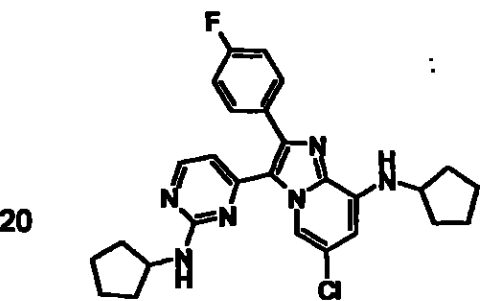


e) **N-ciclopentil-4-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina**

A partir de 1-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (700 mg, 2.1 mmoles), clorhidrato de ciclopentil guanidina (514 mg, 3.2 mmoles) y carbonato de potasio (440 mg, 3.2 mmoles) en etanol se obtuvo N-ciclopentil-4-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (720 mg, 78%) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.77 (amplia s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.64 (q, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.12 (t, 2H), 6.39 (d, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H), ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -112.5; MS m/z 442 (M+1).

EJEMPLO 39

N-{4-[6-cloro-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina

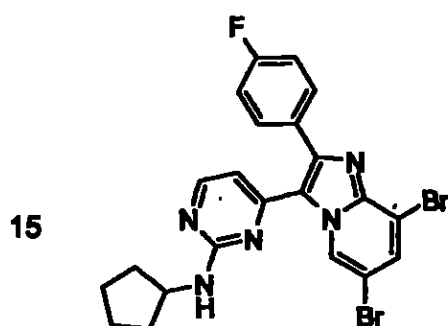


En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de N-ciclopentil-4-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (250 mg, 0.57 mmoles) y ciclopentilamina se obtuvo

N-{4-[6-cloro-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-
 α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (140 mg, 50%) como
 un sólido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.03 (amplia s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.61
 (q, 2H), 7.11 (t, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.26 (d,
 5 1H), 4.36 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.4-1.9 (m, 12H);
¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -113.4; MS m/z 491 (M+1).

EJEMPLO 40

N-ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-α]-
 10 piridin-3-il]-2-pirimidinamina



a) 6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-α]piridina

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 2-
 20 amino-3,5-dibromopiridina (15.0 g, 60 mmoles), 2-bromo-4'-
 fluoroacetofenona (13 g, 60 mmoles) y carbonato de potasio anhidro
 (8.22 g, 60 mmoles) se obtuvo, después de la recristalización a partir
 de etano, 6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-α]piridin-3-il]-2-
 pirimidinamina (18 g, 82%) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃): δ 68'(s,
 25 11-1), 7.98 (q, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (t, 2H); ¹⁹F NMR

239

(CDCl₃) δ -113.4; MS m/z 369 (M+1).

b) 1-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-etanona

5 En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, a partir de 6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina (3 g, 80 mmoles), 30 ml de anhídrido acético y ácido sulfúrico catalítico se obtuvo 1-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il)etanona como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.97 (d, 1H), 7.92 (d, 1H),
10 7.61 (q, 2H), 7.24 (t, 2H), 2.22 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -111.5; MS m/z 411 (M+1).

c) N-ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina

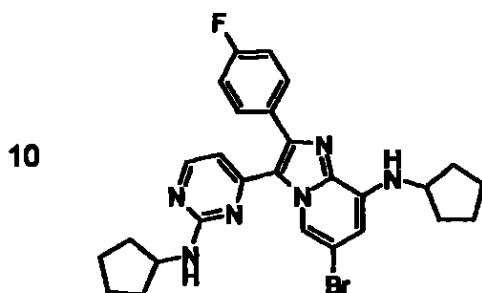
15 En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, el tratamiento de 1-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il)etanona (850 mg, 2.1 mmoles) con N,N-dimetilformamida dimetilacetal (30 ml), seguido por condensación de la (2E)-1-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-3-[dimetilamino]-
20 2-propen-1-ona con ciclopentil guanidina con ciclopentilguanidina proporcionó N-ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (600 mg, 54% para dos pasos) como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.98 (amplia s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.68 (q, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.40 (d, 1H), 5.61 (d, 1H),
25 4.36 (m, 1H), 2.02.2 (m, 2H), 1.4-2.0 (m, 6H); ¹⁹F NMR (CDCl₃)

δ -112.5; MS m/z 530 (M+1).

U17656-53

EJEMPLO 41

5 N-{4-[6-bromo-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina



En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de

15 N-ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0.19 mmoles) y ciclopentilamina se obtuvo N-{4-[6-bromo-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo-

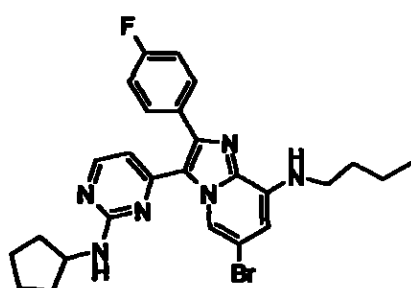
[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (70 mg, 69%) como un sólido amarillento. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.15 (amplia s, 1H),

20 8.09 (d, 1H), 7.64 (q, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.38 (m, 2H), 5.36 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.02.2 (m, 4H), 1.5-2.0 (m, 12H); ^{19}F NM R (CDCl_3) δ -113.5; MS m/z 535 (M+1).

23x 341

EJEMPLO 42

6-bromo-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina



En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3 a partir de N-ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0.19 mmoles) y n-butilamina, se obtuvo 6-bromo-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (50 mg, 50%) como un sólido amarillento. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.20 (amplia s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.63 (q, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.37 (m, 2H), 5.29 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 10H), 1.02 (t, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.4; MS m/z 523 (M+1).

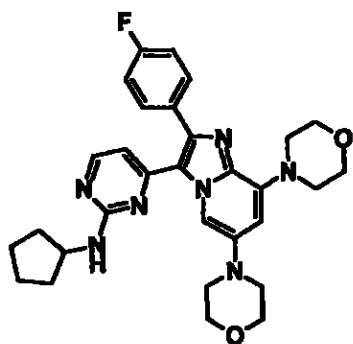
15

20

EJEMPLO 43

N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6,8-di(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina

5



10

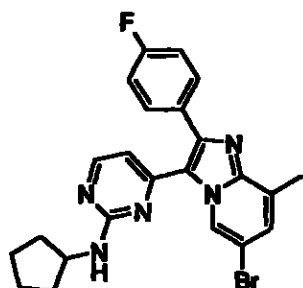
En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3, a partir de N-ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (100 mg, 0.19 mmoles) y morfolina a 15 100°C durante 3 días, se obtuvo N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6,8-di(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (25 mg, 24%) como un sólido amarillento. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (q, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.45 (m, 1H); 4.03 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 20 3.13 (m, 4H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -114.1; MS m/z 545 (M+1).

239 243

EJEMPLO 44

N-{4-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-yl]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina

5



10

a) 6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridina

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a partir de 2-amino-5-bromo-3-metil piridina (14.0 g, 75 mmoles), 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (19.5 g, 90 mmoles) y carbonato de potasio anhidro (12.4 g, 90 mmoles) se obtuvo 6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridina (16.2 g, 71%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H), 7.96 (q, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 2.68 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -114.3; MS m/z 305 (M+1).

20

b) 6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído

Se trató 6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridina (6 g, 0.021 moles) con 2.8 ml de oxicloruro de fósforo en N,N-dimetilformamida en una forma similar a aquella descrita en el

25

Ejemplo 2 para dar 6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (5.7 g, 85%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 10.04 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.86 (q, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (t, 2H), 2.75 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -111.0; MS m/z 334 (M+1).

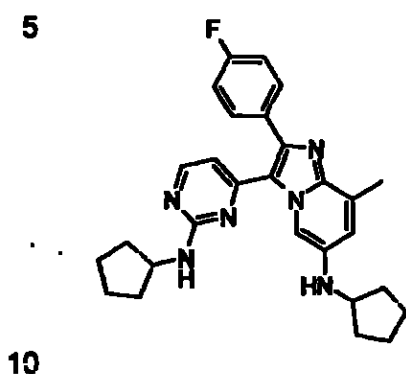
c) N-{4-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a partir de 6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (4 g, 0.012 mmoles) se obtuvo 1-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (1.9 g, 44%) como un sólido. Este sólido se trató con clorhidrato de ciclopentilguanidina (1.3 g, 8 mmoles) y carbonato anhidro (1.11 g, 8 mmoles) en etanol como se describió en el Ejemplo 2 para dar, después de cromatografía de gel de sílice (1:1 acetato de etilo:hexano), N-{4-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (1.2 g, 25%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.83 (amplia s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.67 (q, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, 2H), 6.39 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.8; MS m/z 467 (M+1).

241 245

EJEMPLO 45

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-6-amino



En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3, a partir de N-{4-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (100 mg, 0.21 mmoles) y ciclopentilamina se obtuvo N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-6-amino (40 mg, 40%) como una espuma amarillenta. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.73 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.63 (q, 2H), 7.12 (t, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.41.9 (m, 12H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -114.4; MS

15

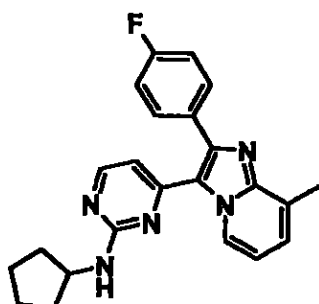
20 m/z 472 ($\text{M}+1$).

242 246

EJEMPLO 46

N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidina

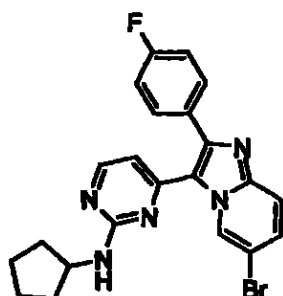
5



10

Se disolvió en etanol N-{4-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (120 mg, 0.26 mmoles). A esta solución se agregó paladio sobre carbón al 10% y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se removi6 a través de filtración y la solución resultante se concentró a un sólido. Este sólido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1:1 acetato de etilo:hexano) para dar 70 mg (70%) de N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidina como una espuma amarillenta. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.45 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (q, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.86 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.7;

20

EJEMPLO 47**N-(4-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil]-N-ciclopentilamina****a) 6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina**

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a partir de 2-amino-5-bromopiridina (14.0 g, 81 mmoles), 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (21.0 g, 97 mmoles) y carbonato de potasio anhidro (13.4 g, 97 mmoles) se obtuvo, después de recristalización de acetonitrilo, 6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina (12.5 g, 53%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.30 (d, 1H), 7.94 (q, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.17 (t, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.8; MS m/z 291 (M+1).

15

20

b) 6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído

Se trató 6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina (7 g, 0.024 moles) con oxicloruro de fósforo (3.4 ml, 36 mmoles) en N,N-dimetilformamida en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2 para dar, después de la recristalización a partir de

25

acetonitrilo, 6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (6.12 g, 80%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 10.08 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.86 (q, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.28 (t, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -110.6; MS m/z 320 (M+1).

5

c) 1-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il]-2-propin-1-ol

Se trató 6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (5g, 0.016 moles) con bromuro de etinilmagnesio (80 ml de 0.5 M de una solución en tetrahidrofurano) en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2 para dar, después de la recristalización a partir de acetato de etilo, 1-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il]-2-propin-1-ol (3.3 g, 60%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.87 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 6.62 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.74 (d, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -114.0; MS m/z 345 (M+1).

d) 1-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona

Se trató 1-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il]-2-propin-1-ol (2 g, 5.8 mmoles) con óxido de manganeso (VI) en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2 para dar, después de la filtración y cromatografía de gel de sílice (2% de metanol en diclorometano), 1-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (1.2 g, 60%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3): δ

245 249

172

9.94 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.22 (t, 2H), 2.94 (s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -111.3.

e) N-{4-[6-bromo-2-[4-fluorofenil]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a partir de 1-[6-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (1.0 g, 2.9 mmoles) clorhidrato de ciclopentilguanidina (0.71 g, 4.4 mmoles) y carbonato anhidro (0.6 g, 4.4 mmoles) se obtuvo N-{4-[6-bromo-2-[4-fluorofenil]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (0.8 g, 61%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.0 (amplia s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.17 (t, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.30 (d, 1H); 4.40 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.4-2.0 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -112.8; MS m/z 452 (M+1).

15

20

25

246 280

EJEMPLO 48

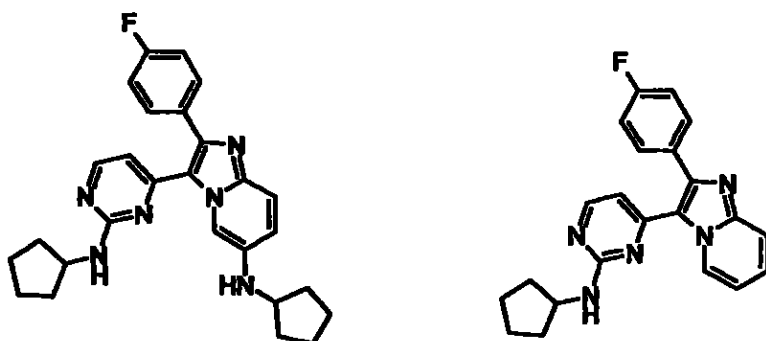
N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-6-amina y

5

EJEMPLO 49

N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina

10



15

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3 a partir de N-{4-[6-bromo-2-[4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (100 mg, 0.22 mmoles) y ciclopentilamina se obtuvo N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-6-amina (43

20

mg, 43%) como una espuma amarilla, y N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (10 mg, 12%) como una espuma. Para N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-

25

α]piridin-6-amina: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.83 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.64 (q, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.12 (t, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H),

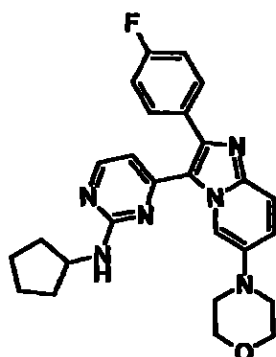
5.18 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.75 (m 1H), 3.5 (amplia s, 1H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.4-1.9 (m, 12H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -114.1; MS m/z 457 (M+1). Para N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.58 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.9-1.4 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.4. U17656-17.

10

EJEMPLO 50

N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina

15



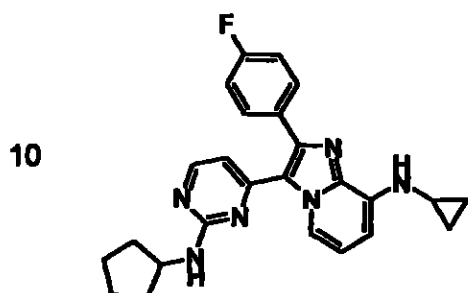
En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3 a partir de N-{4-[6-bromo-2-[4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (100 mg, 0.22 mmoles) y morfolina se obtuvo N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (20 mg, 20%) como una espuma. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.44 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.94 (m,

25

4H), 3.15 (m, 4H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.7; MS m/z 459 ($M+1$).

EJEMPLO 51

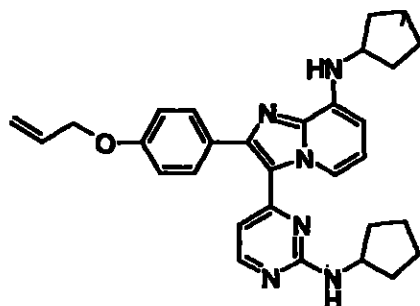
5 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina



En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3 a partir
15 de N-ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (70 mg, 0.13 mmoles) y ciclopropilamina se obtuvo 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (10 mg, 18%) como una
espuma. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.92 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64 (q, 2H),
20 7.14 (t, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 0.6-1.9 (m, 10H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.83; MS m/z 430 ($M+1$).

EJEMPLO 52**2-[4-(aliloxy)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina**

5



10

A una solución de 4-{8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}fenol (110 mg, 0.24 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se agregó bromuro de alilo (27 μ l, 0.31 mmoles) y carbonato de cesio (160 mg, 0.48 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a un sólido. El residuo se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea (1:1 acetato de etilo:hexanos) para dar 2-[4-(aliloxy)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (40 mg, 34%) como una espuma amarilla. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.87 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.1 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 5.30 (m, 3H); 4.58 (d, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.92 (m, 1H),

25

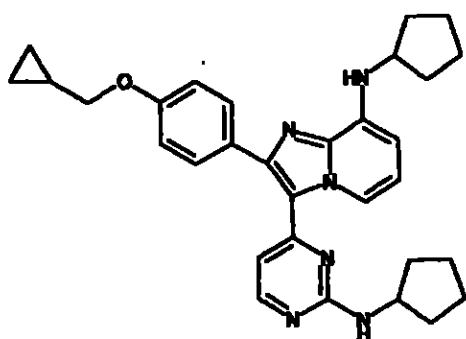
2.10-2.00 (m, 4H), 1.76-1.45 (m, 12H); MS m/z 495 (M+1).

EJEMPLO 53

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-[4-(ciclopentilmetoxi)fenil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

5

10



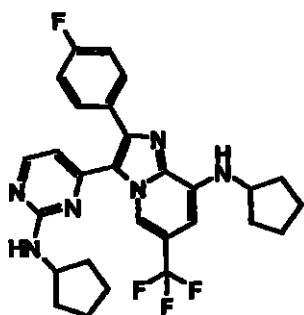
En una forma similar a aquella descrita anteriormente, a partir de 4-{8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-imidazo[1,2- α]piridin-2-il}fenol (65 mg, 0.14 mmoles) y bromuro de ciclopropilmetilo se obtuvo N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-[4-(ciclopentilmetoxi)fenil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (34 mg, 47%) como una espuma amarilla. ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.87 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.25 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (d, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.77-1.53 (m, 12H), 0.88 (m, 1H), 0.67 (m, 2H), 0.38 (m, 2H). MS m/z 509 (M+1).

25

EJEMPLO 54

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

5



10

En una forma similar a aquella descrita anteriormente, se obtuvo N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina como un sólido amarillo. Rf 0.31 (4:1 hexano:acetato de etilo). ^1H NMR (CDCl₃) δ 9.32 (br, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.09 (t, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.81-1.50 (m, 12H); MS m/z 525 (M+1).

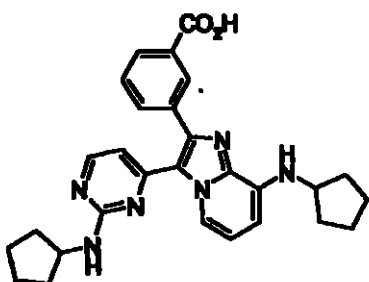
15

EJEMPLO 55

Acido 3-[8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]imidazo[1,2- α]piridin-2-il]benzoico

20

25



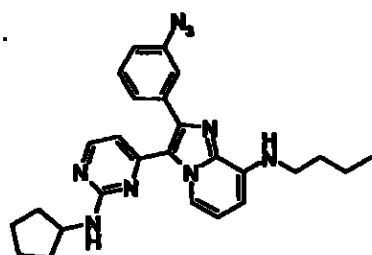
El compuesto del título se preparó en una forma similar a los ejemplos previos para dar un aceite naranja como la sal de clorhidrato. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.04 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.15-1.65 (m, 16 H); MS m/z 483 (M+1).

EJEMPLO 56

2-(3-azidofenil)-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-

10

il]imidazo[1,2-α]piridin-8-amina



15

El compuesto del Título se preparó en una forma similar a los ejemplos previos para dar un sólido de color canela. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.49 (amplia, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.29 (amplia, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.35 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.79-1.47 (m, 10 H), 1.27 (m, 2H), 0.86 (t, 3H); MS m/z 467 (M+1); IR (película) 2101 cm⁻¹.

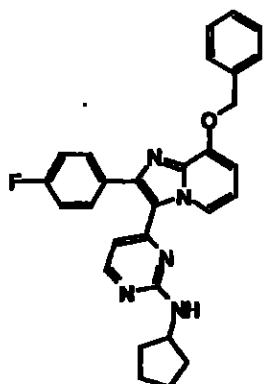
25

253 257

EJEMPLO 57

**4-[8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-Il]-N-
ciclopentilpirimidin-2-amina**

5



10

a) 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina

Se calentaron 3-(benciloxi)piridin-2-amina (2.52 g, 13 mmoles) y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (2.73 g, 13 mmoles) en 30 ml de etanol a 75°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice, eluyendo con diclorometano y después 10% de metanol en diclorometano para producir 1.03 g (25%) de 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01 (dd, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.14 (t, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.44 (s, 2H); MS m/z 319 (M+1).

b) 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-3-yodoimidazo[1,2- α]piridina

A una solución a 0°C de 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina (0.25 g, 0.79 mmoles) en 8.0 ml de

25

N,N-dimetilformamida se agregó gota a gota una solución de N-yodosuccinimida (0.17 g, 0.79 mmoles) en 4 ml de N,N-dimetilformamida. La reacción se agitó durante 2.5 horas y se concentró a un volumen de 2 ml. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con 1 M de hidróxido de sodio acuoso, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 5% de acetona en diclorometano para producir 0.23 (67%) de 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-3-yodoimidazo[1,2- α]piridina. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.10 (dd, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.19 (t, 2H), 6.81 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.46 (s, 2H); MS m/z 445 (M+1).

c) 2-(metilsulfanil)-4-(tributilestanil)pirimidina

A una solución de 4-yodo-2-(metilsulfanil)pirimidina (1.0 g, 4.0 mmoles) en 6 ml de tetrahidrofurano se agregó 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestano (4.1 ml, 8.2 mmoles), acetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.90 g, 0.12 mmoles) y 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (12 ml, 12 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos para producir 0.34 g (37%) de 2-(metilsulfanil)-4-(tributilestanil)pirimidina. MS m/z 416 (M+1).

25 359

d) 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]imidazo[1,2- α]piridina

A una mezcla de 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-3-yodoimidazo[1,2- α]piridina (0.15 g, 0.35 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (30 mg, 0.0035 mmoles) en 3 ml de tolueno se agregó 2-(metilsulfanil)-4-(tributilestanil)pirimidina (0.19 g, 0.46 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C en un tubo sellado durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo antes de vaciarse a una solución de fluoruro de potasio acuosa al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con diclorometano y después 5% de acetona en diclorometano para producir 60 mg (39%) de 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]imidazo[1,2- α]piridina. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.18 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.68 (dd, 2H), 7.54 (2H), 7.41 (m, 3H), 7.16 (t, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.67 (s, 3H). MS m/z 443 (M+1).

e) 4-[8-(benciloxi)-2-[4-fluorofenil]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentilpirimidin-2-amina

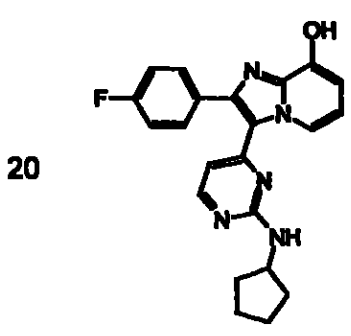
A una solución a 0°C de 8-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]imidazó[1,2- α]piridina (60 mg, 0.14 mmoles) en 3 ml de diclorometano se agregó ácido 3-cloroperoxibenzolco (34 mg, 0.20 mmoles). La mezcla se dejó

256 360

calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La
mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de
sodio acuoso saturado y se concentró. El residuo se disolvió en
ciclopentilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5
5 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante
cromatografía de sílice, eluyendo con 5% de acetona y diclorometano
para producir 55 mg (84%) de 4-[8-(benciloxi)-2-[4-
fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentilpirimidin-2-amina.
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.11 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.72 (dd, 2H), 7.54 (d,
10 2H), 7.41 (m, 3H), 7.13 (t, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.44 (d,
1H), 5.46 (d, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.75 (m,
6H); MS m/z 480 (M+1).

EJEMPLO 58

15 3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-
 α]piridin-8-ol



A una solución de 4-[8-(benciloxi)-2-[4-fluorofenil)imidazo[1,2-
25 α]piridin-3-il]-N-ciclopentilpirimidin-2-amina (30 mg, 0.063 mmoles)

25x 261

en 2 ml de etanol se agregó paladio sobre carbón al 10% (4 mg). La mezcla se agitó bajo 0.703 kg/cm² de hidrógeno durante 3 horas. Se agregó más paladio sobre carbón al 10% (5 mg) y la mezcla se agitó bajo 1.0545 kg/cm² de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se
5 removió a través de filtración de la mezcla mediante celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con 10% de acetona en diclorometano para producir 15 mg (60%) de 3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-ol. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.10 (m,
10 1H), 8.13 (d, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.38 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.73 (m, 6H); MS m/z 390 (M+1).

EJEMPLO 59

15

Actividad Biológica

En el siguiente ejemplo, "MEM" significa Medio Esencial Mínimo; "FBS" significa Suero de Bovino Fetal; "NP40" y "Igepal" son detergentes; "MOI" representa Multiplicidad de Infección; "NaOH"
20 significa hidróxido de sodio; "MgCl₂" significa cloruro de magnesio; "dATP" significa 5'-trifosfato de desoxiadenocina; "dUTP" significa 5'-trifosfato de desoxiuridina; "dCTP" significa 5'-trifosfato de desoxicitidina; "dGTP" significa 5'-trifosfato de desoxiguanosina; "GuSCN" significa tiocianato de guanidinio; "EDTA" significa ácido etilendiamino tetraacético; "TE" significa tris-EDTA; "SCC" significa

25

cloruro de sodio/citrato de sodio; "APE" significa una solución de acetato de amonio, fosfato de amonio, EDT; "PBS" significa salina regulada en su pH con fosfato; y "HRP" significa peroxidasa de rábano.

5

a) Cultivo de Tejido e Infección por HSV

Se mantuvieron 76 células Vero en un medio MEM con sales de Earle, L-glutamina, 8% de FBS (Hyclone, A-1111-L) y 100 unidades/ml de penicilina-100 µg/ml de estreptomicina. Para las
10 condiciones del ensayo el FBS se reflujo 2%. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejido de 96 cavidades a una densidad de 5×10^4 células/cavidad después de haber sido incubadas durante 45 minutos a 37°C en presencia de HVS-1 o HSV-2 (MOI=0.001). Se agregaron compuesto de prueba a las cavidades y
15 las placas se incubaron a 37°C durante 40-48 horas. Se prepararon lisatos de células como sigue: se removió el medio y se reemplazó con 150 µl/cavidad de 0.2 N de NaOH con 1% de Igepal CA 630 o NP-40. Las placas se incubaron hasta 14 días a temperatura ambiente en una cámara humedecida para evitar la evaporación.

20

b) Preparación de ADN de Detección

Para la sonda de detección, se utilizó un fragmento de PCR de 710 bp marcado con digoxigenina, purificado con gel de la secuencia HSV UL-15. Las condiciones de la PCR incluyeron 0.5 µM de
25 iniciadores, 180 µM dTTP, 20 µM dUTP-digoxigenina (Boehringer

Mannheim 1558706), 200 μ M de cada uno de dATP, dCTP, y dGTP, 1X PCR Buffer II (Perkin Elmer), 2.5 mM $MgCl_2$, 0.025 unidades/ μ l de polimerasa AmpliTaq Gold (Perkin Elmer), y 5 ng de ADN de HSV purificado con gel por 100 μ L. Las condiciones de extensión fueron 10 minutos a 95°C, seguido por 30 ciclos de 95°C durante 1 minuto, 55°C durante 30 segundos, y 72°C durante 2 minutos. La amplificación se completó con una incubación de 10 minutos a 72°C. Se seleccionaron iniciadores para amplificar una sonda de 728 bp extendiendo una extensión de marco de lectura abierto HSV UL15 (nucleótidos 249-977). Se purificaron transcripciones de estructura de cadena individual con equipos de Promega M13 Wizard kits. El producto final se mezcló 1:1 con una mezcla de 6 M GuSCN, 100 mM EDTA y 200 μ g/ml de ADN de esperma de arenque y se almacenó a 4°C.

15

c) Preparación de Placas de Captura

El plásmido de ADN de captura (región HSV UL13 en pUC) fue linearizado cortando con Xba I, desnaturalizado durante 15 minutos a 95°C y diluido inmediatamente en una solución de revestimiento de ADN Reacti-Bind (Pierce, 17250, diluido 1:1 con regulador de pH de TE, pH 8) a 1 ng/ μ l. Se agregaron 75 μ l/cavidad a placas de 96 cavidades blancas Corning (#3922 o 9690) y se incubaron a temperatura ambiente durante por lo menos 4 horas antes de lavar dos veces con 300 μ l/cavidad de 0.2X SSC/0.05% Tween-20 (regulador de pH SSC/T). Las placas después se incubaron durante

25

la noche a temperatura ambiente con 150 μ L/web 0.2 N NaOH, 1% IGEPAL y 10 μ g/ml de ADN de espermatozoos de arenque.

d) Hibridación

5 Veintisiete (27) μ L de lisato de célula se combinó con 45 μ L de la solución de hibridación (concentración final: 3M GuSCN, 50 mM EDTA, 100 μ g/ml de ADN de espermatozoos de salmón, 5X de una solución de Denhardt, 0.25X de APE, y 5 ng de sonda de detección marcada con digoxigenina). La solución de APE es 1.5 M de NH_4 -acetato, 0.15
10 M de fosfato de amonio monobásico, y 5 mM de EDTA ajustado a un pH de 6.0. Se agregaron 50 μ L de aceite mineral para evitar la evaporación. Las placas de hibridación se incubaron a 95°C durante 10 minutos para desnaturalizar el ADN, después se incubaron a 42°C durante la noche. Las placas se lavaron 6 veces con 300 μ L/cavidad
15 de regulador de pH SSC/T, después se incubaron con 75 μ L/cavidad de anticuerpo conjugado con HRP anti-digoxigenina (Boehringer Mannheim 1207733, 1:5000 en TE) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las cavidades se lavaron 6 veces con 300 μ L/cavidad con PBS/0.05% de Tween-20 antes de que se agregaran 75 μ L/cavidad
20 del sustrato SuperSignal LBA (Pierce). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se midió la quimioluminiscencia en un lector de Wallac Victor.

e) Resultados

25 Se obtuvieron los siguientes resultados para HSV-1

261 368

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	IC ₅₀ (μM)
1	0.6
2	3.9
3	0.4
4	1.4
5	0.65
6	0.34
7	2.4
8	>5.0
9	1.2
10	1.75
11	3.3
15	2.3
16	0.37
17	3.1
18	0.34
19	3.74
20	0.71
21	0.64
22	0.84
23	0.21
24	0.56

762 266

5

10

15

20

25

25	0.3
26	0.31
27	0.2
28	6.3
29	>5.0
30	1.6
31	1.2
32	3.3
33	1.6
34	1.5
35	1.46
36	0.65
37	na
38	0.95
39	1.4
40	0.79
41	0.18
42	0.29
43	0.47
44	1.2
45	0.14
46	1.5

263 267

5

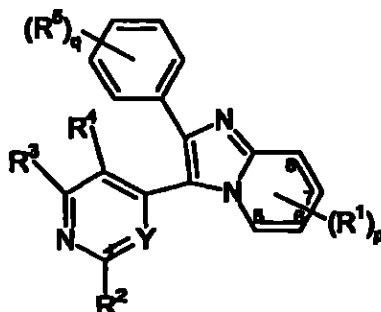
10

47	4
48	2.1
49	3.3
50	0.18
51	0.51
52	0.62
53	0.2
54	0.84
55	7.0
56	2.9
57	0.97
58	0.2

15 Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y profilaxis de infecciones virales por herpes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OR^{10}AY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}AY$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}AY$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}O-C(O)R^8$, $-R^{10}O-C(O)AY$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $R^{10}O-S(O)_nR^8$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7AY$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, ciano, nitro y azido; o dos grupos adyacentes R^1 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, OR^8 , $-C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^8R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^8R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^8$, $-R^{10}NHSO_2R^8$ y $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$;

265 369

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, en donde w es 1-10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$;

n es 0, 1 o 2;

Y es N o CH;

R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}AY$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$, $-C(O)AY$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7AY$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$,

clano, nitro y azido; o

dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o arilo;

en donde cuando Y es CH, R^3 no es $-NR^7AY$;

y sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales.

266 270

2. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-(1-pirrolidinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

N-Butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-metil-2-pirimidinamina;

N-Ciclopentil-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-Cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il]fenol;

8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)imidazo[1,2- α]piridina;

4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-piridinamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-Cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

3-[8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il]fenol;

2-[3-(Aliloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-

267 31

α]piridin-8-amina;

4-[8-Cloro-2-(4-metilfenil)]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metilfenil) imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-(2-metoxetil)-2-(4-metilfenil) imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-4-[2-(4-metilfenil)-8-(4-morfolinil)]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

4-[8-Cloro-2-(2-naftil)]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-pirimidinamina;

N-Ciclopropil-3-[2-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-2-(2-naftil) imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-Cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]]imidazo[1,2- α]piridin-2-il]benzonitrilo;

4-[8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]]imidazo [1,2- α]piridin-2-il]benzonitrilo;

4-[3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)]imidazo[1,2- α] piridin-2-il]benzonitrilo;

4-[3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)]imidazo[1,2- α] piridin-2-il]benzamida;

4-[8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil] imidazo[1,2- α]piridin-2-il]benzamida;

N-[4-[8-Cloro-2-(3-nitrofenil)]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil]-N-ciclopentilamina;

N-Ciclopentil-4-[8-(4-morfolinil)-2-(3-nitrofenil)]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

4-[2-(3-Aminofenil)-8-cloroimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina;

2-(3-Aminofenil)-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil] imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(3-

[(ciclopropilmetil)amino]fenil)]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

2-[3-[Bis(ciclopropilmetil)amino]fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

268 372

3-[8-Cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il]benzonitrilo;

3-[8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo [1,2- α]piridin-2-il]benzonitrilo;

N-Ciclopentil-4-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

N-[4-[6-Cloro-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α] piridin-3-il]-2-pirimidinil]-N-ciclopentilamina;

N-Ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

N-[4-[6-Bromo-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α] piridin-3-il]-2-pirimidinil]-N-ciclopentilamina;

6-Bromo-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil) imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6,8-di(4-morfolinil)imidazo[1,2- α] piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

N-[4-[6-Bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil]-N-ciclopentilamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-6-amina;

N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

N-[4-[6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil] -N-ciclopentilamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil) imidazo[1,2- α]piridin-6-amina;

N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α] piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclopropil-2-(4-fluorofenil) imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

2-[4-(Alloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil] imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-[4-

(ciclopropilmetoxi)fenil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-6-

(trifluorometil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

ácido 3-[8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]imidazo[1,2- α]piridin-2-il]benzoico;

2-(3-Azidofenil)-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]imidazo [1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-(Bencloxi)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentilpirimidin-2-amina;

y

3-[2-(Ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-ol,

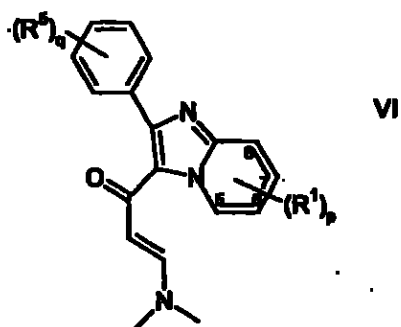
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2.

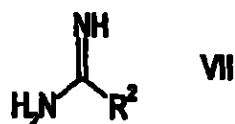
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste de aciclovir y valaciclovir.

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde Y es N; R² se selecciona del grupo que consiste de alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAY, -S(O)_nNR⁷R⁸, -S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; y R³ y R⁴ son ambos H, en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):

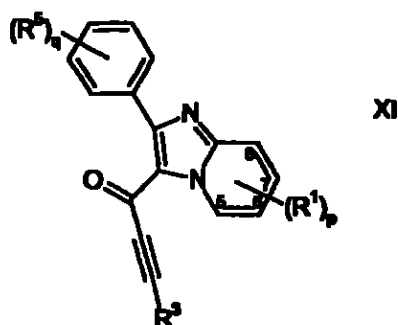
20330



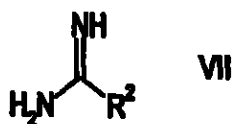
con un compuesto de fórmula (VII)



6. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde Y es N; R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ar$; R^3 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, Ay, Het, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NHR^8$, $-NR^7R^8$ (en donde R^7 y R^8 no son H), $-R^{10}OR^7$ y $-R^{10}NR^7R^8$; y R^4 es H, en donde dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XI):



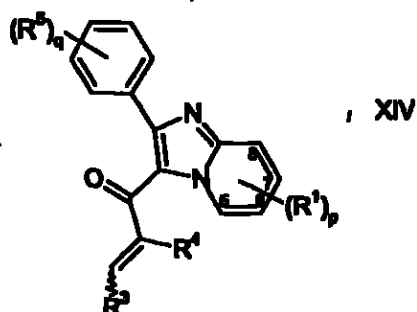
con un compuesto de la fórmula (VII):



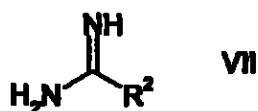
7. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde Y es N y R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, -

271 378

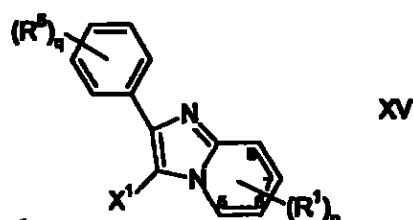
$S(O)_nR^6$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$, en donde dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV):



con un compuesto de la fórmula (VII):

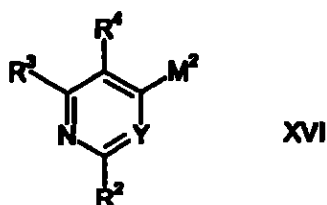


8. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV):



en donde X^1 es halo;

con un compuesto de la fórmula (XVI):



en donde M^2 se selecciona del grupo que consiste de $-B(OH)_2$, $-B(ORa)_2$, $-B(Ra)_2$, $-Sn(Ra)_3$, Zn -haluro, $ZnRa$, y Mg -haluro, en donde Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro

27 276

es halo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para utilizarse en terapia.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de una condición o enfermedad asociadas con una infección viral por herpes en un animal.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 77
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

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 []

Eduar Navarro
Firma Responsable

Fecha 16-12-2003

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folios 279 y 280
Extrada publicación



274 ZPA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLORED A
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 01701

ASUNTO:

Radicación N°	03-112357
Solicitud Internacional	PCT/SE02/01311
Fecha Inicio fase nacional	02/02/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

? ?

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:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE IMIDAZO'1,2-A-PIRIDINA PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES POR HERPES".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 03-109.957.-**

1. Me refiero a mi solicitud de Patente de 16 de Diciembre de 2003.
2. Anexo me permito presentar a usted documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi representado de los derechos sobre el mismo, debidamente apostillado, junto con la Traducción Oficial número 2004-01-27-026 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 201365 de 27 de Enero de 2004, correspondiente a dicho documento de traspaso.
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSÉ ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-01-27-026
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Legalización de un Traspaso, documento escrito simultáneamente en inglés y en español, en el cual los suscritos Kristjan Gudmundsson y Brian A. Johns ceden a SmithKline Beecham Corporation los derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención llamada DERIVADOS DE IMIDAZO'1,2-A-PIRIDINA PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES POR HERPES.

Lugar y fecha: Durham, NC 1 de diciembre de 2003

(firma: ilegible)

Kristjan Gudmundsson

Lugar y fecha: Durham, NC 1 de diciembre de 2003

(firma: ilegible)

Brian A. Johns

277 284

Estado de Carolina del Norte

Condado de Durham

Yo, Marilyn Eldridge, un Notario Publico para el Condado de Chatham, mediante el presente certifico que Kristjan Gudmundsson y Brian A. Johns comparecieron personalmente ante mí este día y reconocieron la debida ejecución del instrumento anterior.

En testimonio de lo cual, coloco mi firma y sello oficial, este día 1 de diciembre de 2003.

(firma: ilegible)

Notario Público

Mi comisión expira el 8 de noviembre de 2005

Sello Notarial.

278 205

Condado de Chatham

Reba G. Thomas

Registrador de Escrituras

Dirección y teléfono

Estado de Carolina del Norte

Condado de Chatham

CERTIFICADO DE REGISTRO DE ESCRITURAS DE QUE
EL NOTARIO PUBLICO ACTUABA COMO NOTARIO
EN EL MOMENTO DE LA FIRMA

Yo, Reba G. Thomas, Registrador de Escrituras del condado y estado anteriormente mencionados, mediante el presente certifico que Marilyn Eldridge era en el momento de firmar el certificado (o anexo), anterior un Notario Publico debidamente comisionado y calificado en y para el Condado de Chatham, Estado de Carolina del Norte, y como tal se le debe dar plena fe y credito a sus actos oficiales; y, además, que la firma en el presente es en la escritura del notario

En testimonio de lo cual, he colocado mi firma y el sello de oficina, este día 6 de enero de 2004.

27-2026

Reba G. Thomas

Por: (firma: ilegible) Asistente

Registrador de Escrituras

(SELLO NOTARIAL)

Condado de Chatham, NC

200 287

APOSTILLA

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

1. Pals: Estados Unidos de América
2. Este documento público
ha sido firmado por Beverly H Kay
3. actuando como el Sub-Registrador de Escrituras
4. lleva el sello/estampilla de Reba G. Thomas, Registrador de Escrituras

Condado de Chatham, Carolina del Norte

Certificado

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el día 15 de enero de 2004
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 843
9. Timbre/Sello
10. Firma (ilegible)

Sello del Departamento del Secretario
de Estado del Estado de Carolina del Norte

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de enero de 2004,
en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
JUSTICIA
Y
FUEJOS
Anta Escobar
701365

CUYA FIRMADO RECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
ZONA ENE 27-1-2:33
J. L. DE LAS FUERZAS
ECCLESIA D.C.

201 988

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by BEVERLY H KAY
3. acting in the capacity of ASSISTANT REGISTER OF DEEDS
REBA G. THOMAS, REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF CHATHAM, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 15TH DAY OF JANUARY, 2004
7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 843
9. Seal/Stamp:
10. Signature



Clair J. Marshall

COUNTY OF CHATHAM

REBA G. THOMAS
REGISTER OF DEEDS



PITTSBORO, N. C. 27312
ORGANIZED 1770 707 SQUARE MILES

282 2004
P. O. BOX 758
PITTSBORO, NC 27312

TELEPHONE
(919) 542-8235

STATE OF NORTH CAROLINA
CHATHAM COUNTY

CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT NOTARY PUBLIC WAS ACTING
NOTARY AT THE TIME OF SIGNATURE

I, Reba G. Thomas, Register of Deeds of the aforesaid county and state, do hereby certify that Marilyn Eldridge was at the time of signing the foregoing (or annexed) certificate, a duly commissioned and qualified Notary Public in and for the County of Chatham, State of North Carolina, and as such full faith and credit is due to official acts; and further that the signature thereto is the notary's handwriting.

In testimony whereof, I hereunto set my hand and seal of office, this 6th day of January, 2004.

Reba G. Thomas
Register of Deeds
Chatham County, NC

By: Brenda H. King Assistant
(SEAL)

Kristjan Gudmundsson
Brian A. Johns

By means of this document assign to

SmithKline Beecham Corporation

A company organized under the laws of
United States

Domiciled in

One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101
US

(hereinafter referred to as the ASSIGNEE. All
my (our) rights, title and interest in and to my
(our) invention for a new and useful
improvement entitled and as fully set forth and
described in:

IMIDAZO [1,2-A]PYRIDINE DERIVATIVES FOR
THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF
HERPES VIRAL INFECTIONS

So far as the Republic of Colombia is
concerned.

Place and date: Durham, NC, Dec 1 2003

Kristjan Gudmundsson
Kristjan Gudmundsson

Place and date: Durham, NC, Dec 1, 2003

Brian A. Johns
Brian A. Johns

Kristjan Gudmundsson
Brian A. Johns

por medio de la present cedo (cedemos) a

SmithKline Beecham Corporation

una compañia organizada bajo las
leyes de Estados Unidos

domiciliada en

One Franklin Plaza, Philadelphia, PA
19101 Estados Unidos

(de ahora en adelante el CESIONARIO), todos
mis (nuestros) derechos, título e interés sobre
mi (nuestra) invención tal como describe en:

Derivados de imidazo [1,2-A]
piridina para la profilaxis y el
tratamiento de infecciones virales por
herpes

En lo que concierne a la Republica de
Colombia.

Lugar y Fecha: Durham, NC
Diciembre 1, 2003

Kristjan Gudmundsson

Lugar y Fecha: Durham, NC
Diciembre 1, 2003

Brian A. Johns

State of North Carolina	
<u>Durham</u> County	
I, <u>Morison Eldridge</u> , a Notary Public for <u>Chatham</u>	
County and State, do hereby certify that <u>Kristjan Gudmundsson</u>	
and <u>Brian A. Johns</u> personally appeared	
before me this day and acknowledged the due execution	
of the foregoing instrument.	
Witness my hand and official seal, this the <u>1st</u>	
day of <u>December</u> , <u>2003</u> .	
<u>Morison Eldridge</u>	
Notary Public	
My commission expires on <u>Nov 8, 2005</u>	



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE IMIDAZO'1,2-A-PIRIDINA PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES POR HERPES".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 03-109.957.-**

1. Me refiero al requerimiento dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 13 de Febrero de 2004.
2. Dando cumplimiento al mencionado requerimiento, atentamente me permito manifestar a usted que el documento que acredita el traspaso que los inventores del invento de la referencia hacen en favor de mi representado de los derechos sobre el mismo, en el presente caso, fue presentado a este Despacho junto con su Traducción Oficial, mediante memorial del 29 de Enero de 2004.
3. En vista de lo anterior y teniendo en cuenta que el solicitante ya dió cumplimiento con el requisito de presentación del documento de cesión para el presente caso, solicito a ese Despacho proceder de conformidad con el trámite de la solicitud.
4. Adjunto al presente encontrará copia del memorial mediante el cual se presentó el documento de traspaso el 29 de Enero de 2004.