g, 7,38 mmol) en tolueno (115 mL) a -78°C, a lo largo de un período de 15 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 3 horas luego a -40 °C durante 2 hrs. La mezcla de reacción se detuvo con MeOH (50 mL) seguido por cloruro de amonio saturado (50 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite lavando con EtOAc (3 x 100 mL) y DCM (3 x 100 mL) luego se evaporó a sequedad y se disolvió nuevamente en DCM (200 mL), luego se lavó con agua (200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH entre 0 y 5% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para dar 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-carbaldehído (1,880 g, 54,0 %) como un sólido blanco; Espectro de Masa: $M+H^+$ 472.

34D. GC11. 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)acrilonitrilo

Una solución de éster dietílico de ácido cianometilfosfónico (103 mg, 0,58 mmol) en THF (2 mL) se agregó por goteo a una suspensión agitada de hidruro de sodio (25,4 mg, 0,58 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos luego se agregó una solución de 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-carbaldehído (250 mg, 0,53 mmol) en THF (2 mL) y la solución se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con MeOH (0,5 mL), se evaporó a sequedad y se disolvió nuevamente en DCM (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (20 mL) luego las

443

capas orgánicas se combinaron y se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc 40 a 60% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)acrilonitrilo (192 mg, 73,2 %) como un sólido blanco; RMN Espectro: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,52 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,88 (2H, m), 2,15 (5H, m), 3,61 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,94 (1H, m), 4,04 (2H, m), 4,34 (2H, m), 5,59 (1H, m), 5,66 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,15 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,82 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,30 (1H, s); Espectro de Masa: $M+H^+$ 495.

34E. GC12. 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina

Se agitaron 3-(4-(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)acrilonitrilo (192 mg, 0,39 mmol) y níquel de Raney(R) lechada al 50% en agua (4 g, 23,34 mmol) en etanol (50 mL) se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 bar y 25 °C durante 1 hora.

El catalizador se filtró y se lavó con EtOH (20 mL) y los solventes se evaporaron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución entre 0 y 20% amoníaco 2M en MeOH en DCM. Las fracciones se evaporaron a sequedad para dar 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina (118 mg, 60,7 %) como un goma incolora; Espectro de Masa: $M+H^+$ 501.

34F. 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina

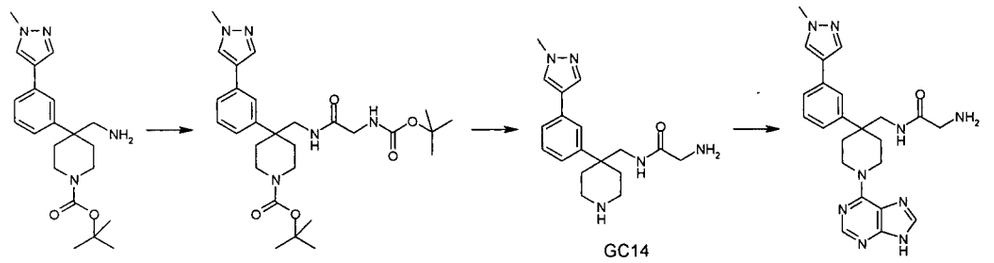
Se agregó TFA (1 mL) a 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina (118 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se agregó a una columna SCX. El producto crudo se eluyó a partir de la columna usando NH3 2M/MeOH y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina (55,0 mg, 56,0 %) como un sólido blanco; RMN Espectro: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 0,95 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,29 (2H, m), 3,74 (5H, m), 4,53 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,10 (2H, m) Purina.

444

NH y NH2 faltante; Espectro de Masa: $M+H^+$ 417.

EJEMPLO 35

Preparación de 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida



GC13 GC14

35A. GC13. 4-((2-(ter-butoxicarbonilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una solución de 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (142 mg, 0,38 mmol) (descrito en Preparación B2 precedente) en DMF (1 mL) se agregó a una solución agitada de N-(ter-butoxicarbonil)glicina (81 mg, 0,46 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (175 mg, 0,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,200 mL, 1,15 mmol) en DMF (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió nuevamente en EtOAc (25 mL), y se lavó secuencialmente con agua (20 mL), $NaHCO_3$ saturado (20 mL), y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar 4-((2-(ter-butoxicarbonilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 99 %) como una goma amarilla que se usó sin purificación adicional; Espectro de Masa: $M+H^+$ 528.

35B. GC14. 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida

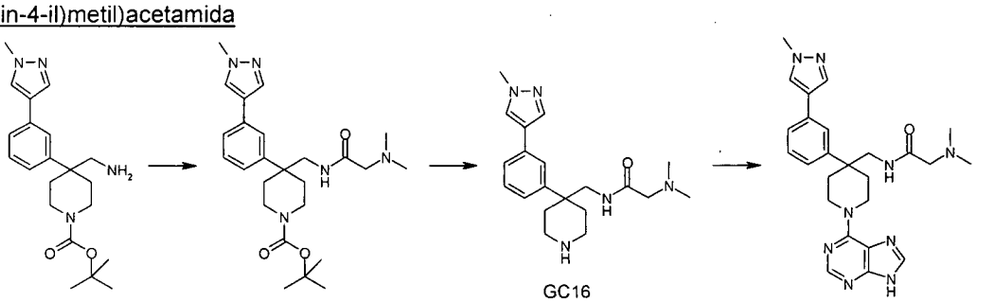
Se agregó TFA (2 ml) a 4-((2-(ter-butoxicarbonilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 0,38 mmol) en DCM (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 2M / MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida (92 mg, 74,1 %) como un goma incolora; Espectro de Masa: $M+H^+$ 328.

35C. 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida

Se disolvió 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida (92 mg, 0,28 mmol), 6-cloropurina (45,6 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (196 µl, 1,41 mmol) en butan-1-ol (3 mL) y se calentó a 60 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar la deseada 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida (69 mg, 55,1 %) como un sólido blanco; RMN Espectro: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,81 (2H, m), 2,16 (2H, m), 3,12 (2H, s), 3,33 (2H, d), 3,66 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,66 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,59 (1H, t), 7,84 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,12 (2H, s) Purina NH y NH2 faltante; Espectro de Masa: $M+H^+$ 446.

EJEMPLO 36

Preparación de 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida



GC15 GC16

36A. GC15. 4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una solución de 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (142 mg, 0,38 mmol) (descrito en Preparación B2 precedente) en DMF (1 mL) se agregó a una solución agitada de N,N-Dimetilglicina (47,4 Mg, 0,46 Mmol), hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-Tetrametiluronio (175 mg, 0,46 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (0,200 µl, 1,15 µmol) en DMF (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió nuevamente en EtOAc (25 mL), y se lavó secuencialmente con agua (20 mL), $NaHCO_3$ saturado (20 mL), y salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar 4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (201 mg, 115 %) como una goma amarilla que se usó sin purificación adicional; Espectro de Masa: $M+H^+$ 456.

446

36B. GC16. 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida

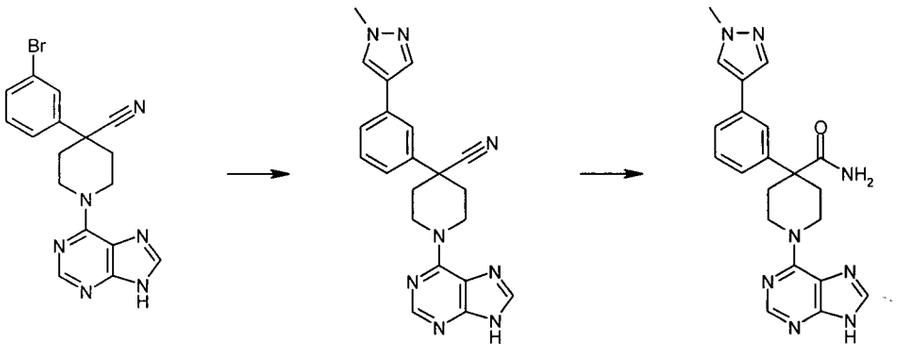
Se agregó TFA (2 ml) a 4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (201mg, 0,44 mmol) en DCM (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 2M / MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida (121 mg, 77 %) como una goma incolora; Espectro de Masa: $M+H^+$ 356.

36C. 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida

Se disolvieron 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida (121 mg, 0,34 mmol), 6-cloropurina (55,2 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (237 µL, 1,70 mmol) en butan-1-ol (3 mL) y se calentó a 100 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar la 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida deseada (22 mg, 13,65 %) como un sólido blanco; Espectro RMN: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,79 (2H, m), 2,00 (6H, s), 2,14 (2H, m), 2,77 (2H, s), 3,32 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,65 (2H, m), 7,19 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,12 (2H, m), 12,89 (1H, s); Espectro de Masa: $M+H^+$ 474.

EJEMPLO 37

Preparación de 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carboxamida



37A. GC17. 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo

447

Se suspendieron 4-(3-bromofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo (300 mg, 0,783 mmol (preparado por un método similar a aquel descrito para 4-(3-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo en Preparación G1 precedente), 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (212 mg, 1,018 mmol) y ortofosfato de tri-potasio (600 mg, 2,82 mmol) en una mezcla de MeOH / EtOH / tolueno / agua (1:1:1:1, 8 ml) y se burbujeó con nitrógeno por 5 minutos. Se agregó bis(tri-t-butilfosfina)-paladio(0) (24 mg, 0,047 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml) luego la capa orgánica se secó sobre MgSO4 y los solventes se evaporaron. El producto crudo se pre-adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de 0 - 5% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó para dar 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo (123 mg, 41 %) como un sólido blanco; Espectro RMN: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,09 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,61 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 13,00 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 385.

37B. 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carboxamida

Se agregó 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo (117 mg, 0,304 mmol) a dioxano (15 ml) y se calentó a 80 °C. Se agregó agua (5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2M (900 µl) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 horas. Se agregó más hidróxido de sodio acuoso 2M (3ml) y la mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante a otras 72 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron. Los residuos se suspendieron en agua (10 ml), Se agregó hidróxido de sodio acuoso 2M (10 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se acidificó a pH 6 con HCl acuoso 2M y el precipitado blanco restante se recolectó por filtración y se secó para dar el producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-carboxamida (45 mg, 37 %) como un sólido blanco; Espectro RMN: 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,81 (2H, m), 2,55 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,79 (3H, s), 5,00 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,16 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,34 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,12 (1H, s), 12,91 (1H, s); Espectro de Masa: $M+H^+$ 403.

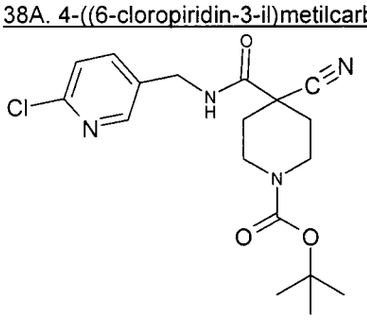
EJEMPLO 38

4-(aminometil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-

448

carboxamida

38A. 4-((6-cloropiridin-3-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

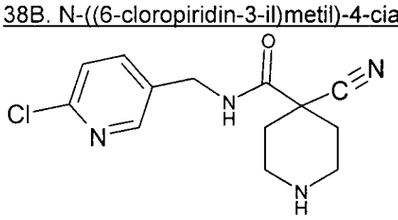


Se agregó HATU (1,255 g, 3,30 mmol) en una porción a ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-carboxílico (0,763 g, 3 mmol), (6-cloropiridin-3-il)metanamina (0,428 g, 3,00 mmol) y DIPEA (1,572 mL, 9,00 mmol) en DMA (20 mL) a 25°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió nuevamente en DCM (150 mL), y se lavó secuencialmente con ácido cítrico (50 mL), agua (50 mL), y $NaHCO_3$ saturado (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo de tal modo obtenido se concentró, luego se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc 0 a 100% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron para dar 4-((6-cloropiridin-3-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,451 g, 39,7 %) como un goma incolora la cual solidificó al secar bajo alto vacío. Además, la amina desprotegida, N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-cianopiperidin-4-carboxamida (0,240 g, 28,7 %), también se recuperó.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,41 (9H, s), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,05 (2H, d), 2,90 - 3,00 (2H, m), 3,98 (2H, d), 4,34 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,72 - 7,74 (1H, m), 8,32 (1H, d), 8,94 (1H, t).

MS m/e MH^+ 277.

38B. N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-cianopiperidin-4-carboxamida



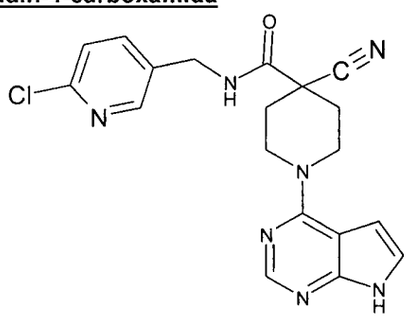
El compuesto del título se aisló de la preparación del derivado Boc del Ejemplo 38A. La desprotección del derivado Boc también se puede efectuar mediante reacción con ácido clorhídrico.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,76 - 1,83 (2H, m), 1,93 (2H, d), 2,61 - 2,74 (2H,

m), 2,91 - 2,98 (2H, m), 4,34 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,31 (1H, d), 8,87 (1H, t).

MS m/e MH^+ 279.

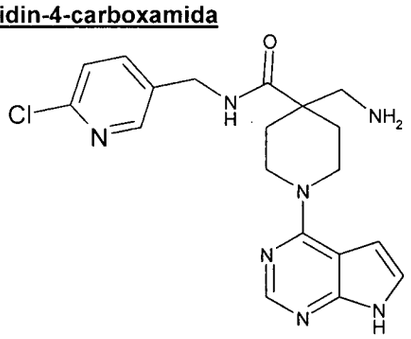
38C. N-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-4-ciano-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó N-etildiisopropilamina (0,384 mL, 2,15 mmol) a N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-cianopiperidin-4-carboxamida (240 mg, 0,86 mmol) y 6-cloro-7-desazapurina (132 mg, 0,86 mmol) en DMA (20 mL) a 25°C. La solución resultante se agitó a 90 °C durante 3 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, para dar N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-ciano-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (66,0 %). El producto se usó crudo en el paso siguiente sin purificación adicional.

MS m/e MH^+ 396.

38D. 4-(aminometil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregaron N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-ciano-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (340 mg, 0,86 mmol), níquel de Raney (200 mg, 2,33 mmol) y 2,0 N hidróxido de sodio (3 mL, 6,00 mmol) a etanol (30 mL). Se agregó amoníaco 7N /etanol (10 mL). Esto se colocó bajo un globo de hidrógeno y se agitó por 4 horas. La mezcla de reacción

400

se filtró a través de celite y el solvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución amoníaco 0 a 10%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (64,0 mg, 18,61 %) como un goma incolora.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,45 - 1,52 (2H, m), 2,06 - 2,10 (2H, m), 2,68 (2H, s), 3,41 (2H, t), 4,23 - 4,29 (2H, m), 4,35 (2H, d), 6,55 (1H, d), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 8,12 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,60 (1H, t), 11,62 (1H, s).

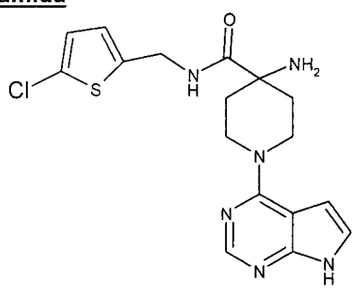
MS m/e MH^+ 400.

EJEMPLOS 39 A 45

Usando el procedimiento de acoplamiento de HATU amida descrito en el Método L precedente y los procedimientos descritos en Ejemplo 38, pero con la heteroarilmetilamina apropiada en lugar de (6-cloropiridin-3-il)metanamina, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 39 a 45.

EJEMPLO 39

4-Amino-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida

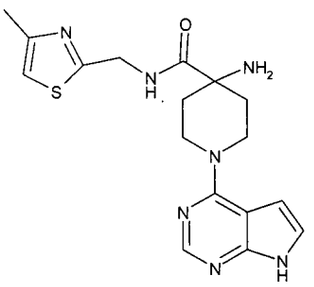


1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,43 (2H, d), 1,93 - 2,00 (2H, m), 2,10 (2H, s), 3,51 - 3,58 (2H, m), 4,35 - 4,41 (4H, m), 6,58 - 6,59 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,15 - 7,17 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,66 (1H, s), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 391.

EJEMPLO 40

4-Amino-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida

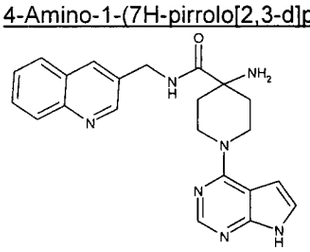


1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48 (2H, d), 1,96 - 2,03 (2H, m), 2,32 (3H, d), 3,55 - 3,62 (2H, m), 4,38 - 4,41 (2H, m), 4,50 (2H, s), 6,58 - 6,60 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,15 - 7,17 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,86 (1H, s), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 372.

EJEMPLO 41

4-Amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(quinolin-3-ilmetil)piperidin-4-carboxamida

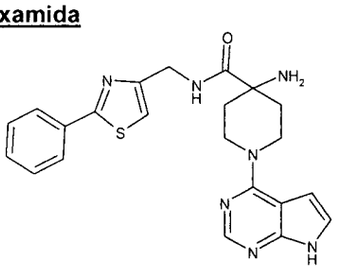


1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (2H, d), 1,97 - 2,04 (2H, m), 2,18 (2H, s), 3,53 - 3,60 (2H, m), 4,40 - 4,43 (2H, m), 4,50 (2H, d), 6,58 - 6,59 (1H, m), 7,15 - 7,16 (1H, m), 7,58 - 7,62 (1H, m), 7,70 - 7,75 (1H, m), 7,94 - 7,96 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,72 (1H, s), 8,84 (1H, d), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 402.

EJEMPLO 42

4-Amino-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



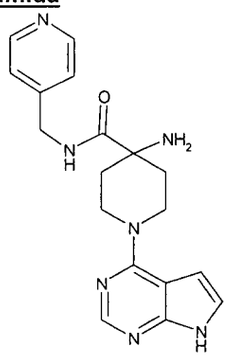
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (2H, d), 1,98 - 2,06 (2H, m), 2,21 (2H, s), 3,54 - 3,61 (2H, m), 4,40 (1H, d), 4,44 (3H, d), 6,58 - 6,60 (1H, m), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,39 (1H, s),

7,48 - 7,52 (3H, m), 7,92 - 7,93 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,62 (1H, s), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 434.

EJEMPLO 43

4-Amino-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida

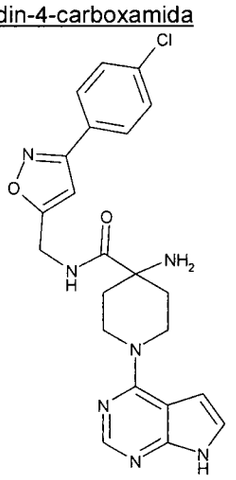


1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (2H, d), 1,96 - 2,03 (2H, m), 2,19 (2H, s), 3,53 - 3,60 (2H, m), 4,31 (2H, d), 4,40 - 4,43 (2H, m), 6,58 - 6,60 (1H, m), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,22 - 7,24 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,47 - 8,49 (2H, m), 8,62 - 8,68 (1H, m)11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 352.

EJEMPLO 44

4-amino-N-[[3-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida

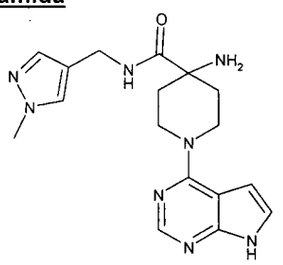


1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (2H, d), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,18 (2H, s), 3,54 - 3,61 (2H, m), 4,39 - 4,42 (2H, m), 4,47 (2H, s), 6,58 - 6,60 (1H, m), 6,83 (1H, s), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,57 - 7,59 (2H, m), 7,87 - 7,90 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 452.

EJEMPLO 45

4-amino-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida

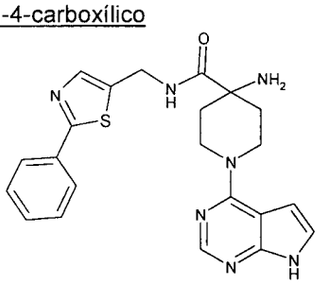


1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (2H, d), 1,93 - 2,00 (2H, m), 2,09 (2H, s), 3,49 - 3,56 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,09 (2H, d), 4,38 - 4,42 (2H, m), 6,57 - 6,58 (1H, m), 7,15 - 7,16 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,52 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,24 (1H, s), 11,62 (1H, s).

MS m/e MH^+ 355,51.

EJEMPLO 46

(2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

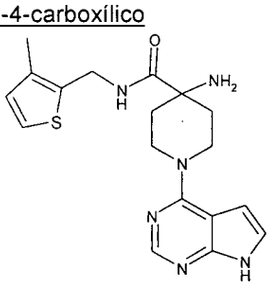


Se disolvió ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico (200 mg, 0,55 mmol) en DMA (10 mL) y a la solución resultante se agregaron HATU (228 mg, 0,60 mmol), *C*-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina (114 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (0,30 mL, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de evaporarse a sequedad. La goma resultante se disolvió nuevamente en acetonitrilo (5 mL) y se trató con 6,0 N HCl en propan-2-ol (5 mL) y se calentó a 60oC durante 2 horas. La reacción se detuvo con NaOH 2,0 N (30 mL), se extrajo con DCM (3 x 30 mL), se secó (MgSO4) y el solvente se eliminó al vacío para dar un semisólido. El sólido se trituró con acetonitrilo caliente para dar (2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico (28 mg, 12%) como un sólido blanco opaco que se filtró y se secó. LC-MS *m/z* 432/434. 1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,54 - 1,51 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 2,55-2,85 (vbrs, 2H), 3,61 -

3,55 (m, 2H), 4,45 - 4,41 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 4H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

EJEMPLO 47

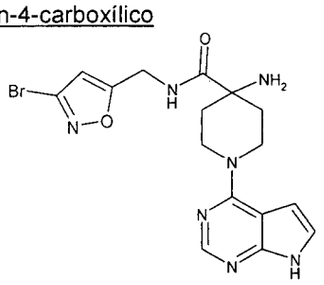
(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico



Siguiendo el método descrito en Ejemplo 46, pero usando *C*-(3-metil-tiofen-2-il)-metilamina en lugar de *C*-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina, dio el compuesto del título (3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico (65 mg, 32%). LC-MS *m/z* 369/371. 1H RMN (400,132 MHz, CDCl3) δ 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,66 (brs, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,41 - 2,35 (m, 2H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 4,61 - 4,46 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

EJEMPLO 48

(3-bromo-isoxazol-5-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

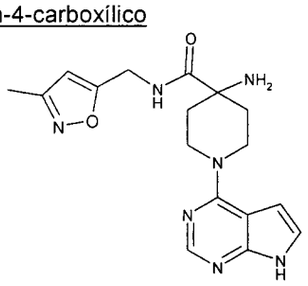


Siguiendo el método descrito en Ejemplo 46, pero usando *C*-(3-bromo-isoxazol-5-il)-metilamina en lugar de *C*-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina, dio el compuesto del título (3-bromo-isoxazol-5-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico (60 mg, 26%). LC-MS *m/z* 419/421. 1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,49 - 1,46 (m, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 2,21 (brs, 2H), 3,59 - 3,53 (t, 2H), 4,43 - 4,37 (m, 4H), 6,59 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,70 (vbrs, 1H), 11,62 (s, 1H).

EJEMPLO 49

(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-

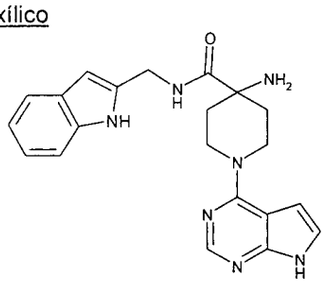
piperidin-4-carboxílico



Siguiendo el método descrito en Ejemplo 46, pero usando *C*-(3-metil-isoxazol-5-il)-metilamina en lugar de *C*-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina, dio el compuesto del título (155 mg, 44%). LC-MS *m/z* 354/356. 1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,48 - 1,44 (m, 2H), 1,96 (ddd, 2H), 2,15 (brs, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 4,41 - 4,35 (m, 4H), 6,12 (s, 1H), 6,59 - 6,58 (m, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

EJEMPLO 50

(1*H*-indol-2-ilmetil)-amida de ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

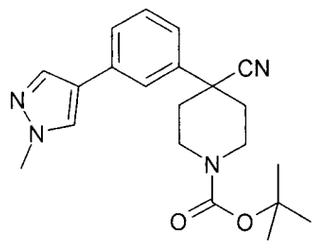


Siguiendo el método descrito en Ejemplo 46, pero usando *C*-(1*H*-indol-2-il)-metilamina en lugar de *C*-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina, dio el compuesto del título (56 mg, 14%). LC-MS *m/z* 388/390. 1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,43 - 1,40 (m, 2H), 2,02 (ddd, 2H), 2,17 (brs, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 4,44 - 4,41 (m, 4H), 6,58 - 6,58 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 10,89 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

EJEMPLO 51

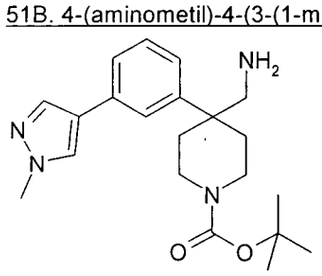
(4-(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina

51A. 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



Se disolvieron 4-(3-bromofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1,000 g, 2,74 mmol), 1,1' bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) (0,099 g, 0,14 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol (0,854 g, 4,11 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (2,325 g, 10,95 mmol) en Dioxano (40 mL) y se calentó a 75 °C durante la noche. La reacción se evaporó a sequedad, se neutralizó con agua (50 mL), se extrajo con dietiléter (3 x 75 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar un sólido negro. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH entre 0 y 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,750 g, 74,8 %) como un sólido blanco; m/z (ESI+) (M+H)+ = 367; HPLC tR = 2,34 min; 1H RMN (400,132 MHz, CDCl3) δ 1,51 (9H, s), 2,04 - 1,98 (2H, m), 2,15 - 2,12 (2H, m), 3,31 - 3,17 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,44 - 4,24 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,42 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,80 (1H, s).

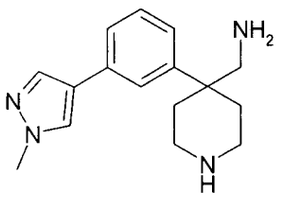
51B. 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



El producto del Ejemplo 51A se sometió a hidrogenación sobre un catalizador de óxido de platino y la mezcla de reacción resultante se filtró y el solvente se evaporó a sequedad para dar una goma anaranjada. La mezcla de reacción luego se detuvo con NaOH 2M (15 mL), se extrajo con dietiléter (3 x 100 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar una goma amarilla. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH al 0 a 10% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,640 g, 84 %) como una goma amarilla; m/z (ESI+) (M+H)+ = 371; HPLC tR = 1,84 min; 1H RMN (400,132 MHz, CDCl3) δ 1,02 (2H, s), 1,44 (9H, s), 1,76 - 1,69

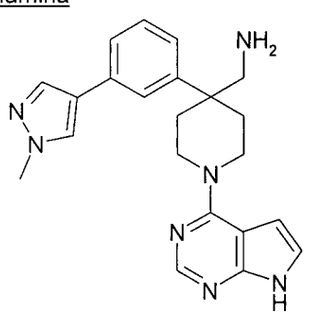
(2H, m), 2,21 - 2,18 (2H, m), 4,01 (2H, s), 3,14 - 3,07 (2H, m), 3,73 (2H, d), 3,94 (3H, s), 7,17 - 7,15 (1H, m), 7,38 - 7,34 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,73 (1H, s).

51C. Diclorhidrato de (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina



Se disolvió 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,640 g, 1,73 mmol) en acetonitrilo (15 mL). Se agregó ácido clorhídrico (10 mL, 60,00 mmol) a la solución resultante y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MeCN (20 mL) y se secó con aire para dar diclorhidrato de (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (0,490 g, 83 %) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional; m/z (ESI+) (M+H)+ = 271; HPLC tR = 2,50 min.

51D. (4-(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina

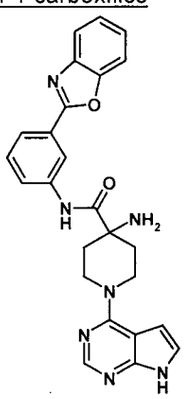


Se disolvieron diclorhidrato de (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (0,200 g, 0,58 mmol), 6-cloro-7-desazapurina (0,098 g, 0,64 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,403 mL, 2,33 mmol) en DMF (25 mL) y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH para dar una espuma amarilla. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de AcOH) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,042 g, 18,61 %) como una espuma

blanca; m/z (ESI+) (M+H)+ = 388; HPLC tR = 1,53 min; 1H RMN (400,132 MHz, CDCl3) δ 2,00 - 1,93 (2H, m), 2,43 - 2,39 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,66 - 3,60 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,39 - 4,35 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,28 - 7,26 (1H, m), 7,43 - 7,36 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,33 (1H, s).

EJEMPLO 52

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

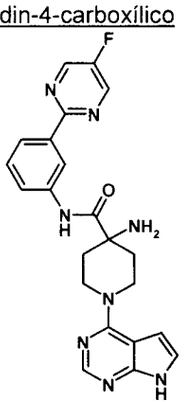


El Intermediario 2B y 6-cloro-7-desaza purina se acoplaron como se describe en Ejemplo 2E. La purificación se llevó a cabo usando una columna Biotage sobre sílice eluyendo con 0-15% MeOH/ DCM.

1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8,61 (1H, t), 8,18 (1H, s), 8,04-8,00 (1H, m), 7,87-7,83 (1H, m), 7,78-7,74 (1H, m), 7,74-7,69 (1H, m), 7,57 (1H, t), 7,47-7,41 (2H, m), 7,16 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,64-4,56 (2H, m), 3,73 (2H, t), 2,39-2,32 (2H, m), 1,73 (2H, d). M/z : 454

EJEMPLO 53

[3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

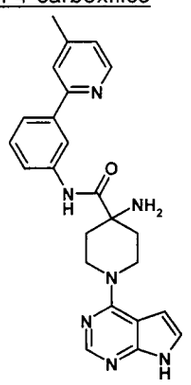


El producto de preparación Q se hizo reaccionar de acuerdo con los Ejemplos 2A, 2B y 2E pero reemplazando 6-cloro-7,9-dihidro-purin-8-ona con 6-cloro-7-desaza purina.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 11,68 (1H, s), 8,98 (2H, s), 8,70 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,17 (1H, t), 6,62 (1H, s), 4,45 (2H, d), 3,60 (2H, t), 2,03-2,12 (2H, m), 1,57 (2H, d). M/z : 433

EJEMPLO 54

[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico



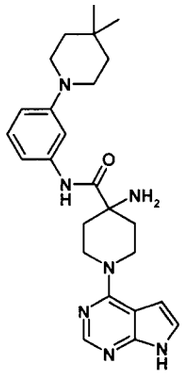
El Intermediario 3A y 6-cloro-7-desaza purina se acoplaron como se describe en Ejemplo 2E. Se requirió la purificación usando columna Biotage sobre sílice eluyendo con 0-8% MeOH/ DCM

1H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8,50-8,42 (1H, m), 8,21-8,14 (2H, m), 7,76-7,64 (3H, m), 7,47 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,16 (1H, d), 6,67 (1H, d), 4,66-4,54 (2H, m), 3,77-3,63 (2H, m), 2,51-2,42 (3H, m), 2,42-2,28 (2H, m), 1,72 (2H, d). M/z : 428

EJEMPLO 55

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

460

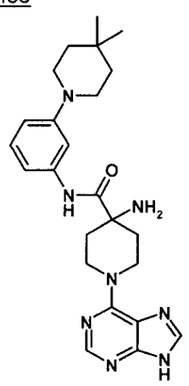


El producto de preparación R se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 2E pero reemplazando 6-cloro-7,9-dihidro-purin-8-ona con 6-cloro-7-desaza purina.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 11,67 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,14-7,00 (2H, m), 6,62 (2H, d), 4,47 (2H, d), 4,09 (1H, q), 3,56 (2H, t), 3,18 (2H, d), 3,12 (4H, t), 2,17-1,96 (2H, m), 1,53 (2H, d), 1,42 (4H, t), 0,95 (6H, s). M/z : 448

EJEMPLO 56

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-carboxílico



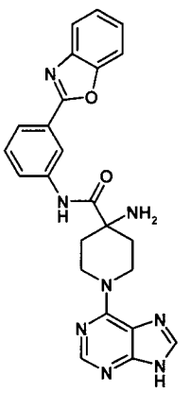
El producto de preparación R se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 2E pero reemplazando 6-cloro-7,9-dihidro-purin-8-ona con 6-cloropurina.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8,21 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,15-7,01 (2H, m), 6,64 (1H, d), 5,30-4,97 (2H, br s), 4,09 (1H, q), 3,60 (2H, br s), 3,18 (2H, d), 3,12 (4H, t), 2,10-1,95 (2H, m), 1,53 (2H, d), 1,42 (4H, t), 0,95 (6H, s). M/z : 449

EJEMPLO 57

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida de ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-carboxílico

461

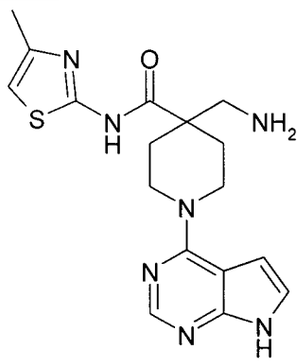


El Intermediario 2B y 6-cloropurina se acoplaron como se describe en Ejemplo 2E. La purificación se llevó a cabo usando una columna Biotage sobre sílice eluyendo con DMAW90.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 13,06-12,97 (1H, m), 8,71 (1H, t), 8,23 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,95-7,84 (2H, m), 7,84-7,76 (2H, m), 7,56 (1H, t), 7,49-7,39 (2H, m), 3,68 (2H, s), 2,14-2,01 (2H, m), 1,91 (2H, s), 1,61 (2H, d). M/z : 455

EJEMPLO 58

4-(Aminometil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó HATU (111 mg, 0,29 mmol) en una porción a ácido 4-((ter-butoxicarbonil-amino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico (100 mg, 0,27 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (30,4 mg, 0,27 mmol) y di-isopropiletilamina (140 µl, 0,80 mmol) en DMA (666 µl) a 25ºC bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 mL) y salmuera saturada (75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. Esto luego se disolvió en DCM (666 µl) y se agregó ácido trifluoroacético (152 mg, 1,33 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

462

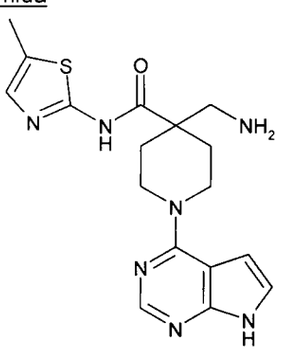
durante 6 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 0,1% TFA) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad y la goma obtenida se disolvió en diclorometano (5 ml) y se basificó con carbonato de sodio (5 ml). La fase orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-(aminometil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (7,00 mg, 7,0 %) como una goma.

1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,54 - 1,59 (2H, m), 2,11 - 2,17 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,17 (2H, d), 3,64 - 3,69 (2H, m), 4,15 - 4,19 (2H, m), 6,58 - 6,59 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,17 (1H, t), 8,13 (1H, s), 11,69 (1H, s)

MS m/e MH^+ 372

EJEMPLO 59

4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó HATU (334 mg, 0,88 mmol) en una porción a ácido 4-((ter-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico (300mg, 0,80 mmol) y DIPEA (0,419 ml, 2,40 mmol) en DMA (5ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 5-metiltiazol-2-amina (91 mg, 0,80 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar (4-(5-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de ter-butilo. Este material luego se disolvió en DCM (5,00 ml) y se agregó

463

ácido trifluoroacético (0,616 ml, 7,99 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó a partir de la columna usando NH3 7M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contiene 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (117 mg, 39,4 %) como un sólido blanco.

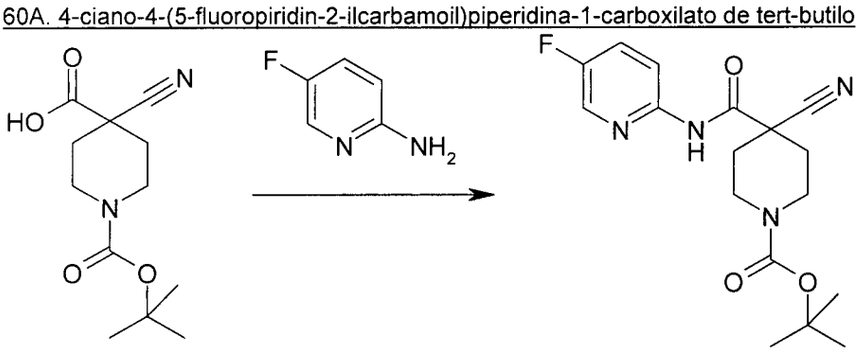
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,53 - 1,60 (2H, m), 2,08 - 2,14 (2H, m), 2,33 (3H, d), 2,87 (2H, s), 3,65 - 3,71 (2H, m), 4,12 - 4,18 (2H, m), 5,95 (2H, s), 6,58 - 6,59 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,16 - 7,18 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 372

EJEMPLO 60

4-(aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

60A. 4-ciano-4-(5-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se agregó HATU (1121 mg, 2,95 mmol) en una porción a ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (Ejemplo 26A) (500mg, 1,97 mmol) y DIPEA (1,030 ml, 5,90 mmol) en DMA (5ml) a 20°C bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 10 minutos y luego se agregó 2-Amino-5-fluoropiridina (265 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas, luego a 20°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 10 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a

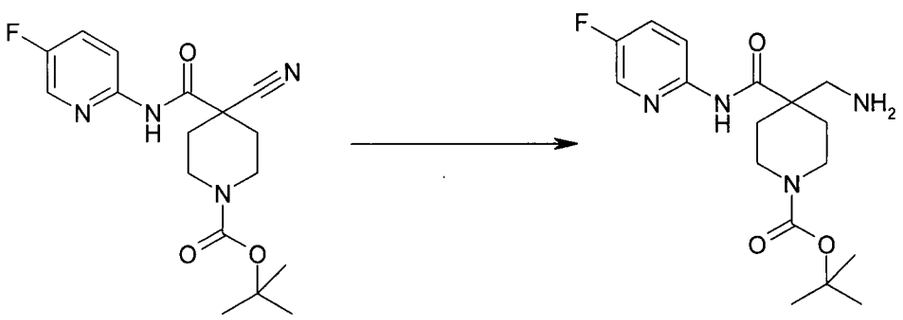
464

sequedad para y se trituraron con dietil éter para dar 4-ciano-4-(5-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (611 mg, 89 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,42 (9H, s), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,21 - 2,24 (2H, m), 2,97 (2H, s), 4,01 - 4,05 (2H, m), 7,78 - 7,83 (1H, m), 8,00 - 8,03 (1H, m), 8,41 (1H, d), 10,98 (1H, s)

MS m/e M-H 347

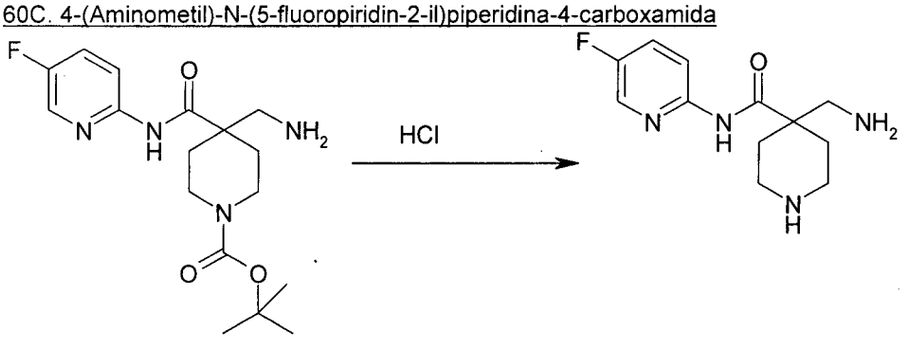
60B. 4-(aminometil)-4-(5-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo



Se agitaron óxido de platino(iv) (39,8 mg, 0,18 mmol) y 4-ciano-4-(5-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (611mg, 1,75 mmol) en ácido acético (10ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm y 25ºC durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(5-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (600 mg, 97 %) como una goma incolora.

MS m/e MH^+ 353

60C. 4-(Aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



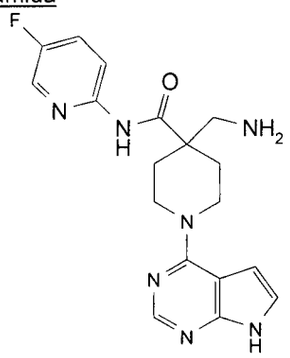
Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2,128 ml, 8,51 mmol) a 4-(aminometil)-4-(5-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (600mg, 1,70 mmol) en

465

dioxano (5ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20ºC durante 3 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (330 mg, 77 %) como una goma incolora.

MS m/e M-H 251

60D. 4-(Aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó N-Etildiisopropilamina (0,684 ml, 3,92 mmol) a 4-(aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (330mg, 1,31 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (241 mg, 1,57 mmol) en DMA (5ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 60ºC durante 18 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad. El producto impuro se disolvió en DMF (2ml) y precipitó un sólido que se recolectó por filtración, se lavó con metanol y se secó en horno al vacío a 40ºC durante toda la noche para dar 4-(aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (65,0 mg, 13,4 %) como un sólido blanco.

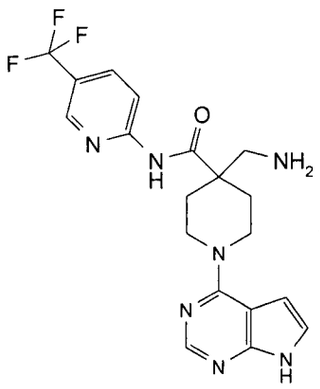
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,51 - 1,58 (2H, m), 2,08 - 2,12 (2H, m), 2,87 (2H, s), 3,78 - 3,80 (2H, m), 4,09 - 4,11 (2H, m), 6,58 - 6,59 (1H, m), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,70 - 7,75 (1H, m), 8,12 - 8,15 (2H, m), 8,29 (1H, d), 11,67 (1H, s)

MS m/e MH^+ 370

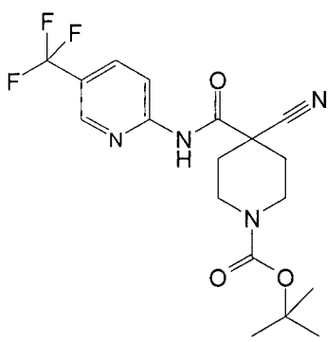
EJEMPLO 61

4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

466



61A. 4-ciano-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo



Se agregó HATU (1121 mg, 2,95 mmol) en una porción a ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (Ejemplo 26A) (500mg, 1,97 mmol) y DIPEA (1,030 ml, 5,90 mmol) en DMA (5ml) a 20°C bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 10 minutos. Luego, se agregó 2-amino-5-(trifluorometil)piridina (383 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas, luego a 20°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 20 a 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y se trituraron con dietil éter para dar 4-ciano-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (554 mg, 70,7 %) como un sólido blanco.

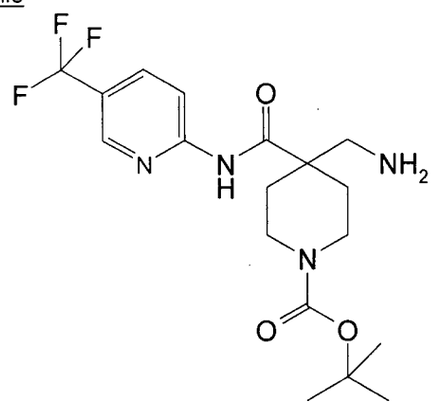
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,42 (9H, s), 2,00 - 2,07 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,97 (2H, s), 4,04 (2H, d), 8,19 - 8,27 (2H, m), 8,80 (1H, t), 11,38 (1H, s)

MS m/e M-H 397

61B. 4-(aminometil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de

467

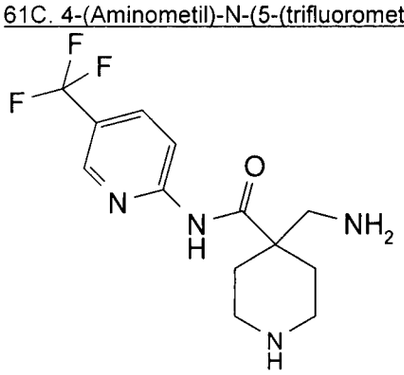
tert-Butilo



Se agitaron óxido de platino(iv) (31,6 mg, 0,14 mmol) y 4-ciano-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (554mg, 1,39 mmol) en ácido acético (20ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm y 25°C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (450 mg, 80 %) como una goma incolora.

MS m/e M-H 401

61C. 4-(Aminometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



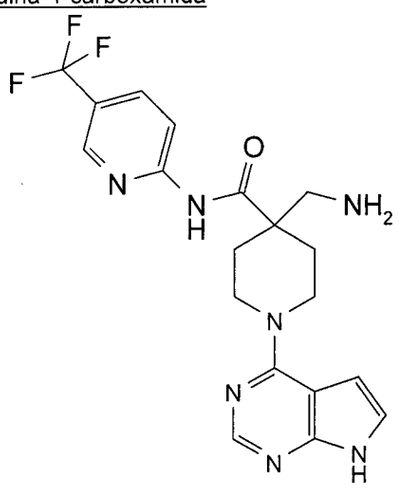
Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1,367 ml, 5,47 mmol) a 4-(aminometil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (440mg, 1,09 mmol) en dioxano (5ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 3 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las

468

fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (359 mg, 109 %) como una goma incolora.

MS m/e MH^+ 303

61D. 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó N-etildiisopropilamina (0,621 ml, 3,56 mmol) a 4-(aminometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (359mg, 1,19 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (219 mg, 1,43 mmol) en DMA (5ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 60ºC durante 18 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XTerra C18, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 0,1% de TFA) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se agitaron con MP-carbonato luego se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, de trituraron con metanol, se filtró y se lavó con dietil éter para dar 4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (109 mg, 21,9 %) como un sólido blanco.

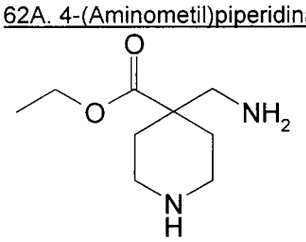
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,54 - 1,60 (2H, m), 2,08 - 2,14 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,76 - 3,83 (2H, m), 4,08 - 4,14 (2H, m), 6,59 (1H, d), 7,17 - 7,18 (1H, m), 8,13 - 8,18 (2H, m), 8,28 (1H, d), 8,67 - 8,68 (1H, m), 11,68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 420

EJEMPLO 62

4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

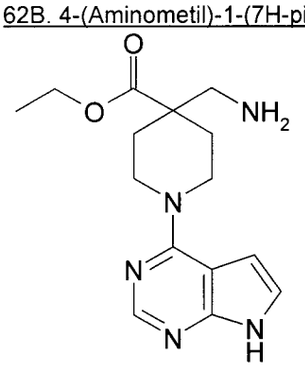
62A. 4-(Aminometil)piperidina-4-carboxilato de etilo



Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (33,2 ml, 132,7 mmol) a 4-etil 4-(aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo (Ejemplo 21C) (7,6 g, 26,5 mmol) en dioxano (35ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 3 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)piperidina-4-carboxilato de etilo (3,34 g, 67,6 %) como un líquido amarillo.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,23 - 1,30 (3H, m), 1,26 - 1,37 (2H, m), 2,12 (2H, d), 2,65 - 2,72 (2H, m), 2,77 (2H, s), 2,94 - 2,99 (2H, m), 4,21 (2H, q).

62B. 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo



Se agregó N-etildiisopropilamina (3,70 ml, 21,26 mmol) a 4-(aminometil)piperidina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 62A) (3,3g, 17,7 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,72 g, 17,72 mmol) en DMA (35ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 60°C durante 18 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-

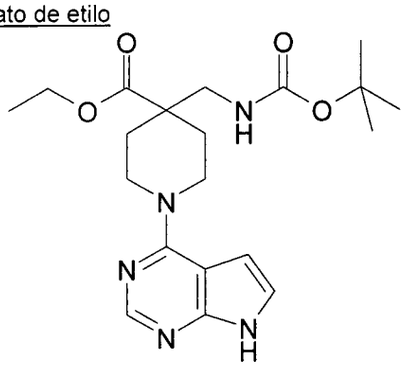
470

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (5,08 g, 95 %) como un sólido beige.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (3H, t), 1,44 - 1,51 (2H, m), 2,04 - 2,07 (2H, m), 2,67 (2H, d), 3,23 - 3,30 (2H, m), 4,15 (2H, q), 4,39 - 4,44 (2H, m), 6,59 (1H, t), 7,16 - 7,17 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,67 (1H, s)

MS m/e MH^+ 304.

62C. 4-((tert-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

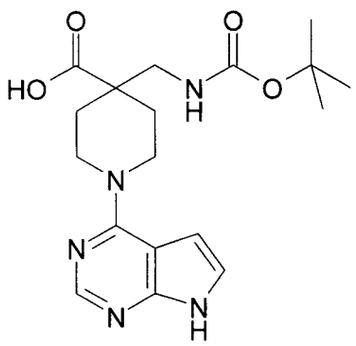


Se agregó dicarbonato de Di-tert-butil (470 mg, 2,15 mmol) a 4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 62B) (653mg, 2,15 mmol) y trietilamina (0,300 ml, 2,15 mmol) en DCM (10ml). La suspensión que se obtuvo como resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 20 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((tert-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (468 mg, 53,9 %) como un aceite incoloro que solidificó al quedar en reposo.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,22 (3H, t), 1,36 - 1,38 (9H, m), 1,42 - 1,49 (2H, m), 2,05 (2H, d), 3,13 (2H, d), 3,20 (2H, t), 4,09 - 4,14 (2H, m), 4,45 (2H, d), 6,58 (1H, d), 6,94 (1H, t), 7,16 (1H, d), 8,13 (1H, d), 11,65 (1H, s).

MS m/e MH^+ 404.

62D ácido 4-((tert-Butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico

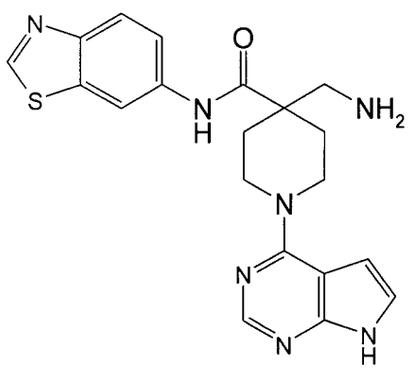


Se agregó hidróxido de litio como monohidrato (0,556 g, 13,26 mmol) a 4-((tert-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 62C) (1,07g, 2,65 mmol) en agua (6,25 ml), THF (25 ml) y etanol (25,00 ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml).La fase acuosa se ajustó a pH 5 con solución de ácido cítrico 1M luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada (25 ml) luego se secaron sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar producto deseado ácido 4-((tert-Butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (0,628 g, 63,1 %) como una espuma blanca.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,36 (9H, s), 1,44 - 1,51 (2H, m), 1,99 - 2,04 (2H, m), 3,14 (2H, d), 3,25 (2H, s), 4,43 - 4,46 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,84 (1H, t), 7,21 (1H, s), 8,16 (1H, s), 11,82 (1H, s)

MS m/e MH^+ 376.

62E. 4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó HATU (223 mg, 0,59 mmol) en una porción a ácido 4-((tert-Butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (200 mg,

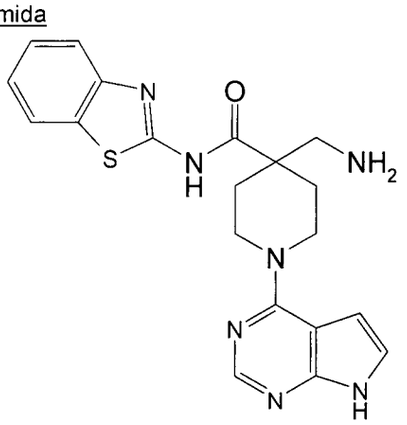
0,53 mmol) y DIPEA (0,279 ml, 1,60 mmol) en DMA (5ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó benzo[d]tiazol-6-amina (80 mg, 0,53 mmol) y la solución que se obtuvo como resultado se agitó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), y se lavó en forma consecutiva con NaOH 2M (20 ml), agua (20 ml), y salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar en bruto (4-(benzo[d]tiazol-6-ilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo. El producto en bruto se disolvió en DCM (5,00 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,410 ml, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XTerra C18, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (61,0 mg, 28,1 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,55 - 1,62 (2H, m), 2,20 (2H, s), 2,87 (2H, s), 3,64 - 3,70 (2H, m), 4,22 - 4,26 (2H, m), 6,59 - 6,60 (1H, m), 7,16 - 7,17 (1H, m), 7,61 - 7,64 (1H, m), 8,01 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,54 (1H, d), 9,25 (1H, s), 11,63 (1H, s)

MS m/e MH^+ 408

EJEMPLO 63

4-(Aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó HATU (223 mg, 0,59 mmol) en una porción a ácido 4-((tert-butoxicarbonil-

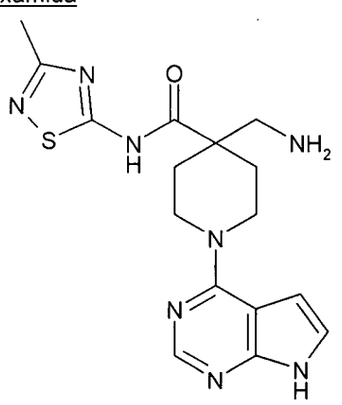
amino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 62D) (200mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,279 ml, 1,60 mmol) en DMA (5ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó benzo[d]tiazol-2-amina (80 mg, 0,53 mmol) y la solución que se obtuvo como resultado se agitó a 50°C durante 24 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar (4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo. Luego, este material se disolvió en DCM (5,00 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,410 ml, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 4-(Aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (54,0 mg, 24,8 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,56 - 1,63 (2H, m), 2,14 - 2,19 (2H, m), 2,95 (2H, s), 3,73 - 3,78 (2H, m), 4,13 - 4,17 (2H, m), 6,59 - 6,61 (1H, m), 7,17 - 7,18 (1H, m), 7,22 - 7,26 (1H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,89 - 7,92 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 408

EJEMPLO 64

4-(Aminometil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



474

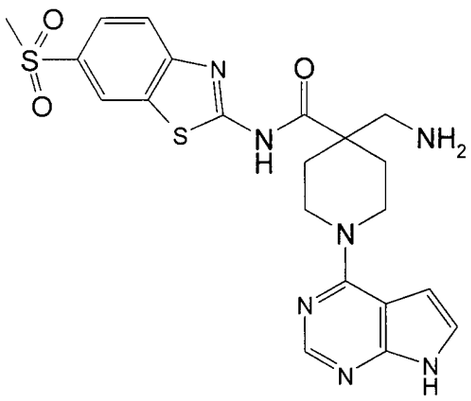
Se agregó HATU (223 mg, 0,59 mmol) en una porción a ácido 4-((tert-butoxicarbonilamino)-metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 62D) (200 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,279 ml, 1,60 mmol) en DMA (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol (61,3 mg, 0,53 mmol) y la solución que se obtuvo como resultado se agitó a 50ºC durante 24 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar (4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo. Luego, este se disolvió en DCM (4,00 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,410 ml, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Phenomenex Gemini C18 110A (axia), sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, de trituraron con dietil éter para dar 4-(Aminometil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (20,0 mg, 10,1 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,54 - 1,61 (2H, m), 2,14 - 2,18 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,97 (2H, s), 3,69 - 3,74 (2H, m), 4,13 - 4,17 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,17 (1H, s), 8,13 (1H, s), 11,64 (1H, s)

MS m/e MH^+ 373

EJEMPLO 65

4-(Aminometil)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó HATU (223 mg, 0,59 mmol) en una porción a ácido 4-((tert-butoxicarbonil-amino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 62D) (200 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,279 ml, 1,60 mmol) en DMA (5ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-amina (122 mg, 0,53 mmol) y la solución que se obtuvo como resultado se agitó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (20 ml), y salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar (4-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo en bruto. El producto en bruto se disolvió en DCM (5,00 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,410 ml, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Phenomenex Gemini C18 110A (axia), sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(Aminometil)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (48,0 mg, 18,6 %) como un sólido blanco.

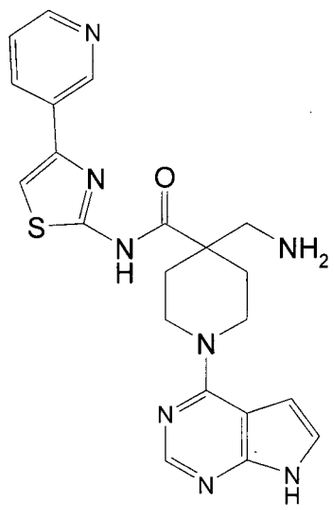
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,58 - 1,62 (3H, m), 2,17 - 2,21 (2H, m), 2,45 (1H, s), 3,03 (2H, s), 3,20 (3H, s), 3,80 - 3,85 (2H, m), 4,11 - 4,15 (2H, m), 6,60 (1H, d), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,77 - 7,80 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,34 (1H, d), 11,64 (1H, s)

476

MS m/e MH^+ 486

EJEMPLO 66

4-(aminometil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó HATU (223 mg, 0,59 mmol) en una porción a ácido 4-((tert-Butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 62D) (200 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,279 ml, 1,60 mmol) en DMA (5ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 4-(Piridin-3-il)tiazol-2-amina (94 mg, 0,53 mmol) y la solución que se obtuvo como resultado se agitó a 50ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), y se lavó en forma consecutiva con NaOH 2M (20 ml), agua (20 ml), y salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar (4-(2-etilfenilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo en bruto. El producto en bruto se disolvió en DCM (5,00 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,410 ml, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y se evaporaron las fracciones para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-

carboxamida (6,00 mg, 2,6 %) como un sólido blanco.

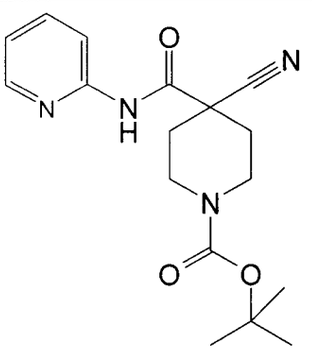
1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,58 - 1,64 (2H, m), 2,17 - 2,21 (2H, m), 2,94 (2H, s), 3,69 - 3,74 (2H, m), 4,15 - 4,22 (2H, m), 6,59 - 6,60 (1H, m), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,43 - 7,47 (1H, m), 7,75 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,22 - 8,25 (1H, m), 8,51 - 8,52 (1H, m), 9,12 (1H, d), 11,65 (1H, s)

MS m/e MH^+ 435

EJEMPLO 67

4-(Aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

67A. 4-ciano-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



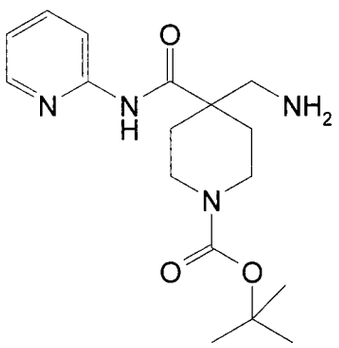
Se agregó HATU (1121 mg, 2,95 mmol) en una porción a ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (Ejemplo 26A) (500mg, 1,97 mmol) y DIPEA (1,030 ml, 5,90 mmol) en DMA (5ml) a 20°C bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 10 minutos luego se agregó 2-aminopiridina (222 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas, luego a 20°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 10 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y se trituraron con dietil éter para dar 4-ciano-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (535 mg, 82 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,42 (9H, s), 1,98 - 2,05 (2H, m), 2,22 - 2,25 (2H, m), 2,97 (2H, s), 4,02 - 4,05 (2H, m), 7,18 - 7,21 (1H, m), 7,82 - 7,86 (1H, m), 7,97 - 8,00 (1H, m), 8,38 - 8,40 (1H, m), 10,85 (1H, s)

MS m/e M-H 329

67B. Preparación de 4-(aminometil)-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo

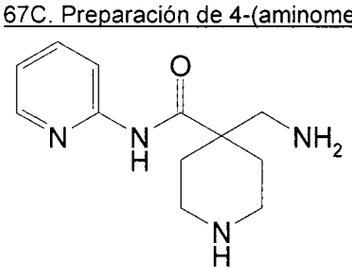
478



Se agitaron óxido de platino(iv) (36,8 mg, 0,16 mmol) y 4-ciano-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (535mg, 1,62 mmol) en ácido acético (20ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm y 25ºC durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo (500 mg, 92 %) como una goma incolora.

MS m/e MH^+ 335

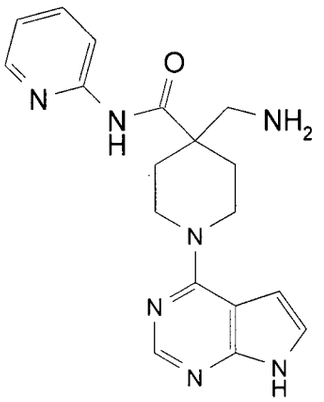
67C. Preparación de 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1,869 ml, 7,48 mmol) a 4-(aminometil)-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo (500mg, 1,50 mmol) en dioxano (5ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20ºC durante 3 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (200 mg, 57,1 %) como una goma incolora.

MS m/e MH^+ 235

67D. Preparación de 4-(Aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó N-Etildiisopropilamina (0,446 ml, 2,56 mmol) a 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (200mg, 0,85 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (157 mg, 1,02 mmol) en DMA (5ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajeron con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron en forma consecutiva con agua (500 ml) y salmuera saturada (200 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Phenomenex Gemini C18 110A (axia), sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 4-(Aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (17,0 mg, 5,7 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,52 - 1,59 (2H, m), 2,10 - 2,14 (2H, m), 2,89 (2H, d), 3,75 - 3,82 (2H, m), 4,09 - 4,14 (2H, m), 6,59 (1H, d), 7,06 - 7,09 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,74 - 7,78 (1H, m), 8,09 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,28 - 8,30 (1H, m), 11,63 (1H, s)

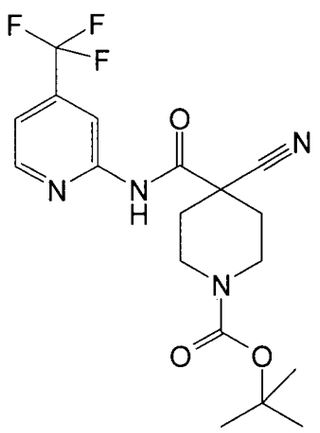
MS m/e MH^+ 352

EJEMPLO 68

4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

68A. 4-ciano-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo

480



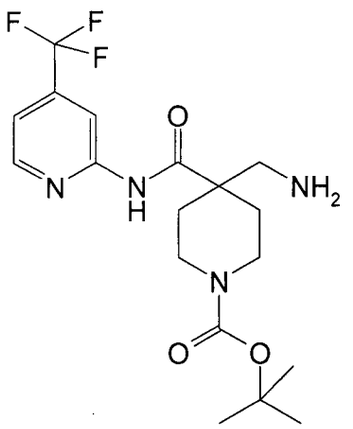
Se agregó HATU (1121 mg, 2,95 mmol) en una porción a ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (Ejemplo 26A) (500mg, 1,97 mmol) y DIPEA (1,030 ml, 5,90 mmol) en DMA (5ml) a 20°C bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 10 minutos, luego se agregó 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (319 mg, 1,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas, luego a 20°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 20 a 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y se trituraron con dietil éter para dar 4-ciano-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (569 mg, 72,6 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,42 (9H, s), 1,99 - 2,08 (2H, m), 2,23 - 2,26 (2H, m), 2,98 (2H, s), 4,02 - 4,06 (2H, m), 7,58 - 7,59 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,68 - 8,69 (1H, m), 11,39 (1H, s)

MS m/e M-H 397

68B. 4-(aminometil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo

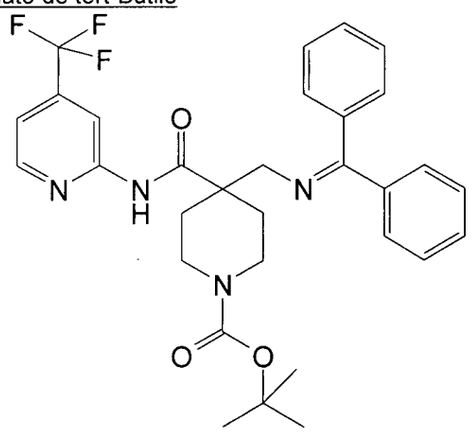
481



Se agitaron óxido de platino(iv) (32,4 mg, 0,14 mmol) y 4-ciano-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (569mg, 1,43 mmol) en ácido acético (20 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm y 25ºC durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (464 mg, 81 %) como una goma incolora.

MS m/e M-H 401

68C. 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo



Se agregaron 4-(aminometil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (464mg, 1,15 mmol), benzofenona imina (0,193 ml, 1,15 mmol) y ácido

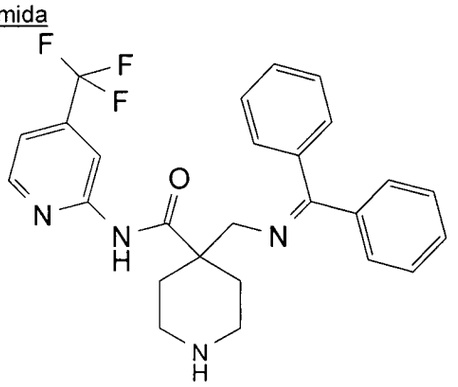
482

p-toluensulfónico (59,6 mg, 0,35 mmol) a DCM (10 ml) y se agitó a 25ºC durante toda la noche. La reacción se detuvo con NaHCO3 saturado (25 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml), La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar una goma amarilla. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, elución con 10-40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (367 mg, 56,2 %) goma incolora.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,43 (9H, s), 2,13 - 2,19 (2H, m), 3,41 - 3,50 (6H, m), 7,15 - 7,17 (2H, m), 7,22 - 7,24 (1H, m), 7,39 - 7,53 (6H, m), 7,79 - 7,82 (2H, m), 8,48 (1H, d), 8,55 (1H, d), 11,54 (1H, s)

MS m/e MH^+ 567

68D. 4-((difenilmetilenamino)metil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1,232 ml, 4,93 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (349mg, 0,62 mmol) en dioxano (5ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (278 mg, 97 %) como un goma amarilla.

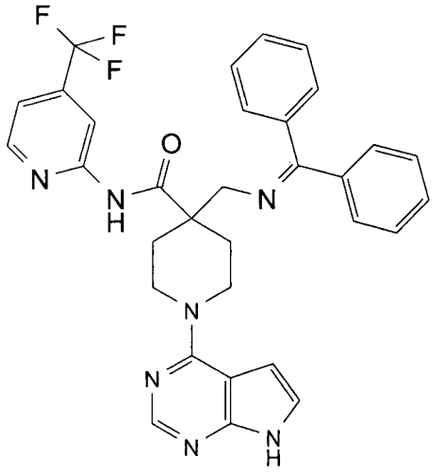
1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 2,12 - 2,18 (2H, m), 2,73 - 2,79 (2H, m), 2,92 - 2,98 (2H, m), 3,52 (2H, s), 7,15 - 7,18 (2H, m), 7,20 - 7,22 (1H, m), 7,37 - 7,52 (7H, m), 7,78 - 7,81 (2H, m), 8,47 (1H, d), 8,57 (1H, s), 11,36 (1H, s)

MS m/e MH^+ 467

68E. 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-

483

(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

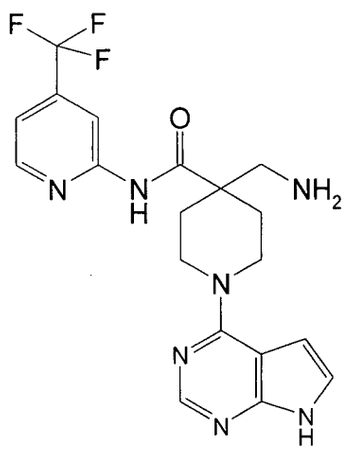


Se agregó N-etildiisopropilamina (0,311 ml, 1,79 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (278mg, 0,60 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (110 mg, 0,72 mmol) en butan-1-ol (3ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (50 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 80 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (247 mg, 71,0 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,58 - 1,64 (2H, m), 2,30 - 2,34 (2H, m), 3,62 - 3,67 (4H, m), 4,08 (2H, m), 6,57 (1H, s), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,19 - 7,21 (2H, m), 7,37 - 7,41 (2H, m), 7,43 - 7,53 (5H, m), 7,55 - 7,57 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,64 (1H, d), 11,09 (1H, s), 11,63 (1H, s)

MS m/e MH^+ 584

68F. 4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (0,846 ml, 3,39 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (247mg, 0,42 mmol) en dioxano (5ml) y agua (1 ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad y se trituraron con dietil éter para dar 4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (118 mg, 66,5 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,55 - 1,61 (2H, m), 2,10 - 2,16 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,76 - 3,83 (2H, m), 4,09 - 4,15 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,44 - 7,45 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,58 (1H, d), 11,64 (1H, s);

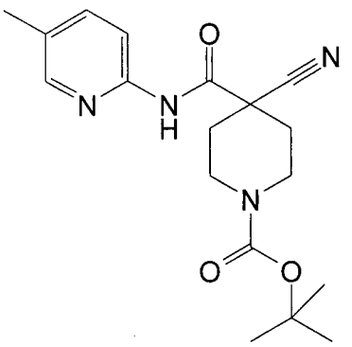
MS m/e MH^+ 420.

EJEMPLO 69

4-(Aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

69A. 4-ciano-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo

485

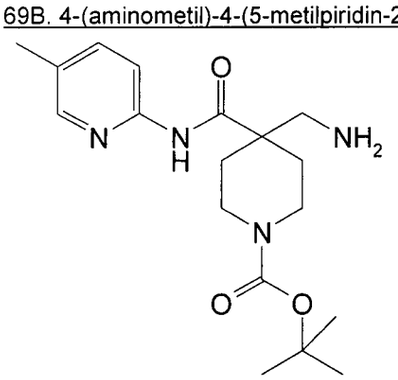


Se agregó HATU (1121 mg, 2,95 mmol) en una porción a ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (500mg, 1,97 mmol) y DIPEA (1,030 ml, 5,90 mmol) en DMA (5ml) a 20°C bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 10 minutos, luego se agregó 5-metilpiridin-2-amina (213 mg, 1,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas, luego a 20°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (2 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 20 a 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y se trituraron con dietil éter para dar 4-ciano-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo (508 mg, 75 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,38 - 1,47 (9H, m), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,20 - 2,23 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,96 - 3,00 (2H, s), 4,02 (2H, t), 7,64 - 7,67 (1H, m), 7,87 (1H, d), 8,22 - 8,23 (1H, m), 10,75 (1H, s)

MS m/e M-H 343

69B. 4-(aminometil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo

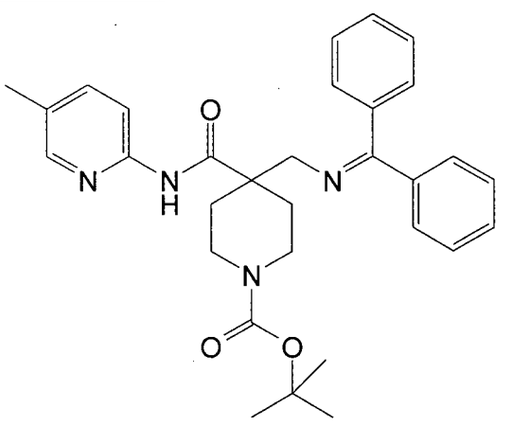


Se agitaron óxido de platino(iv) (33,5 mg, 0,15 mmol) y 4-ciano-4-(5-metilpiridin-2-

ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo (508mg, 1,47 mmol) en ácido acético (20 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm y 25ºC durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo (479 mg, 93 %) como una goma incolora.

MS m/e MH^+ 349

69C. 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo

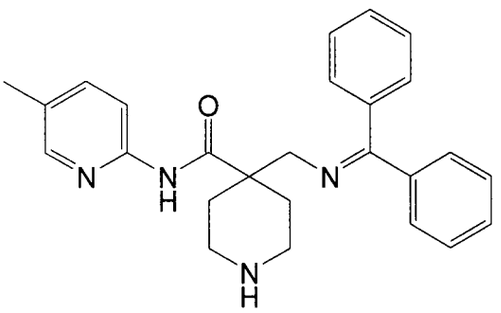


Se agregaron 4-(aminometil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato tert-butilo (479mg, 1,37 mmol), benzofenona imina (0,231 ml, 1,37 mmol) y ácido p-toluensulfónico (71,0 mg, 0,41 mmol) a DCM (10 ml) y se agitó a 25ºC durante toda la noche. La reacción se detuvo con NaHCO3 saturado (25 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml), La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar una goma amarilla. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, elución con 10-40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (435 mg, 61,7 %) como una goma incolora.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,43 (9H, s), 2,14 - 2,20 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,47 - 3,50 (8H, m), 7,13 - 7,16 (2H, m), 7,36 - 7,45 (3H, m), 7,46 - 7,52 (4H, m), 7,77 - 7,80 (2H, m), 8,10 - 8,15 (2H, m), 10,80 (1H, s)

MS m/e MH^+ 513

69D. 4-((Difenilmetilenamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

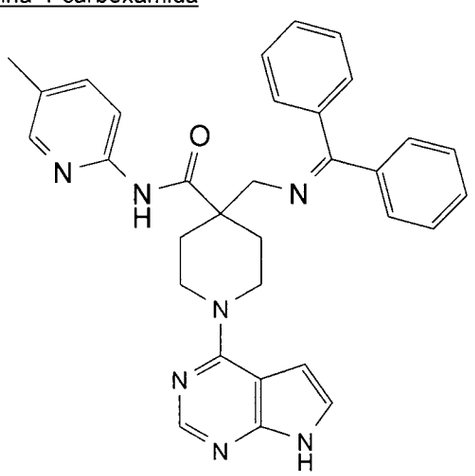


Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1,697 ml, 6,79 mmol) a 4-((difenilmetilenamino)metil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (435mg, 0,85 mmol) en dioxano (5ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((Difenilmetilenamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (310 mg, 89 %) como un goma amarilla.

1H RMN (400,13 MHz, CDCl3) δ 1,46 - 1,52 (2H, m), 2,10 (1H, s), 2,13 - 2,19 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,74 - 2,80 (2H, m), 2,90 - 2,97 (2H, m), 3,50 (2H, s), 7,13 - 7,16 (2H, m), 7,35 - 7,43 (3H, m), 7,43 - 7,52 (4H, m), 7,77 - 7,80 (2H, m), 8,13 - 8,15 (2H, m), 10,59 (1H, s)

MS m/e MH^+ 413

69E. 4-((Difenilmetilenamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó N-etildiisopropilamina (0,393 ml, 2,25 mmol) a 4-((Difenilmetilenamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (310mg, 0,75 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-

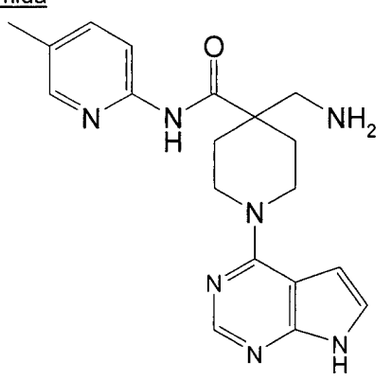
488

d]pirimidina (138 mg, 0,90 mmol) en butan-1-ol (3ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 60ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (50 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 80 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-((Difenilmetilenamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (296 mg, 74,4 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,56 - 1,63 (2H, m), 2,26 - 2,31 (5H, m), 3,60 - 3,65 (4H, m), 4,06 (2H, t), 6,57 (1H, d), 7,14 - 7,15 (1H, m), 7,19 - 7,21 (2H, m), 7,37 - 7,53 (6H, m), 7,57 - 7,63 (3H, m), 8,03 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,18 - 8,19 (1H, m), 10,50 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 530

69F. 4-(Aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1,118 ml, 4,47 mmol) a 4-((Difenilmetilenamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (296mg, 0,56 mmol) en dioxano (5ml) y agua (1 ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad y se trituraron con dietil éter para dar 4-(Aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (150 mg, 73,4 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,52 - 1,59 (2H, m), 2,09 - 2,15 (2H, m), 2,24 (3H,

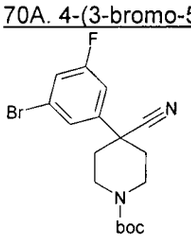
s), 2,87 (2H, s), 3,74 - 3,80 (2H, m), 4,09 - 4,15 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,57 - 7,59 (1H, m), 7,99 (1H, d), 8,12 - 8,13 (2H, m), 11,63 (1H, s)

MS m/e MH^+ 366

EJEMPLO 70

(4-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina

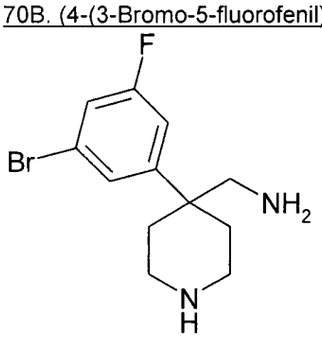
70A. 4-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-Butilo



Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (2,78 g, 69,51 mmol) por porciones a bis(2-cloroetil)carbamato de tert-butilo(6,38 g, 26,36 mmol) y 2-(3-bromo-5-fluorofenil)acetonitrilo (5,13 g, 23,97 mmol) en DMF (35 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 65 - 70°C durante 1 hora y luego a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos combinados se lavaron con agua seguida de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 5 a 15% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron al vacío para dar 4-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (3,83 g, 41,7 %) como una goma marrón clara.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl3) δ 1,49 (9H, s), 1,87 - 1,93 (2H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 3,10 - 3,28 (2H, m), 4,20 - 4,40 (2H, bs), 7,13 - 7,16 (1H, m), 7,23 - 7,26 (1H, m), 7,42 (1H, m)

70B. (4-(3-Bromo-5-fluorofenil)piperidin-4-il)metanamina

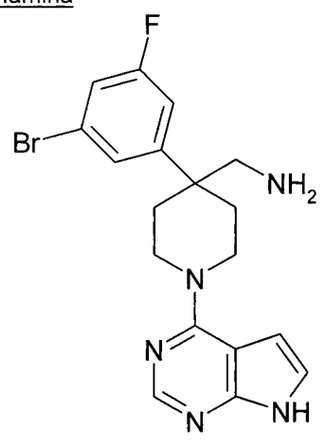


Se agregó complejo borano tetrahidrofurano (27 ml, 27,4 mmol) a 4-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (2,100 g, 5,48 mmol) en THF (20 ml)

durante un período de 5 minutos, bajo nitrógeno, y la solución que se obtuvo como resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo con metanol (50 ml), se agregó una solución 4M de HCl en dioxano (50 ml) y se agitó la mezcla a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 2M y las fracciones puras se evaporaron al vacío para dar (4-(3-Bromo-5-fluorofenil)piperidin-4-il)metanamina (1,170 g, 74,3 %) como una goma incolora.

^{1}H RMN (399,9 MHz, CDCl3) δ 1,70 - 1,77 (2H, m), 1,30 (2H, bs), 2,02 - 2,08 (2H, m), 2,69 - 2,75 (2H, m), 2,77 (2H, s), 2,90 - 2,96 (2H, m), 6,95 - 6,99 (1H, m), 7,11 - 7,14 (1H, m), 7,24 (1H, m).

70C. (4-(3-Bromo-5-fluorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina



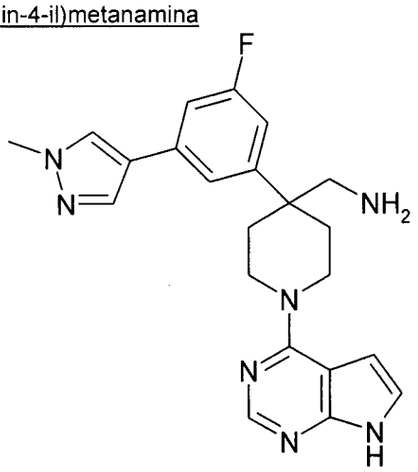
Se agregó DIPEA (0,937 ml, 5,36 mmol) a 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,412 g, 2,68 mmol) y (4-(3-Bromo-5-fluorofenil)piperidin-4-il)metanamina (0,77 g, 2,68 mmol) en n-BuOH (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con metanol para dar (4-(3-Bromo-5-fluorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (467 mg, 1,16 mmol, 43,1 %) como un sólido blanco. El metanol que se usó como solvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con acetona para dar una segunda cosecha de (4-(3-Bromo-5-fluorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina. (170 mg, 0,42 mmol, 15,7 %) como un sólido blanco.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d6) δ 1,93 - 1,98 (2H, m), 2,27 - 2,30 (2H, m), 3,12 (2H, s), 3,42 - 3,48 (2H, m), 4,23 - 4,26 (2H, m), 6,60 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,50 - 7,54 (2H, m), 7,70 - 7,73 (2H, m), 8,15 (1H, s), 11,69 (1H, s)

MS m/e MH^+ 404, 406

491

70D. (4-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina



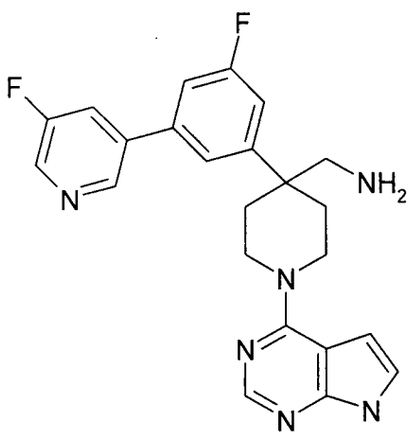
Se agregó bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (7,66 mg, 0,01 mmol) en una porción a una solución desgaseada cuidadosamente de (4-(3-Bromo-5-fluorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,101 g, 0,25 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,104 g, 0,50 mmol) y fosfato tribásico de potasio (0,186 g, 0,87 mmol) en una mezcla de tolueno (3 ml), etanol (6,00 ml) y agua (3,00 ml), a 25°, bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 80°C durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 2M y las fracciones se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XTerra C18, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar (4-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,076 g, 75 %) como una goma incolora.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,04 (2H, bs), 1,86 - 1,92 (2H, m), 2,19 - 2,24 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,45 - 3,51 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,21 - 4,24 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,03 - 7,05 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,26 - 7,29 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,95 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,25 (1H, s), 11,62 (1H, bs)

MS m/e MH^+ 406

EJEMPLO 71

(4-(3-Fluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina



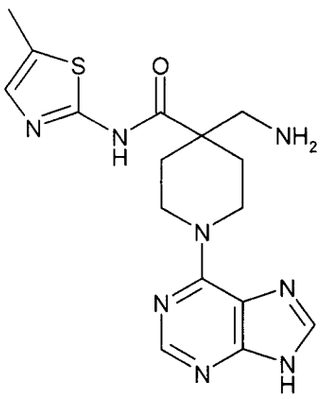
Se agregó bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (7,66 mg, 0,01 mmol) en una porción a una solución desgaseada cuidadosamente de (4-(3-Bromo-5-fluorofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,101 g, 0,25 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,111 g, 0,50 mmol) y fosfato tribásico de potasio (0,186 g, 0,87 mmol) en una mezcla de tolueno (3 ml), etanol (6,00 ml) y agua (3,00 ml), a 25°, bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 80°C durante 6 horas. La reacción fue incompleta y se agregaron más 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,111 g, 0,50 mmol), fosfato tribásico de potasio (0,186 g, 0,87 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (7,66 mg, 0,01 mmol) y se agitó la mezcla a 80°C durante otras 7 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 2M y las fracciones se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 21 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar (4-(3-Fluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,022 g, 20,6 %) como un sólido blanco.

1H RMN (700,03 MHz, DMSO-d6) δ 1,15 (2H, s), 1,90 - 1,94 (2H, m), 2,27 - 2,30 (2H, m), 2,75 (2H, s), 3,47 - 3,51 (2H, m), 4,22 - 4,26 (2H, m), 6,59 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,33 - 7,35 (1H, m), 7,54 - 7,56 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,16 - 8,18 (1H, m), 8,61 (1H, d), 8,88 (1H, t), 11,61 (1H, s)

MS m/e MH+ 421

EJEMPLO 72

4-(Aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó HATU (222 mg, 0,58 mmol) en una porción a ácido 4-((tert-butoxicarbonil-amino)metil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico* (200mg, 0,53mmol), 5-metiltiazol-2-amina (60,7 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (278 µl, 1,59 mmol) en DMA (2657 µl) a 25°C, bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 60°C durante 3 horas. Luego se purificó la mezcla de reacción en bruto usando cromatografía de intercambio iónico (5g SCX-2 columna, 20% de NH_3 7M en MeOH/DCM como eluyente). Luego, la fracción de NH_3 se evaporó a sequedad. Luego, el grupo BOC se eliminó por reacción con ácido trifluoroacético (123 µl, 1,59 mmol) en DCM (5 ml), agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 hrs. El producto en bruto se purificó nuevamente por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna 5g SCX-2 y 20% de NH_3 7M en MeOH/DCM como eluyente. La fracción de NH_3 se evaporó a sequedad, de igual manera que antes, para dar 4-(Aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida (161 mg, 81 %) como un sólido blanco fino.

1H RMN (400,13MHz, CDCl3) 1,59-1,66 (2H, td), 2,29 (2H, d), 2,32-2,33 (1H, d), 2,40 (3H, s), 2,99 (2H, s), 3,49 (1H, s), 4,00 (2H, amplio), 4,99 (2H, amplio), 7,09 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,37 (1H, s)

MS m/e MH^+ 373·37

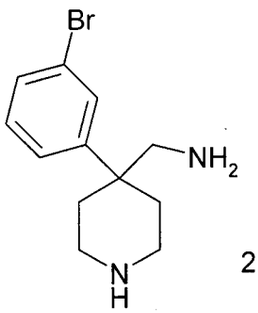
*El ácido 4-((tert-butoxicarbonilamino)metil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico se sintetizó siguiendo el procedimiento que se utilizó para el ácido 4-((tert-Butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 62D) pero sustituyendo 4-cloro-7H-pirazolo[2,3-d]pirimidina for 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

EJEMPLO 73

[4-[3-(1H-Pirazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina

73A. Diclorhidrato de (4-(3-bromofenil)piperidin-4-il)metanamina

494

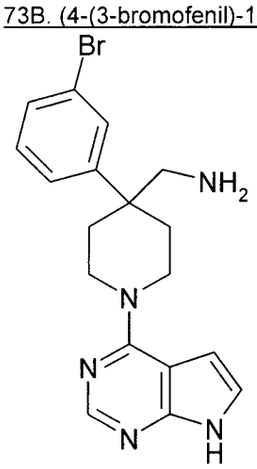


2 HCl

Se agregó una solución de complejo borano-tetrahidrofurano (233 ml, 232,71 mmol) a una solución agitada de 4-(3-bromofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (17 g, 46,54 mmol) (que se puede obtener comercialmente de Syntech) en THF (170 ml) a 25°C, durante un período de 10 minutos bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 25°C durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la cuidadosa adición gota a gota de metanol (250 ml), seguida de HCl 4M en dioxano (250 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, luego se agitó a 25°C durante toda la noche. El producto se concentró al vacío, luego se suspendió en diclorometano. Se recuperó el diclorhidrato de (4-(3-bromofenil)piperidin-4-il)metanamina (14,75 g, 93 %) por filtración como un sólido blanco.

M/z: $[M+H]^+$ 269; 1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 2,09 - 2,14 (2H, m), 2,33 - 2,40 (2H, m), 2,74 - 2,78 (2H, m), 3,07 - 3,14 (2H, m), 3,21 (2H, s), 7,39 (1H, t), 7,46 (1H, d), (1H, d), 7,64 (1H, s), 8,00 (2H, s), 9,25 - 9,32 (2H, m).

73B. (4-(3-bromofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina



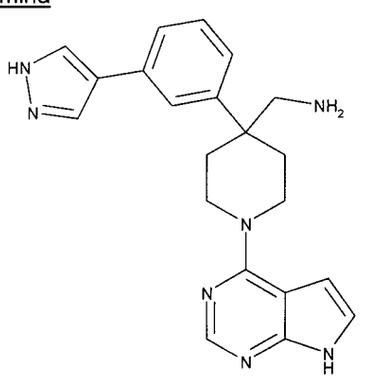
Se agregó N-Etildiisopropilamina (3,46 ml, 20,00 mmol) a 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,768 g, 5,00 mmol) y diclorhidrato de (4-(3-bromofenil)piperidin-4-il)metanamina (1,711 g, 5 mmol) en BuOH (25,00 ml). La solución que se obtuvo como resultado se agitó a

495

80ºC durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 0 a 10% de amoníaco 7N/ metanol en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar (4-(3-bromofenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (1,010 g, 52,3 %) como un espuma, que solidificó al vacío para dar un sólido blanco.

M/z: $[M+H]^+$ 386; 1H RMN (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 0,78 (2H, s), 1,89 - 1,96 (2H, m), 2,29 - 2,33 (2H, m), 2,85 (2H, s), 3,54 - 3,60 (2H, m), 4,31 - 4,37 (2H, m), 6,52 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,31 - 7,34 (1H, m), 7,39 - 7,42 (1H, m), 7,52 (1H, t), 8,33 (1H, s), 10,66 (1H, s).

73C. [4-[3-(1H-Pirazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina



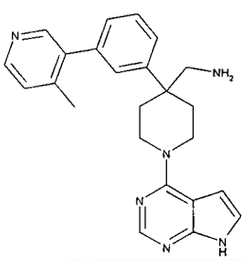
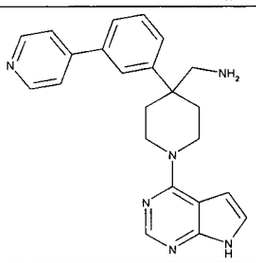
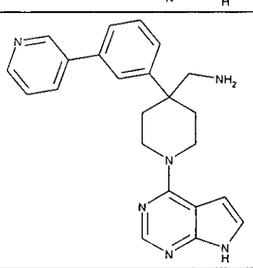
Se combinaron [4-(3-bromofenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina (193 mg, 0,5 mmol), bis-(tri-t-butil)fosfina paladio (13 mg, 0,05 mmol), fosfato de potasio (318 mg, 1,5 mmol) y ácido pirazol-4-borónico en un tubo de vidrio. El tubo se evacuó y se rellenó con nitrógeno varias veces. Se agregaron tolueno (1,5 ml), etanol (3 ml) y agua (1,5 ml), y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente, y se volvió a desgasear por evacuación repetida y rellenado con nitrógeno. Luego, la mezcla se calentó a 80ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se particionó entre agua y DCM. La capa de DCM se separó, y se siguió purificando con una columna SCX. El producto se recuperó de la columna SCX usando amoníaco metanólico 7N, que luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna Xbridge, 19x10mm, C18 de 5micrones. Modificador = 1% de amoníaco en agua 0,880/acetonitrilo) para dar el compuesto del título (84 mg, 45%) como un sólido.

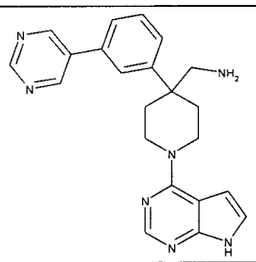
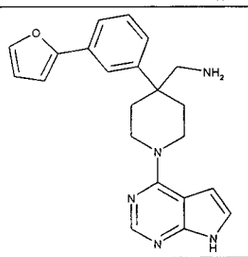
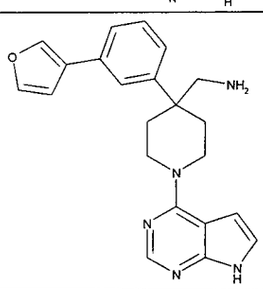
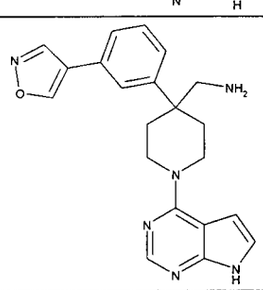
446

M/z: $[M+H]^+$ 375; 1H RMN (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,84 - 1,92 (2H, m), 2,21 - 2,27 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,42 - 3,49 (2H, m), 4,21 - 4,28 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,22 - 7,24 (1H, m), 7,35 (1H, t), 7,46 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, s), 11,65 (1H, s), 12,93 (1H, s).

EJEMPLOS 74 a 80

Se hizo reaccionar [4-(3-bromofenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina (Ejemplo 73B) con el ácido borónico apropiado o éster de pinacol y ácido borónico, usando el procedimiento descrito para el ejemplo 73C para dar los compuestos de los Ejemplos 74 a 80.

Número de Ejemplo	**Compuesto**	**Nombre químico**	**Tiempo de retención**	**M.S.**
74		[4-[3-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina	1,78 min	$[M+H]^+$ 399
75		[4-(3-piridin-4-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina	1,66 min	$[M+H]^+$ 385
76		[4-(3-piridin-3-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina	1,69 min	$[M+H]^+$ 385

Número de Ejemplo	Compuesto	Nombre químico	Tiempo de retención	M.S.
77		[4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina	1,5 min	$[M+H]^+$ 386
78		[4-[3-(furan-2-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina	2,03 min	$[M+H]^+$ 374
79		[4-(3-furan-3-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina	1,89 min	$[M+H]^+$ 374
80		[4-[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina	1,65 min	$[M+H]^+$ 375

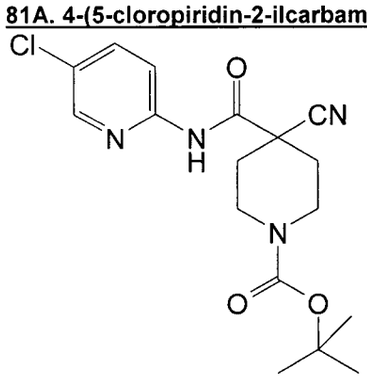
Los datos del tiempo de retención de LCMS para los ejemplos 74 a 80 se generaron usando un sistema de LCMS Waters 2790 o 2795 con una columna Phenomenex Gemini C18, de 5 micrones (50 x 2 mm con un caudal de 1,1 ml/min), con un gradiente de 5 minutos de 2,5 a 97,5% de acetonitrilo en agua, que contenía 0,05% de hidróxido de amonio como modificador de la polaridad.

EJEMPLO 81

498

4-(Aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

81A. 4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-Butilo



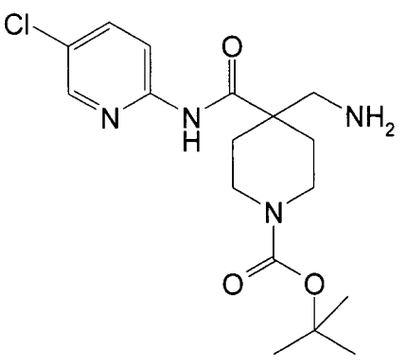
Se agregó HATU (822 mg, 2,16 mmol) en una porción a ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (500mg, 1,97 mmol), 5-cloropiridin-2-amina (253 mg, 1,97 mmol) y DIPEA (1,030 ml, 5,90 mmol) en DMA (20ml) a 20°C bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (2 x 100 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 10 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (340 mg, 47,4 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,42 (9H, s), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,96 (2H, s), 4,04 (2H, d), 7,96 - 8,04 (2H, m), 8,46 (1H, d), 11,07 (1H, s) 1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,42 (9H, s), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,96 (2H, s), 4,04 (2H, d), 7,96 - 8,04 (2H, m), 8,46 (1H, d), 11,07 (1H, s)

MS m/e MH^+ 363

81B. 4-(aminometil)-4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo

449

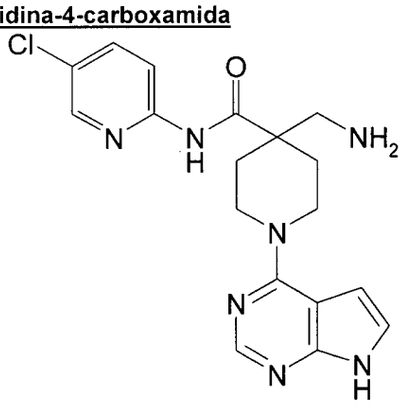


Se agitaron óxido de platino(iv) (23,65 mg, 0,10 mmol) y 4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (380 mg, 1,04 mmol) en ácido acético (5208 µl) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm y 25ºC durante 7 horas.

La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 0 a 20% de amoníaco metanólico 3,5M en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (50 mg, 13%) como una goma.

MS m/e MH^+ 367

81C. 4-(Aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó HCl (4M en Dioxano) (1000 µl, 0,14 mmol) a una solución de 4-(aminometil)-4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (50 mg, 0,14 mmol) en THF (339 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de intercambio iónico,

usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar un sólido blanco. A esto se le agregó butan-1-ol (339 µl), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20,82 mg, 0,14 mmol) y N-etildiisopropilamina (59,0 µl, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 21 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían amoníaco al 5%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 4-(Aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (4,50 mg, 8,60 %) como un sólido blanco.

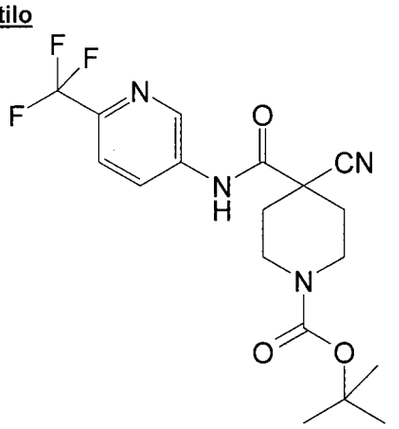
1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,52 - 1,60 (2H, m), 2,05 - 2,13 (2H, m), 2,87 (2H, s), 3,75 - 3,81 (2H, m), 4,06 - 4,14 (2H, m), 6,58 - 6,59 (1H, m), 7,17 (1H, t), 7,89 (1H, dd), 8,13 (2H, m), 8,34 (1H, d), 11,68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 386

EJEMPLO 82

4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida

82A. 4-ciano-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo



Se agregó 6-(Trifluorometil)piridin-3-amina (319 mg, 1,97 mmol) en una porción a ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (500mg, 1,97 mmol), HATU (822 mg, 2,16

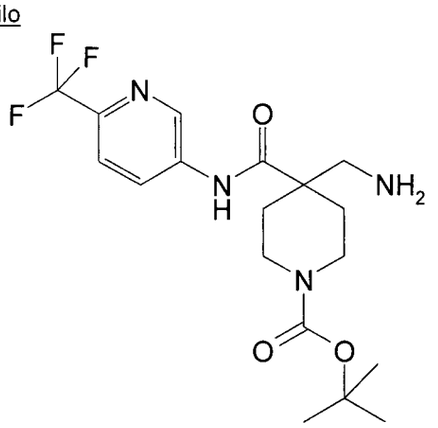
561

mmol) y DIPEA (1030 µl, 5,90 mmol) en DMA (9832 µl) a 20ºC bajo nitrógeno. La solución que se obtuvo como resultado se agitó a 20ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10ml), y se lavó en forma consecutiva con agua (2 x 10ml) y salmuera saturada (10ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 10 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-ciano-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (330 mg, 42,1 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,42 (9H, s), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,22 (2H, d), 3,00 (2H, s), 4,07 (2H, d), 7,93 (1H, d), 8,34 - 8,36 (1H, m), 8,97 (1H, d), 10,72 (1H, s)

MS m/e MH^+ 397

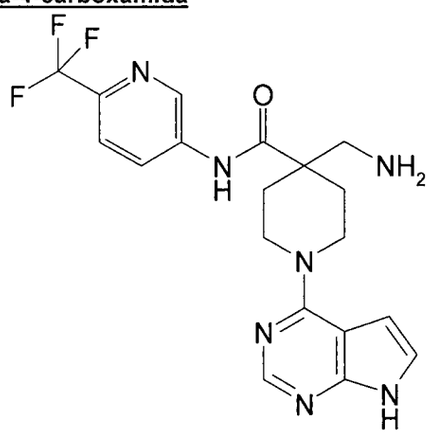
82B. 4-(aminometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo



Se agitaron óxido de platino(iv) (25,08 mg, 0,11 mmol) y 4-ciano-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (440 mg, 1,10 mmol) en ácido acético (5522 µl) bajo una atmósfera de hidrógeno a 1 atm y 25ºC durante 7 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y luego el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre sílice, gradiente de elución 0 a 20% 7M amoníaco metanólico en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-(aminometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (160 mg, 36,0 %) como una goma incolora.

MS m/e MH^+ 401

82C. 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida



Se agregó HCl (4M en Dioxano) (1000 µl, 0,40 mmol) a una solución de 4-(aminometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo (160 mg, 0,40 mmol) en THF (994 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el intermediario desprotegido que se utiliza como materia prima como un sólido blanco. A esto se le agregó butan-1-ol (994 µl), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (61,1 mg, 0,40 mmol) y N-Etildiisopropilamina (173 µl, 0,99 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 5 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH3/MeOH 7M y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 21 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de agua de polaridad decreciente (que contenían amoníaco al 5%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida (31,0 mg, 18,6 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,55 - 1,61 (2H, m), 2,16 - 2,20 (2H, m), 2,86 (2H, s), 3,57 - 3,64 (2H, m), 4,23 - 4,27 (2H, m), 6,59 - 6,60 (1H, m), 7,17 - 7,18 (1H, m), 7,87 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,37 (1H, dd), 8,93 (1H, d), 11,67 (1H, s)

MS m/e MH^+ 420

503

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

EJEMPLO 83

Medición de la actividad inhibidora de la PKA quinasa (IC_{50})

Se puede probar la actividad inhibidora de PK en los compuestos de la invención usando el dominio catalítico de PKA de Upstate Biotecnología (#14-440) y el péptido de 9 residuos específico de PKA (GRTGRRNSI), también de Upstate Biotecnología (#12-257), como sustrato. Se utiliza una concentración final de enzima 1 nM en una solución amortiguadora de pH que incluye MOPS 20 mM pH 7,2, ATP/γ^{33}P-ATP 40 µM y sustrato 50 mM. Los compuestos se agregan en solución de dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración final de DMSO de 2,5%. La reacción se deja proceder durante 20 minutos antes de agregar un exceso de ácido ortofosfórico para detener la actividad. Luego se separa el γ^{33}P-ATP No incorporado de las proteínas fosforiladas en una Placa filtrante Millipore MAPH. Las placas se lavan, se agrega agente de centelleo y luego las placas se someten a un conteo en un Packard Topcount.

Se calcula el % de inhibición de la actividad de la PKA y se grafica para determinar la concentración de compuesto de prueba necesaria para inhibir en un 50% la actividad de la PKA (IC_{50}).

EJEMPLO 84

Medición de la actividad inhibidora de PKB quinasa (IC_{50})

La inhibición de la actividad de la proteína quinasa B (PKB) por los compuestos se puede determinar esencialmente según fue descrito por Andjelkovic *et al.* (Mol. Cell. Biol. 19, 5061-5072 (1999)) pero usando una proteína de fusión descrita como PKB-PIF y descrita exhaustivamente por Yang et al. (Nature Structural Biology 9, 940 - 944 (2002)). La proteína se purifica y activa con PDK1 según fue descrito por Yang *et al.* Como sustrato se utiliza el péptido AKTide-2T (H-A-R-K-R-E-R-T-Y-S-F-G-H-H-A-OH) que se obtuvo de Calbiochem (#123900). Se utiliza una concentración final de enzima 0,6 nM en una solución amortiguadora de pH que incluye MOPS 20 mM pH 7,2, ATP/γ^{33}P-ATP 30 µM y sustrato 25 µM. Los compuestos se agregan en una solución en DMSO hasta una concentración final de DMSO de 2,5%. La reacción se deja proceder durante 20 minutos antes de agregar un exceso de ácido ortofosfórico para detener la actividad. La mezcla de reacción se transfiere a una placa filtrante de fosfocelulosa donde el péptido se une y el ATP sin utilizar se arrastra por lavado. Luego del lavado, se agrega agente de centelleo y se mide la actividad que se incorporó por conteo de centelleo.

Se calcula el % de inhibición de la actividad de la PKB y se grafica para determinar la concentración de compuesto de prueba necesaria para inhibir la actividad de la PKB en un 50%

(IC_{50}).

Al seguir el protocolo que se acaba de describir, se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 13-20 y 52-57 tienen valores IC_{50} menores de 1 μM.

EJEMPLO 85

Ensayo *In Vitro* de fosforilación de GSK-3 de adenocarcinoma de mamas humano MDA-MB-468

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación del residuo Serina-9 en la Glucógeno Sintasa Quinasa-3beta (GSK-3β) como un marcador sustituto de la actividad de la PKB (Akt) celular, que se evalúa usando la tecnología Acumen Explorer Fluorescente Lectora de placas [lector de fluorescencia en placas Acumen Explorer]. Se mantuvo na línea celular de adenocarcinoma de mamas humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, Reino Unido, No. de Catálogo HTB-132) de manera rutinaria en medio de cultivo Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido No. de Catálogo 11966-025) que contenía 10% de suero fetal bovino inactivado por calor (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, No. de Catálogo F0392) y 1% de L-glutamina (Gibco, No. de Catálogo 25030-024) a 37°C con 5% de CO_2 hasta una confluencia del 70-90 %.

Para el ensayo de fosforilación, las células se desprendieron del matraz de cultivo usando Tripsina-EDTA (Invitrogen Limited, No. de Catálogo 25300-062) y se sembraron en las cavidades de una placa negra de fondo transparente Corning Costar de poliestireno, de 96 cavidades (Fisher Scientific Reino Unido, Loughborough, Leicestershire, Reino Unido; No. de Catálogo 3904 y DPS-130-020K) con una densidad de 5000 células por cavidad en 100μl de medio de cultivo completo. Las células se incubaron durante toda la noche a 37°C con 5% de CO_2 para permitirles adherirse.

El día 2, las células se trataron con compuestos de prueba y se incubaron durante 2 horas a 37°C con 5% de CO_2. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10mM en DMSO y se dosificaron directamente a la necesaria concentración en las cavidades de prueba usando la tecnología de dosificación ECHO (Labcyte Inc. Sunnyvale, California, EEUU) sin contacto (dispensación acústica de múltiples gotas de 2,5nl directamente a las cavidades de ensayo). Cada placa contenía cavidades de control sin compuesto de prueba.

Luego se agregaron 20μl de solución amortiguadora de pH de fijación (solución salina amortiguadora de pH al fosfato (PBS) que contenía 10% de formaldehído; Sigma; No. de Catálogo F1635) a cada cavidad para dar una concentración final en la cavidad de 1,6%.

Luego, las placas se incubaron durante 30 minutos a la temperatura ambiente antes de eliminar el fijador. Cada cavidad se lavó una vez con 250µl de PBS y luego se agregaron 50µl PBS a cada cavidad. Luego se aspiró el PBS y las células se permeabilizaron y bloquearon incubando cada cavidad con 50µl de solución amortiguadora de pH de permeabilización/bloqueante (PBS que contenía 0,5% de Tween 20 (Sigma; No. de Catálogo P5927) y 5% de Leche en polvo Marvel (Andrews Pharmacy Ltd, Macclesfield, Cheshire, Reino Unido; No. de Catálogo APC100199)) durante 1 hora a la temperatura ambiente antes de teñir.

Luego de eliminar la Solución amortiguadora de pH de Permeabilización/Bloqueante [*Perm/Block*], se agregaron a cada cavidad 50µl de anticuerpo primario anti-fosfo-GSK-3β (Cell Signalling Technology (New England Biolabs (Reino Unido) Ltd.), Hitchin, Hertfordshire, Reino Unido; No de Catálogo 9336 diluido 1:400 en solución amortiguadora de pH bloqueante (PBS que contenía 5% de Marvel y 0,05% de Tween/Polisorbate 20) y se incubaron durante toda la noche a 4°C.

Cada cavidad se lavó tres veces en 250µl de solución amortiguadora de pH de lavado (PBS que contenía 0,05% de Polisorbate 20), y las células se incubaron durante 1 hora a la temperatura ambiente con 50µl de anticuerpo secundario anti-conejo marcado fluorescentemente Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, Invitrogen Limited, No. de Catálogo A11008) diluido 1:750 en solución amortiguadora de pH bloqueante. Las placas se lavaron tres veces en 250µl de solución amortiguadora de pH de lavado y se almacenaron conteniendo 50µl de PBS a 4°C mientras fuese necesario.

Las placas se analizaron usando una lectora de placas Acumen Explorer para cuantificar el nivel de señal fluorescente que representa la cantidad de GSK-3β fosforilada. Los compuestos activos causaron una reducción de la fosforilación de fosfo-GSK-3β con relación al control máximo (sin dosificación) para cada ensayo, que se mide por el número de objetos fosforilados por cavidad, y permite determinar la potencia de los inhibidores de PKB (Akt).

Cálculo de IC_{50} - IC_{50} es la concentración de compuesto necesaria para causar un efecto del 50% sobre el rango de actividad afectada por el compuesto, entre los datos de respuesta máxima (sin compuesto) y mínima (nivel de compuesto en exceso) al control. Los valores IC_{50} se determinaron ajustando los datos del ensayo de respuesta a la dosis corregidos para tener en cuenta el fondo, a un modelo de ecuación logística de 4 parámetros de ajuste a la curva donde se estableció el mínimo de respuesta como cero. Esto se realizó usando un algoritmo desarrollado por los inventores dentro del paquete de software de gráficas Origin (OriginLab Corporation, Northampton, MA, EE.UU.).

Los compuestos de la invención se probaron en el ensayo anterior y en la siguiente

tabla se dan los valores medios de IC_{50} de los compuestos que se probaron.

Número de ejemplo	**IC_{50} (µM)**
4	0,88
6	0,031
7	<0,008
8	<0,013
9	0,4
10	5,1
14	1,4
21	<0,0059
22	0,016
23	0,043
24	0,0086
25	0,01
26	0,023
27	0,11
28	0,0072
29	0,011
30	0,027
31	0,022
32	0,29
33	0,74
34	>2
35	1,3
36	2,8
37	>30
39	0,3
40	3,4

Número de ejemplo	IC_{50} (μM)
41	4,1
42	7,1
43	>19
44	19
45	>19
46	14
47	3,9
48	0,38
49	4,2
50	0,7
51	<0,017
52	5,1
59	0,2
1D & 38	0,059
60	0,33
61	0,047
63	0,17
70	0,059
71	0,017
72	0,31
73	0,15
74	0,055
75	0,065
76	0,033
77	0,035

Número de ejemplo	IC_{50} (μM)
78	0,05
79	0,048
80	0,1
81	0,073
82	0,054

Los valores de IC_{50} individuales no se incluyeron en el cálculo del valor medio de IC_{50} si se vio que estaban obviamente fuera de la serie, es decir que no estaban dentro de aproximadamente tres veces la IC_{50} de dos otros conjuntos de datos para el mismo compuesto.

EJEMPLO 86

Actividad anti-proliferativa

Se determinaron las actividades anti-proliferativas de los compuestos de la invención midiendo la capacidad de los compuestos de inhibir el crecimiento celular en varias líneas celulares. La inhibición del crecimiento celular se mide usando el ensayo del Azul Alamar (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of immunological methods* 1998, 213, 157-167). El método se basa en la capacidad de las células viables de reducir la resazurina a su producto fluorescente, resorufina. Para cada ensayo de proliferación las células se pusieron en placas sobre placas de 96 cavidades y se dejaron recuperar durante 16 horas antes de agregar compuestos inhibidores y dejarlas otras 72 horas. Al final del período de incubación se agrega Azul Alamar al 10% (v/v) y se incuban durante otras 6 horas antes de la determinación del producto fluorescente a 535nM ex / 590nM em. En el caso de las células del ensayo de no proliferación , las células se mantienen a confluencia durante 96 horas antes de agregar los compuestos inhibidores para dejarlas durante otras 72 horas. La cantidad de células viables se determina mediante el ensayo del Azul Alamar de la misma manera que antes. Todas las líneas celulares se obtienen de la ECACC (European Collection of cell Cultures) o de la ATCC.

EJEMPLO 87

Actividad hERG

La actividad de los compuestos de la invención contra el canal de iones de K^+ hERG se puede

determinar usando el ensayo descrito en el artículo por M. H. Bridgland-Tailor *et al.*, *Journal of Pharmcaological and Toxicological Methods*, 54 (2006), 189-199.

Usando el anterior ensayo, se descubrió que los compuestos de los Ejemplos 1, 4 y 6 tienen valores de IC_{50} mayores que 32 μM.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

EJEMPLO 88

(i) Formulación de tabletas

Se preparó una composición para tabletas que contenía un compuesto de la fórmula (I) mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y se comprimieron para formar una tableta de manera conocida.

(ii) Formulación de cápsulas

Se preparó una formulación de cápsulas mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) con 100 mg de lactosa y usando la mezcla resultante para llenar cápsulas opacas estándar de gelatina dura.

(iii) Formulación inyectable I

Se puede preparar una composición parenteral para una administración por inyección disolviendo un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo en forma de una sal) en agua que contenía propilenglicol 10% para dar una concentración del compuesto activo del 1,5% en peso. Luego se esterilizó la solución por filtración, se usó para llenar una ampolla y se selló.

(iv) Formulación inyectable II

Se preparó una composición para inyección parenteral disolviendo en agua un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo en forma salina) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), realizando una filtración estéril de la solución y llenando viales o ampollas sellables de 1 ml con la misma.

(v) Formulación inyectable III

Se puede preparar una formulación para una administración i.v. Por inyección o infusión disolviendo el compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo en la forma de una sal) en agua a una concentración de 20 mg/ml. Luego se sella el vial y se esteriliza por autoclave.

(vi) Formulación inyectable IV

Se puede preparar una formulación para una administración i.v. Por inyección o infusión disolviendo el compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo en la forma de una sal) en agua

510

que contiene una solución amortiguadora (por ejemplo acetato 0,2 M pH 4,6) a una concentración de 20 mg/ml. Luego se sella el vial y se esteriliza por autoclave.

(vii) Formulación para inyección subcutánea

Se preparó una composición para administración subcutánea mezclando un compuesto de la fórmula (I) con aceite de maíz de grado farmacéutico para dar una concentración de 5 mg/ml. La composición se esterilizó y se usó para llenar un recipiente apropiado.

(viii) Formulación liofilizada

Se introducen alícuotas del compuesto de la fórmula (I) formulado en viales de 50 ml y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelamiento en un solo paso a (-45 °C). La temperatura se eleva hasta -10 °C para la alineación, luego se disminuye para un congelamiento a -45 °C, seguido por un secado primario a +25 °C por aproximadamente 3400 minutos, seguido por un secado secundario con más pasos si la temperatura se lleva a 50 °C. La presión durante el secado primario y secundario se define en 80 militorr.

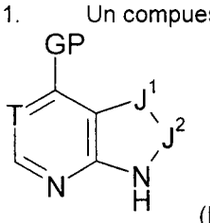
Equivalencias

Los ejemplos precedentes se incluyen con el propósito de ilustrar la invención y no se deberá entender que imponen limitación alguna al alcance de la invención. Será fácilmente evidente que se pueden efectuar numerosas modificaciones y alteraciones a las realizaciones específicas de la invención que se han descrito y que se ilustran en los ejemplos, sin apartarse de los principios subyacentes a la invención. Todas dichas modificaciones y alteraciones están abarcadas por la presente solicitud.

511

REIVINDICACIONES

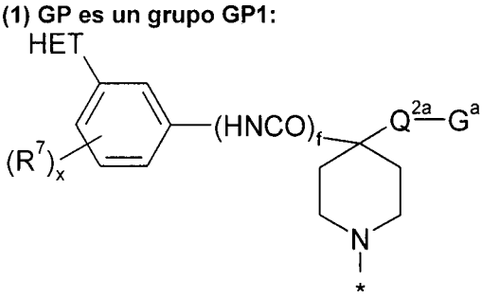
1. Un compuesto que responde a la fórmula (I):



(I)

o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos del mismo, en donde

(1) GP es un grupo GP1:



(GP1)

en donde f es 0 o 1, x es 0, 1, 2 ó 3 y HET es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene hasta 4 heteroátomos miembros del anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-5} hidrocarbilamino y un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino y mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-5} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo;

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y $(R^q)C=CH$;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

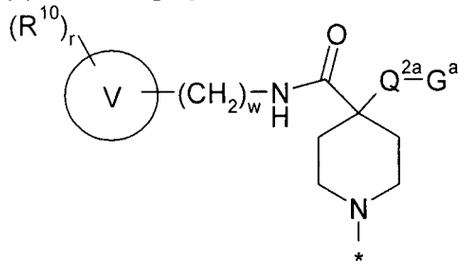
SP2

R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi; o NR^2R^3 forma un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros que contiene opcionalmente, además del átomo de nitrógeno de NR^2R^3 un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4} alquilo;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_{1-5} hidrocarbilo saturado, ciano, $CONH_2$, CF_3 y NH_2; y

R^7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano; o

(2) GP es un grupo GP2:



(GP2)

en donde

el anillo V es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de entre 5 y 10 miembros del anillo que contiene hasta 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

r es 0, 1, 2,3 ó 4;

w es 0 o 1;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y (R^q)C=CH;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y

metoxi; o NR^2R^3 forma un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros que contiene opcionalmente, además del átomo de nitrógeno de NR^2R^3 un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4} alquilo;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_{1-5} hidrocarbilo saturado, ciano, $CONH_2$, CF_3 y NH_2; y

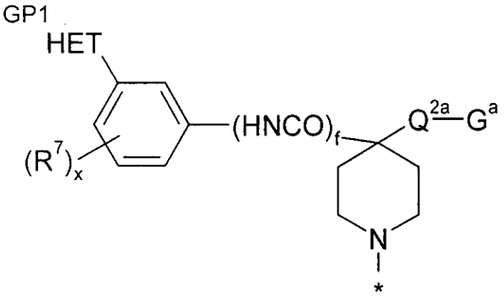
R^{10} se selecciona entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo, y un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo, y un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen entre 3 y 12 miembros del anillo y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$.

2. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en el cual la unidad GP es un grupo GP2 o un grupo GP1 en donde R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en el cual la unidad GP es un grupo GP1



(GP1)

en donde f es 0 o 1, x es 0, 1, 2 ó 3 y HET es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene hasta 4 heteroátomos miembros del anillo y que está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} seleccionados entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-5} hidrocarbilamino y un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino y mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, y en donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-5} hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo;

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo seleccionado entre N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y $(R^q)C=CH$;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

Q^{2a} es un enlace o un grupo ligante hidrocarbonado saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi; o NR^2R^3 forma un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros que contiene opcionalmente, además del átomo de nitrógeno de NR^2R^3 un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4} alquilo; y

R^7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano.

4. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 3, en el cual R^2 y R^3se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo en donde los grupos alquilo y alcanoílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi.

5. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 3 o la cláusula 4, en el cual f es 0.

6. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 3 o la cláusula 4, en el cual f es 1.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 3 a 6, en el cual x es 0, 1 ó 2.

315

8. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 7, en el cual x es 0 o 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 8, en el cual x es 0.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 3 a 9, en el cual T es N y J^1-J^2 es HNC(CO).

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 3 a 9, en el cual T es N y J^1-J^2 es N=CH.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 3 a 9, en el cual T es y J^1-J^2 es HC=N.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9 donde T es y J^1-J^2 es HC=CH.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13 donde Q^{2a} es una unión o un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1, 2 ó 3.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 donde Q^{2a} es una unión o un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1 ó 2.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 donde a es 1.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16 donde G^a es NR^2R^3.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo donde los grupos alquilo opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre flúor, hidroxi, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 donde el grupo alquilo opcionalmente sustituido que forma parte de NR^2R^3 es un grupo C_1, C_2 o C_3 alquilo, por ejemplo un grupo metilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo y por lo tanto NR^2R^3 es un grupo amino, metilamino o dimetilamino.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 donde NR^2R^3 es un grupo amino.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 donde NR^2R^3 es un grupo metilamino.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 donde NR^2R^3 es un grupo dimetilamino.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a

516

23 donde HET es benzoxazol, piridina, pirazol o tiofeno, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre flúor; cloro; C_{1-4} alcoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; difluorometoxi; y C_{1-4} alquilo.

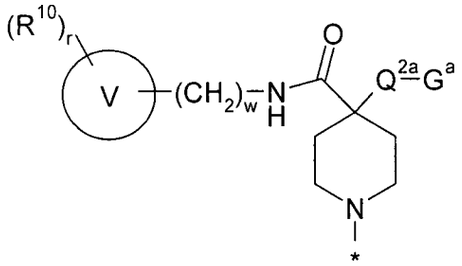
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 19 donde HET opcionalmente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 donde HET opcionalmente está sustituido con 0 ó 1 sustituyente.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 26 donde HET no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre flúor; cloro; metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; difluorometoxi; y metilo.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 donde los sustituyentes se seleccionan entre cloro y metilo.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde GP es un grupo GP2:



(GP2)

donde

el anillo V es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de entre 5 y 10 miembros del anillo que contiene hasta 4 miembros del anillo que son heteroátomos que se seleccionan entre O, N y S;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

w es 0 ó 1;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo que se selecciona entre N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y (R^q)C=CH;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

Q^{2a} es una unión o un grupo conector hidrocarburo saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo donde los grupos alquilo y alcanoílo opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi; y

R^{10} se selecciona entre halógeno, hidroxi, y grupos trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, carbocíclico y heterocíclico con entre 3 y 12 miembros en el anillo; un grupo R^a-R^b donde R^a es una unión, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 12 miembros en el anillo, y un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o grupos di-C_{1-4} hidrocarbilamino, carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 12 miembros en el anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente se pueden reemplazar por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 donde T es N y J^1-J^2 es HC=CH.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 donde T es CH y J^1-J^2 es HC=CH.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 donde T es N y J^1-J^2 es N=CH.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 donde Q^{2a} es una unión o un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1, 2 ó 3.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 donde Q^{2a} es una unión o un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1 ó 2.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34 donde Q^{2a} es un grupo $(CH_2)_a$ donde a es 1.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 35 donde G^a es NR^2R^3.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo donde los grupos alquilo

opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre flúor, hidroxi, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 donde el grupo alquilo opcionalmente sustituido que forma parte de NR^2R^3 es un grupo C_1, C_2 o C_3 alquilo, por ejemplo un grupo metilo.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo y por lo tanto NR^2R^3 es un grupo amino, metilamino o dimetilamino.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 donde NR^2R^3 es un grupo amino.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 donde NR^2R^3 es un grupo metilamino.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 donde NR^2R^3 es un grupo dimetilamino.

43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 42 donde el anillo V es un grupo heteroarilo monocíclico de 5- ó 6-miembros que contiene 1, 2 ó 3 miembros del anillo que son heteroátomos que se seleccionan entre O, N y S o un grupo heteroarilo bicíclico fundido 5,6 que contiene 1, 2, 3 ó 4 (más preferiblemente 1, 2 ó 3 y aún más preferiblemente 1 ó 2) heteroátomos que se seleccionan entre O, N y S.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 donde el anillo V es monocíclico.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 donde el anillo V contiene 1 ó 2 miembros del anillo que son heteroátomos que se seleccionan entre O, N y S.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 donde el anillo V es un anillo piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol o tiofeno.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46 donde el anillo V es piridina (por ejemplo 2, 3 ó 4-piridilo), pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol o pirazol.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 donde el anillo V es un anillo piridina (por ejemplo 2, 3 ó 4-piridilo), pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, tiadiazol (por ejemplo 1,2,4-tiadiazol), isoxazol, isotiazol, pirazol o

tiofeno.

49. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 donde el anillo V es bicíclico.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 donde el anillo bicíclico es un anillo benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, indol o quinolina.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50 donde el anillo bicíclico es un anillo benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano o benzotiofeno.

52. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 51 donde cada uno de los anillos monocíclicos y bicíclicos contiene por lo menos un miembro del anillo que es nitrógeno.

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52 donde el anillo V es un anillo piridina, pirazina, isoxazol, pirazol o benzotiazol.

54. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 donde el anillo V es un anillo 3-piridilo.

55. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 29 a 54 donde r es 0, 1 ó 2.

56. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55 donde r es 0 ó 1.

57. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 56 donde R^{10} se selecciona entre un grupo R^{10a} que consiste en halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o grupos di-C_{1-4} hidrocarbilamino, carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo; un grupo R^a-R^b donde R^a es una unión, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, OC(O)O, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$, $NR^cC(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo, y un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o grupos di-C_{1-4} hidrocarbilamino, carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente se pueden reemplazar por O, S, SO, SO_2, NR^c, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, OC(O)O, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$ o $NR^cC(O)NR^c$;

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} hidrocarbilo.

58. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a

56 donde R^{10} se selecciona entre un grupo R^{10b} que consiste en halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, ciclopropilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo; un grupo R^a-R^b donde R^a es una unión, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo, y un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, grupos carbocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente se pueden reemplazar por O, S, SO, SO_2 o NR^c; con la condición de que R^a no debe ser una unión cuando R^b es hidrógeno; y

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

59. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 56 donde R^{10} se selecciona entre un grupo R^{10c} que consiste en:

halógeno,

hidroxi,

trifluorometilo,

ciano,

amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino,

ciclopropilamino,

grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo de los cuales, 0, 1 ó 2 se seleccionan entre O, N y S y el resto son átomos de carbono, donde los grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi;

un grupo R^a-R^b;

R^a es una unión, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, C(O)O, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo de los cuales, 0, 1 ó 2 se seleccionan entre O, N y S y el resto son átomos de carbono, donde los grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi;

y R^b se selecciona adicionalmente entre un grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos con entre 3 y 7 miembros del anillo de los cuales, 0, 1 ó 2 se seleccionan entre O, N y S y el resto son átomos de carbono, donde los grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano y metoxi, y donde uno o dos átomos de carbono del grupo C_{1-8} hidrocarbilo opcionalmente se pueden reemplazar por O, S o NR^c; con la condición de que R^a no debe ser una unión cuando R^b es hidrógeno; y

R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 56 donde R^{10} se selecciona entre un grupo R^{11} que consiste en halógeno, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-5} hidrocarbilamino, un grupo R^a-R^b donde R^a es una unión, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino y mono- o di-C_{1-4} hidrocarbilamino, y donde uno o más átomos de carbono del grupo C_{1-5} hidrocarbilo opcionalmente se pueden reemplazar por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

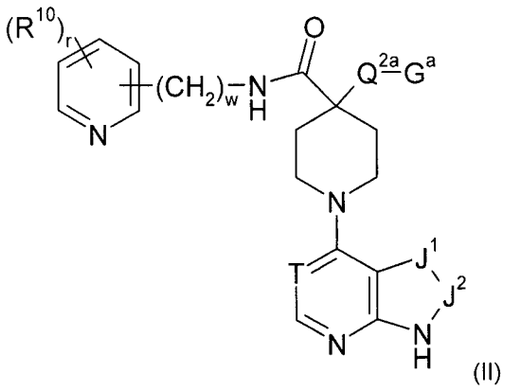
R^c se selecciona entre hidrógeno y C_{1-5} hidrocarbilo; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o $=NR^c$.

61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 56 donde R^{10} se selecciona entre un grupo R^{24} que consiste en flúor; cloro; metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; difluorometoxi; y metilo.

62. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R^4 es hidrógeno.

63. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos de los mismos, donde

donde

r es 0, 1 ó 2;

w es 0 ó 1;

T es CH o N;

J^1-J^2 representa un grupo que se selecciona entre N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y (R^q)C=CH;

R^q se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

Q^{2a} es una unión o un grupo conector hidrocarburo saturado acíclico que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono;

G^a es $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 u OH;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno; C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcanoílo donde los grupos alquilo y alcanoílo opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre flúor, hidroxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino y metoxi; y

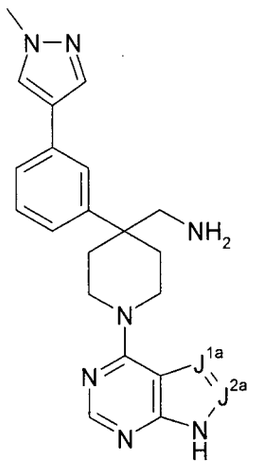
R^{10} es según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

64. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 63 donde el grupo -$(CH_2)_w$ está unido a la posición 3 del anillo piridina.

65. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde J^1-J^2 representa un grupo que se selecciona entre N=CH, HC=N, HN-C(O), H_2C-C(O), N=N y HC=CH.

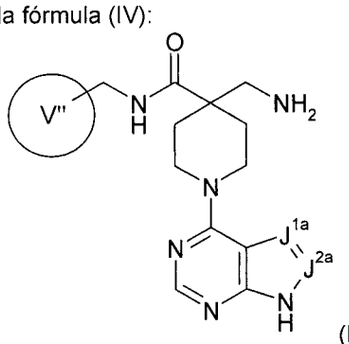
66. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 14 a 29 y 33 a 64 donde J^1-J^2 representa un grupo que se selecciona entre HC=N, HC=CH, (Br)C=N, (Cl)C=N, (Me)C=N, (Br)C=CH, (Cl)C=CH y (Me)C=CH.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 66 con la fórmula (III):



o sales, solvatos, N-óxidos o tautómeros del mismo, donde J^{1a} se selecciona entre CH, C-Me, C-Cl y C-Br; y J^{2a} se selecciona entre N y CH.

68. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65 o la reivindicación 66 con la fórmula (IV):



(IV)

o sales, solvatos, N-óxidos o tautómeros del mismo, donde J^{1a} se selecciona entre N, CH, C-Me, C-Cl y C-Br; J^{2a} se selecciona entre N y CH; y el anillo V'' es (i) un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que se selecciona entre tienilo, isoxazolilo, indolilo y piridilo; o (ii) un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que se selecciona entre tienilo, isoxazolilo, indolilo, isotiazolilo y piridilo; donde en cada uno de (i) y (ii) los sustituyentes opcionales para el anillo heteroarilo se seleccionan entre metilo, cloro, bromo y trifluorometilo.

69. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68 donde J^{1a} se selecciona entre CH, C-Me, C-Cl y C-Br y J^{2a} se selecciona entre N y CH.

70. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68 donde J^{1a}-J^{2a} es N=CH.

71. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68 donde J^{1a}-J^{2a} es

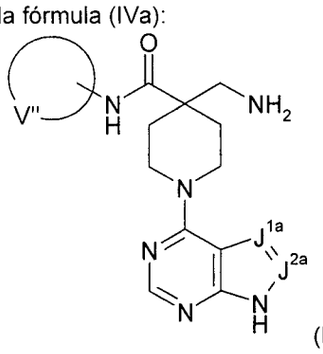
CH=CH.

72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 71 donde el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona entre 2-tienilo, 5-isoxazolilo, 2-indolilo y 3-piridilo.

73. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72 donde el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido es 2-tienilo sustituido con cloro, metil o bromo.

74. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73 donde el anillo heteroarilo es (i) 2-indolilo no sustituido; o (ii) 2-tiazolilo sustituido con un grupo metilo.

75. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65 o la reivindicación 66 con la fórmula (IVa):



(IVa)

o sales, solvatos, N-óxidos o tautómeros del mismo, donde J^{1a} se selecciona entre N, CH, C-Me, C-Cl y C-Br; J^{2a} se selecciona entre N y CH; y el anillo V'' es (i) un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que se selecciona entre tienilo, isoxazolilo, indolilo y piridilo; o (ii) un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que se selecciona entre tienilo, isoxazolilo, indolilo, isotiazolilo y piridilo; donde en cada uno de (i) y (ii) los sustituyentes opcionales para el anillo heteroarilo se seleccionan entre metilo, cloro, bromo y trifluorometilo.

76. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 75 donde J^{1a} se selecciona entre CH, C-Me, C-Cl y C-Br y J^{2a} se selecciona entre N y CH.

77. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 75 donde J^{1a}-J^{2a} es N=CH.

78. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 75 donde J^{1a}-J^{2a} es CH=CH.

79. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde GP es un grupo GP1 y HET es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} según se lo define en reivindicación 1.

525

80. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 79 donde HET es un grupo heterocíclico monocíclico con entre 4 y 7 miembros en el anillo de los cuales, hasta 2 son heteroátomos que se seleccionan entre O, N y S.

81. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 80 donde el grupo heterocíclico HET se selecciona entre azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, piperazina, morfolina y tiomorfolina, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} según se lo define en reivindicación 1.

82. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 81 donde el grupo heterocíclico HET es piperidina opcionalmente sustituida.

83. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 82 donde el grupo piperidina opcionalmente sustituido es 4,4-dimetilpiperidina.

84. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-aminometil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)amida del ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(4-metil-piridin-2-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

C-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;

C-[4-[3-(2-metil-tiofen-3-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;

C-[4-[3-(5-fluoro-piridin-3-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metilamina;

metil-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-ilmetil]amina;

[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il]metanol;

(2-hidroxi-etil)amida del ácido 4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

6-{4-aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]piperidin-1-il}-7,9-dihidro-purin-8-ona;

C-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metilamina;

(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(5-metil-pirazin-2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(benzotiazol,2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(5-cloro-piridin-2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico como clorhidrato;

(piridin-2-ilmetil)amida como clorhidrato del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

4-(aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida;

(1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

(1-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina;

6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina;

3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina;

2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(quinolin-3-ilmetil)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[[3-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(2-fenil-tiazol-5-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-metil-tiofen-2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-bromo-isoxazol-5-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(1H-indol-2-ilmetil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(4-metil-piridin-2-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico;

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)fenil]amida del ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)amida del ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico;

4-(aminometil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(4-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(4-(3-Fluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

4-(Aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida

[4-[3-(1H-Pirazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-[3-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-(3-piridin-4-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-(3-piridin-3-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-[3-(furan-2-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-(3-furan-3-ilfenil)-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

[4-[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrolo[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il] metanamina;

4-(Aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(Aminometil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida; y sales, solvatos, tautómeros y N-óxidos de los mismos.

85. Un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de una sal, solvato o N-óxido.

86. Un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para utilizar en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o

condición mediada por la proteína quinasa B.

87. El uso de un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa B.

88. Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa B, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

89. Un método para tratar una enfermedad o condición que comprende un crecimiento celular anormal o un arresto anormal de la muerte celular en un mamífero o surge a raíz de ello, donde el método comprende administrar al mamífero un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de la proteína quinasa B.

90. Un método para inhibir a la proteína quinasa B, donde dicho método comprende poner en contacto a la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

91. Un método para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) por inhibición de la actividad de una proteína quinasa B usando un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

92. Un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para utilizar en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa A.

93. El uso de un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa A.

94. Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa A, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

95. Un método para tratar una enfermedad o condición que comprende un crecimiento celular anormal o un arresto anormal de la muerte celular en un mamífero o surge a raíz de ello, donde el método comprende administrar al mamífero un

compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de la proteína quinasa A.

96. Un método para inhibir a la proteína quinasa A, donde dicho método comprende poner en contacto a la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

97. Un método para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) por inhibición de la actividad de una proteína quinasa A usando un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

98. El uso de un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición que surge a raíz de un crecimiento celular anormal o un arresto anormal de la muerte celular.

99. Un método para tratar una enfermedad o condición que comprende un crecimiento celular anormal o un arresto anormal de la muerte celular en un mamífero o surge a raíz de ello, donde dicho método comprende administrar al mamífero un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

100. Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición que comprende un crecimiento celular anormal o un arresto anormal de la muerte celular en un mamífero o surge a raíz de ello, donde dicho método comprende administrar al mamífero un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

101. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto novedoso según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

102. Un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para utilizar en un medicamento.

103. El uso de un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad o condiciones que se divulgan aquí.

104. Un método para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de los estados de enfermedad o condiciones que se divulgan aquí, donde dicho método

comprende administrar a un paciente (por ejemplo a un paciente que lo necesita) un compuesto (por ejemplo una cantidad terapéuticamente efectiva) según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

105. Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o condición según se divulga aquí, donde dicho método comprende administrar a un paciente (por ejemplo a un paciente que lo necesita) un compuesto (por ejemplo en una cantidad terapéuticamente efectiva) según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

106. Un método para el diagnóstico y tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa B, donde dicho método comprende (i) examinar a un paciente para determinar si una enfermedad o condición que el paciente está padeciendo o pueda estar padeciendo es una que sería susceptible de ser tratada con un compuesto con actividad contra la proteína quinasa B; y (ii) donde por lo tanto se indica que el paciente susceptible de padecer la enfermedad o condición, y luego, administrar al paciente un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

107. El uso de un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado de enfermedad o condición en un paciente a quien se ha revisado y se ha determinado que padece, o que corre el riesgo de padecer, una enfermedad o condición que sería susceptible de ser tratada con un compuesto con actividad contra la proteína quinasa B.

108. Un método para el diagnóstico y tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa A, donde dicho método comprende (i) examinar a un paciente para determinar si una enfermedad o condición que el paciente está padeciendo o pueda estar padeciendo es una que sería susceptible de ser tratada con un compuesto con actividad contra la proteína quinasa A; y (ii) donde por lo tanto se indica que el paciente susceptible de padecer la enfermedad o condición, y luego, administrar al paciente un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

109. El uso de un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado de enfermedad o condición en un paciente a quien se ha revisado y se ha determinado que padece, o que corre el riesgo de padecer, una

enfermedad o condición que sería susceptible de ser tratada con un compuesto con actividad contra la proteína quinasa A.

110. Un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para utilizar como un modulador (por ejemplo inhibidor) de proteína quinasa B y/o proteína quinasa A.

111. El uso de un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo inhibir) a la proteína quinasa B y/o la proteína quinasa A.

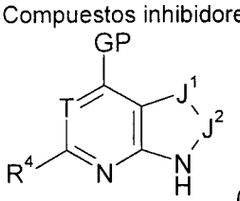
112. Un método para modular (por ejemplo inhibir) a la proteína quinasa B y/o la proteína quinasa A; donde dicho método comprende poner en contacto a la proteína quinasa B y/o a la proteína quinasa A (por ejemplo en un ambiente celular - por ejemplo *in vivo*) con un compuesto según se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85.

534

PIPERIDINAS SUSTITUIDAS QUE CONTIENEN UN GRUPO HETEROARILAMIDA O HETEROARILFENILO

RESUMEN

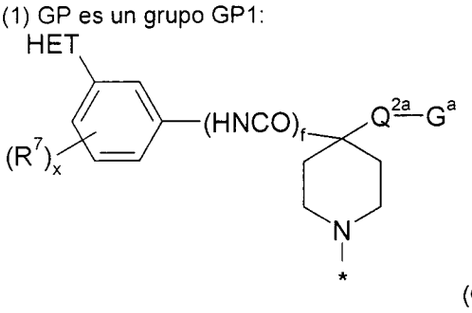
Compuestos inhibidores de PKA y PKB quinasa de la fórmula (I):



(I)

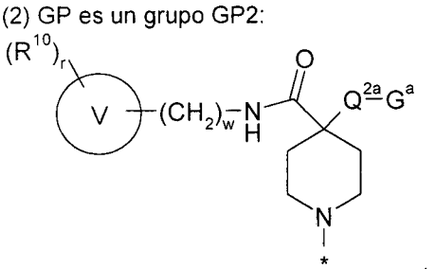
o sales, solvatos, tautómeros o N-óxidos de los mismos, donde

(1) GP es un grupo GP1:



(GP1)

(2) GP es un grupo GP2:



(GP2)

donde HET es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene hasta 4 miembros del anillo que son heteroátomos; el anillo V es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico con entre 5 y 10 miembros en el anillo; y J^1, J^2, R^4, R^7, R^{10}, Q^{2a}, G^a, x, w y f tienen los valores que se definen en las reivindicaciones.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
ELKINGTON AND FIFE LLP
Attn. Hutchins, Michael R.
Prospect House
8 Pembroke Road
Sevenoaks, Kent TN13 1XR
GRANDE BRETAGNE

	Date of mailing *(day/month/year)* 08/05/2008
Applicant's or agent's file reference MRH/P40529WO	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/GB2007/050777	International filing date *(day/month/year)* 20/12/2007
Applicant ASTEX THERAPEUTICS LIMITED	

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

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

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

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

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

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

4. **Reminders**

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

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	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	Eva Brell

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims,description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

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

Where not to file the amendments?

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

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

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
MRH/P40529WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/GB2007/050777	20/12/2007	21/12/2006
Applicant		
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/050777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C07D473/34 C07D471/04 A61K31/519 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/046024 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCE [GB]; CANC) 4 May 2006 (2006-05-04) claims 1,6-8,61,62,76,77,81-104; examples 14,15,20,21,24-43,69-78,95-97	1-112
X	WO 2006/071819 A (EXELIXIS INC [US]; RICE KEN [US]; CO ERICK WANG [US]; KIM MOON HWAN [U) 6 July 2006 (2006-07-06) page 100, paragraph 181 - page 103, paragraph 186; claims 1,49,51-57; compound 49	1-112

-/--

[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
28 April 2008	08/05/2008

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	Ladenburger, Claude

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/050777

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/117909 A (EXELIXIS INC [US]; ANAND NEEL K [US]; BLAZEY CHARLES M EXELIXIS INC [U) 15 December 2005 (2005-12-15) page 40, compounds 252722-35-3 and 252722-34-2; claims 1,2,33,34,58-65; example; table 1	1-112
P,X	WO 2007/125325 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCE [GB]; CANC) 8 November 2007 (2007-11-08) the whole document	1-112
P,X	WO 2007/125310 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCE [GB]; CANC) 8 November 2007 (2007-11-08) the whole document	1-112
P,X	WO 2007/125320 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RESERARCH ROYAL [GB]; CANC) 8 November 2007 (2007-11-08) the whole document	1-112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2007/050777

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006046024 A	04-05-2006	AR 051342 A1	03-01-2007
		EP 1812004 A1	01-08-2007
		UY 29176 A1	31-05-2006
WO 2006071819 A	06-07-2006	AU 2005322085 A1	06-07-2006
		CA 2590961 A1	06-07-2006
		EP 1848719 A1	31-10-2007
WO 2005117909 A	15-12-2005	AU 2005249380 A1	15-12-2005
		CA 2563699 A1	15-12-2005
		EP 1750727 A2	14-02-2007
		JP 2007534687 T	29-11-2007
		US 2008076774 A1	27-03-2008
WO 2007125325 A	08-11-2007	NONE	
WO 2007125310 A	08-11-2007	NONE	
WO 2007125320 A	08-11-2007	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/GB2007/050777	20.12.2007	21.12.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 C07D473/34 C07D471/04 A61K31/519 A61P35/00

Applicant
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Ladenburger, Claude Telephone No. +49 89 2399-8276

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2007/050777

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-112
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-112
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-112
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

V.2 Reasoned statement: Citations and explanations

1. Claims 88-91, 94-97, 99, 100, 104-106, 108 and 112 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) and 67.1(iv) PCT.
The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Reference is made to the following prior art documents cited in the ISR:
D1= WO 2006/046024 A
D2= WO 2006/071819 A
D3= WO 2005/117909 A

3. The range of compounds claimed in claim 1 largely overlaps with the ranges of compounds disclosed in documents D1-D3 (see relevant passages indicated in the ISR) and is alleged to exhibit the same protein kinase B (PKB or Akt) and/or protein kinase A (PKA) modulating properties. The application does not indicate any un-expected effects or properties in relation with a particular structural feature which would differentiate the claimed compounds from the prior art compounds. Hence, the subject-matter of the present application is not novel.

It is not at present apparent which part of the application could serve as a basis for a novel and inventive claim. Should the applicant nevertheless regard some particular matter as valid, then he should justify his point of view by indicating any difference vis-à-vis the state of the art and the significance thereof.

VIII. Certain observations: Article 6 PCT

1. The superfluous repetition of the definitions of T, J^1-J^2, R^q, Q^{2a}, ..., R^4 in claim 1 is contrary to the requirement of conciseness of Article 6 PCT.

The superfluous repetitions of the formulae and definitions should also be avoided in claims 3 and 29.

2. R^b and R^c, and consequently also R^a, X^1 and X^2, have two different meanings in claim 1, contrary to the requirement of Rule 10.2 PCT.

3. Claim 63 comprises all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

4. Claims 103-105 contain a reference to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

INSDOCID: <XS_____200704010CK_1_>

541

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/050777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C07D473/34 C07D471/04 A61K31/519 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/046024 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCE [GB]; CANC) 4 May 2006 (2006-05-04) claims 1,6-8,61,62,76,77,81-104; examples 14,15,20,21,24-43,69-78,95-97	1-112
X	WO 2006/071819 A (EXELIXIS INC [US]; RICE KEN [US]; CO ERICK WANG [US]; KIM MOON HWAN [U) 6 July 2006 (2006-07-06) page 100, paragraph 181 - page 103, paragraph 186; claims 1,49,51-57; compound 49	1-112

-/--

[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
28 April 2008	08/05/2008

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	Ladenburger, Claude

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/050777

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/117909 A (EXELIXIS INC [US]; ANAND NEEL K [US]; BLAZEY CHARLES M EXELIXIS INC [U) 15 December 2005 (2005-12-15) page 40, compounds 252722-35-3 and 252722-34-2; claims 1,2,33,34,58-65; example; table 1	1-112
P,X	WO 2007/125325 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCE [GB]; CANC) 8 November 2007 (2007-11-08) the whole document	1-112
P,X	WO 2007/125310 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCE [GB]; CANC) 8 November 2007 (2007-11-08) the whole document	1-112
P,X	WO 2007/125320 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RESERARCH ROYAL [GB]; CANC) 8 November 2007 (2007-11-08) the whole document	1-112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2007/050777

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006046024 A	04-05-2006	AR 051342 A1	03-01-2007
		EP 1812004 A1	01-08-2007
		UY 29176 A1	31-05-2006
WO 2006071819 A	06-07-2006	AU 2005322085 A1	06-07-2006
		CA 2590961 A1	06-07-2006
		EP 1848719 A1	31-10-2007
WO 2005117909 A	15-12-2005	AU 2005249380 A1	15-12-2005
		CA 2563699 A1	15-12-2005
		EP 1750727 A2	14-02-2007
		JP 2007534687 T	29-11-2007
		US 2008076774 A1	27-03-2008
WO 2007125325 A	08-11-2007	NONE	
WO 2007125310 A	08-11-2007	NONE	
WO 2007125320 A	08-11-2007	NONE	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [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 [X] 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:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-064207- -00000-0000
Fecha: 2009-06-19 16:17:29 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 543

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10´
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED
THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA		
	Radicación No.	9 64207
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/050777
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8679

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 64207

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 JUL. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED
THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA		
	Radicación No.	9 64207
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/050777
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8680

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 JUL. 2009
adpa11