

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

Carrera 9 No. 74-08 Of. 504
Bogotá, D.C. Colombia
Teléfono: +57(1)376 4200
Fax: +57(1) 376 1707
prc@prc-laws.com

Bogotá, D.C., 10 de Noviembre de 2003

Señora Jefe
División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Radicación: 03021895 00000002
Fecha (RMD): 2003-11-11 16:26:23
Tramite: 011 PCI-PATENTE 379 FASE NULI 444 DEMANDA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 184

Patente: **COMPUESTOS PIRAZOLES UTILES COMO INHIBIDORES DE PROTEIN QUINASAS.**

Solicitante: **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.**

Expediente: 03.021.895

Me refiero al Oficio No. 07740 de ese Despacho, notificado por fijación en lista de 19 de Septiembre de 2003.

Anexo al presente:

1. Nueva impresión de los dibujos (páginas 8-9, 41-44, 46-47, 52-53, 55-56, 61-81, 85, 89, 91, 96-106, 112, 117-118, 120, 125-127, 131, 136-139, 141-142, 149-155, 158, 163, 170, 174, 181-185, 188, 193, 201-204, 207, 211, 213, 220-225, 228, 232-235, 237, 244, 249, 255, 259, 264-276, 280, 282, 284-286, 288-289, 292, 294-295, 297-309, 427, 440-446).
2. Fotocopia, debidamente autenticada, del poder a mí conferido para actuar en el asunto de la referencia, así como Certificación de Notario Público que acredita la existencia y representación legal de la sociedad peticionaria, debidamente Apostillados.

NIL 830.008.752-8

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

3. Traducción oficial No. 009/2003, correspondiente a los anteriores documentos, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 442163 de 13 de Mayo de 2003.
4. Fotocopia, debidamente autenticada, del documento en que consta la cesión del derecho a la patente de los inventores al solicitante, debidamente Apostillada.
5. Traducción oficial No. 014/2003, correspondiente a los anteriores documentos, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 450643 de 10 de Junio de 2003.

De la Señora Jefe,

Ernesto Caveller

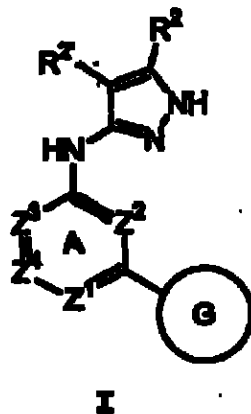
Ernesto Caveller Franco
C.C. 19.081.620
T.P. 11519

3
8 481

Hay una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades humanas. Las protein quinasas aurora-2 y GSK-3 son objetivos especialmente atractivos para el hallazgo de nuevos terapéuticos debido a su importante papel en el cáncer, la diabetes, la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos son efectivos como inhibidores de protein quinasa, particularmente como inhibidores de la aurora-2 y la GSK-3. Estos compuestos tienen la fórmula general I:

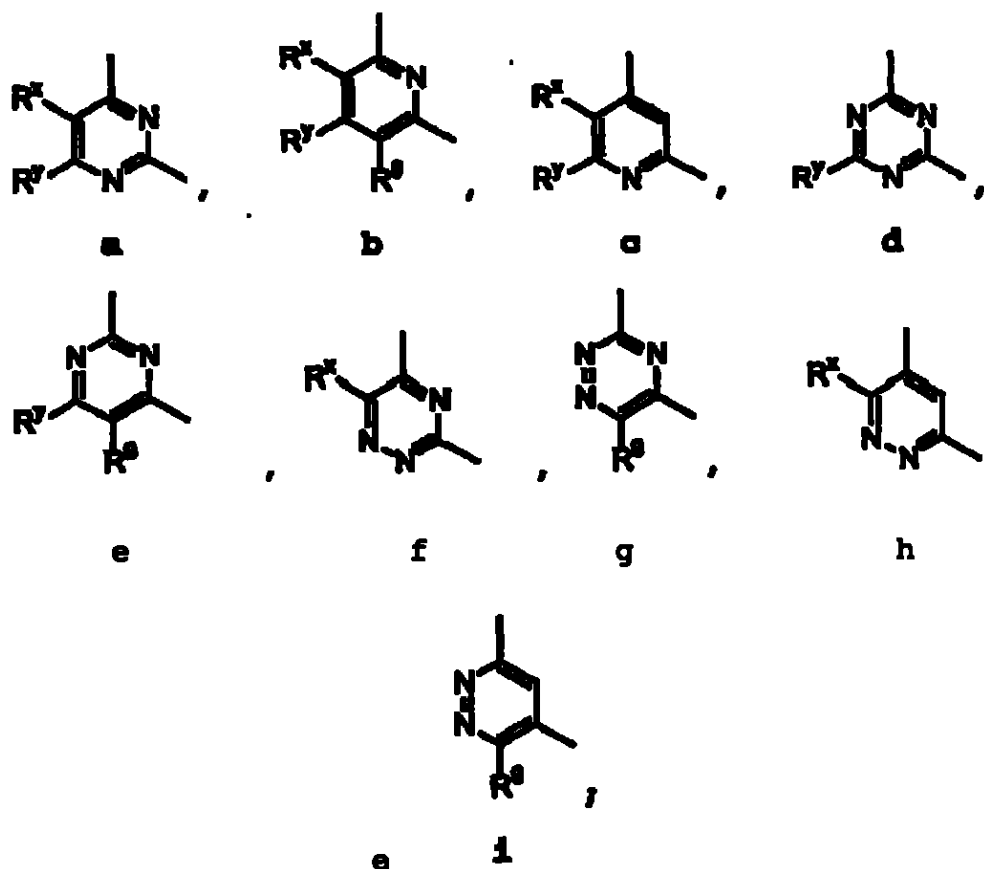


o un derivado farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde:

Z¹ a Z⁴ son como se describen más adelante;

488
189
672

El anillo A se selecciona del grupo que consiste de:



G es el Anillo C o el Anillo D;

El anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos orto substituyentes independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición carbono no-orto substituable en el Anillo C es independientemente substituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes sobre el Anillo son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-6 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, que

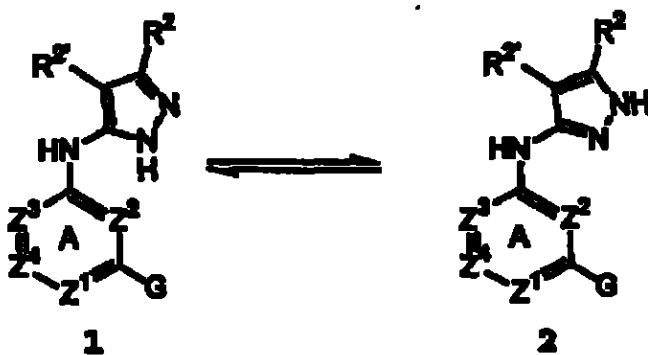
5
~~41~~ 483

tratamiento de desordenes de inmunodeficiencia tales como la gama globulina.

Esos agentes adicionales pueden ser administrados de manera separada de la composición que contiene el inhibidor de la protein quinasa, como parte de un régimen de dosis múltiple.

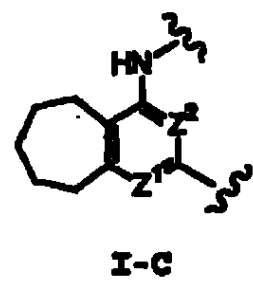
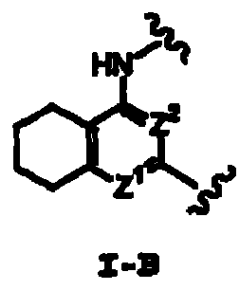
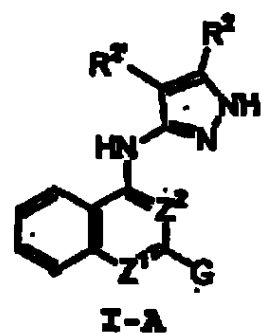
Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación sencilla, mezclados junto con el inhibidor de protein quinasa de esta invención en una composición sencilla.

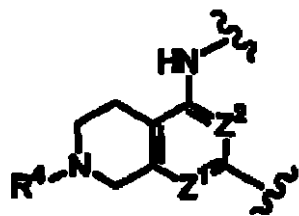
Los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas, tales como en los tautómeros 1 y 2 mostrados más adelante. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquier tautómero quiere decir que incluye el otro.



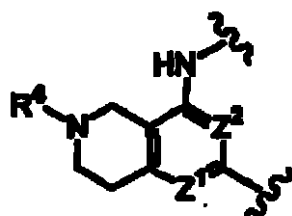
R^x y R^y (en las posiciones Z³ y Z⁴, respectivamente) pueden ser tomados juntos para formar un anillo

fusionado, suministrando un sistema de anillo bicíclico que contiene el Anillo A. Los anillos preferidos R^x/R^y incluyen un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-, 6-, 7-, u 8- miembros que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y esta opcionalmente substituido. Ejemplos de sistemas de Anillo A son mostrados más adelante por los compuestos I-A a I-DD, en donde Z^1 es nitrógeno o $C(R^9)$ y Z^2 es nitrógeno o $C(H)$.

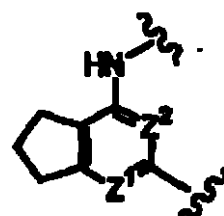




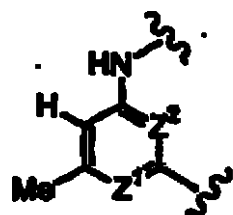
I-D



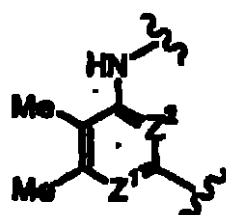
I-E



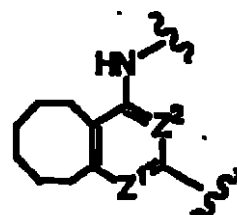
I-F



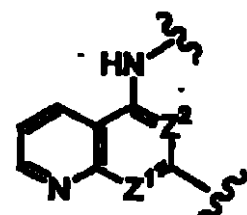
I-G



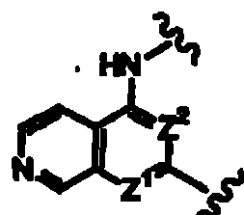
I-H



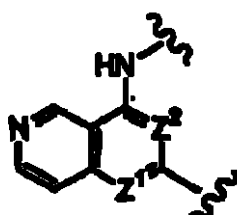
I-I



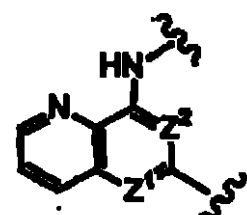
I-J



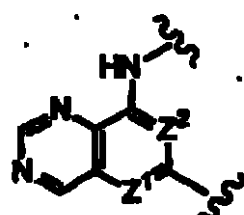
I-K



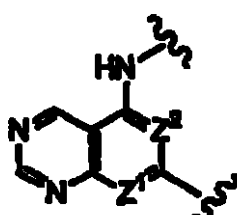
I-L



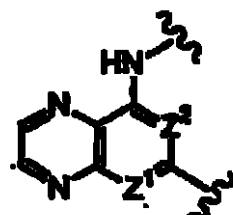
I-M



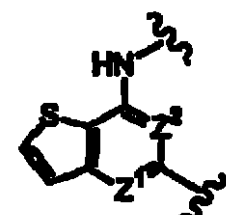
I-N



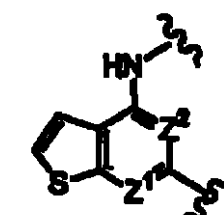
I-O



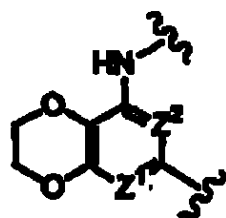
I-P



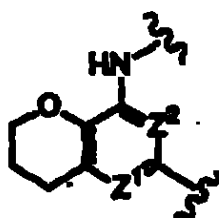
I-Q



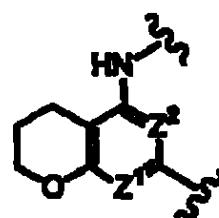
I-R



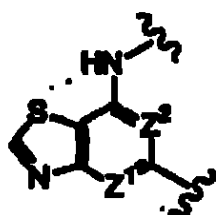
I-B



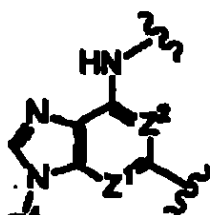
I-T



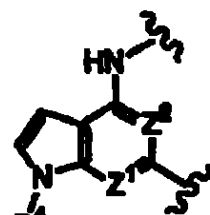
I-U



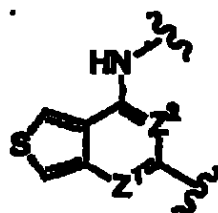
I-V



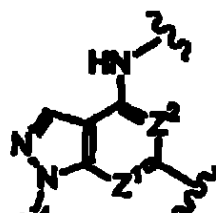
I-W



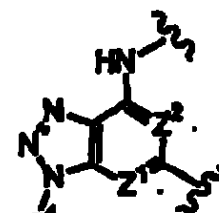
I-X



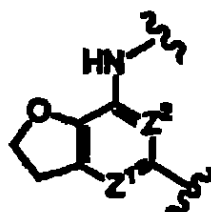
I-Y



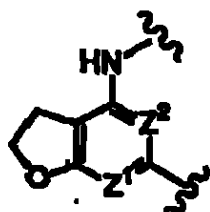
I-Z



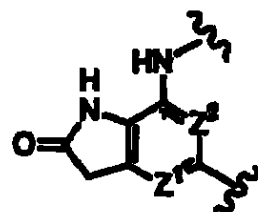
I-AA



I-BB



I-CC



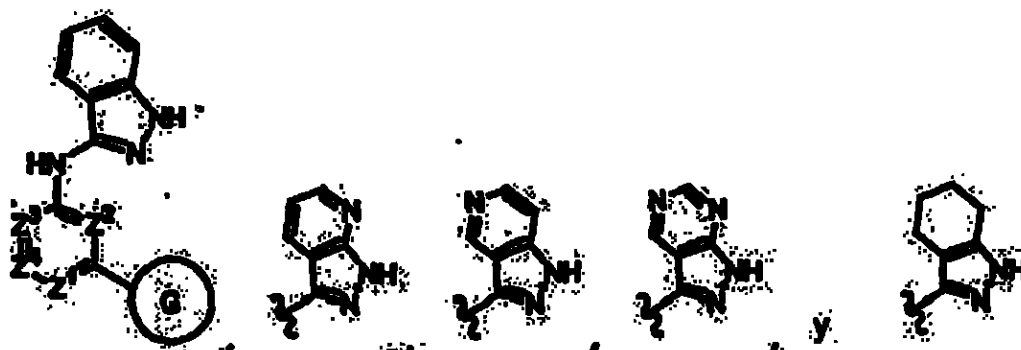
I-DD

Los sistemas de Anillo A bicíclico preferidos incluyen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, y I-M, más preferiblemente I-A, I-B, I-C, I-F, y I-H, y aún más preferiblemente I-A, I-B, y I-H.

En el sistema de Anillo A monocíclico, los grupos R^x preferidos, cuando están presentes, incluyen hidrógeno, alquilo, o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C₁₋₄ tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-

48
487

opcionalmente substituido. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula I que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:

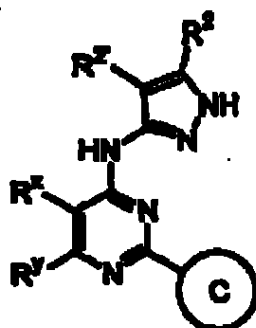


Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, - $N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-3} , -haloalquilo C_{1-3} , - NO_2 , -O(alquilo C_{1-3}), - CO_2 (alquilo C_{1-3}), -CN, - SO_2 (alquilo C_{1-3}), - SO_2NH_2 , - $OC(O)NH_2$; - NH_2SO_2 (alquilo C_{1-3}), - $NHC(O)$ (alquilo C_{1-3}), - $C(O)NH_2$, y -CO(alquilo C_{1-3}), en donde el (alquilo C_{1-3}) es más preferiblemente metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4} , alcóxicarbonil, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclilo)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes preferidos R^2 incluyen metilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, propilo, t-butilo,

ciclopentilo, fenilo, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CONHCH_2Ph , $\text{CONH}(\text{ciclohexil})$, $\text{CON}(\text{Et})_2$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CONH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)$, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2$, $\text{CO}(3\text{-metoximetilpirrolidin-1-ilo})$, $\text{CONH}(3\text{-tolilo})$, $\text{CONH}(4\text{-tolilo})$, CONHCH_3 , $\text{CO}(\text{morfolin-1-ilo})$, $\text{CO}(4\text{-metilpiperazin-1-ilo})$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CONH_2 , y $\text{CO}(\text{piperidin-1-ilo})$. Un grupo preferido $\text{R}^{2'}$ es hidrógeno.

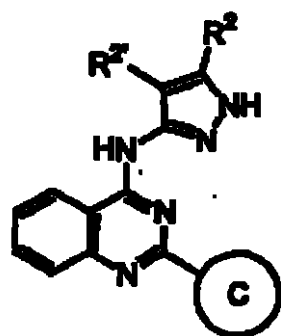
Una realización que es particularmente útil para el tratamiento de las enfermedades mediadas por la GSK-3 se relaciona con los compuestos de fórmula II:



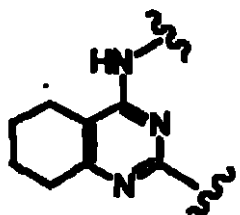
II

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

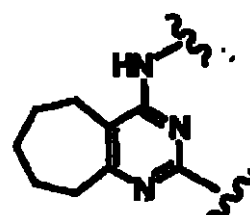
El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente



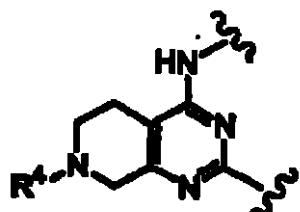
II-A



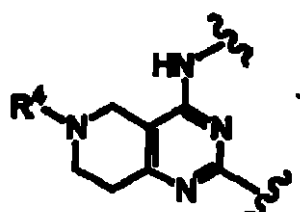
II-B



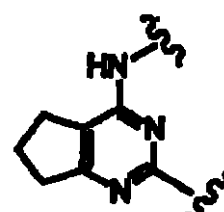
II-C



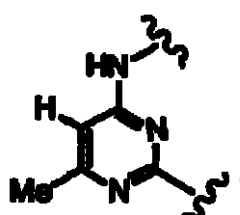
II-D



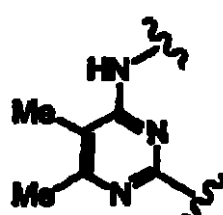
II-E



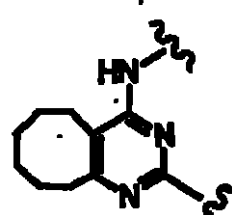
II-F



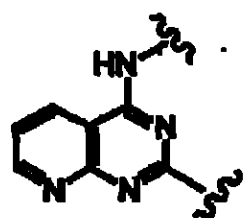
II-G



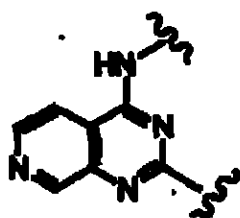
II-H



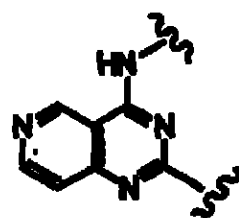
II-I



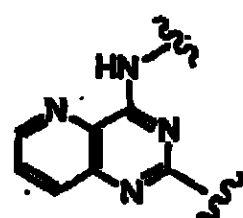
II-J



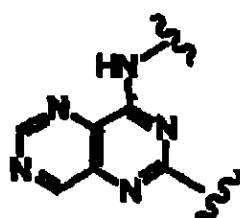
II-K



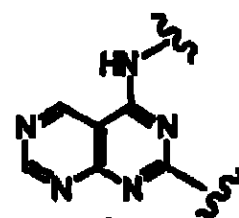
II-L



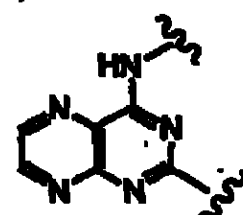
II-M



II-N



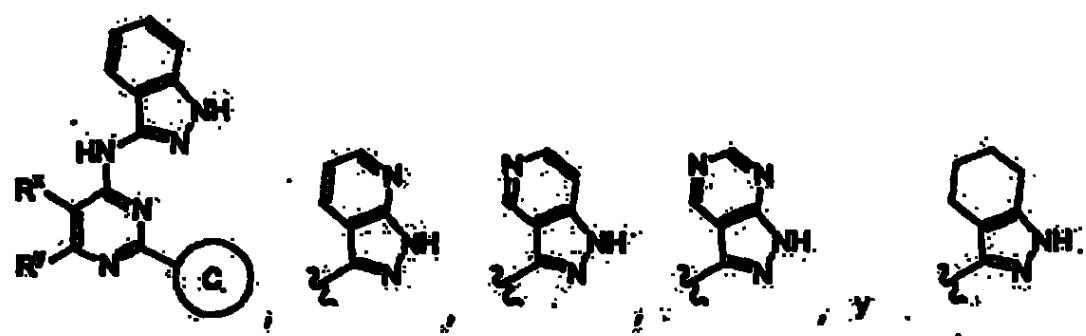
II-O



II-P

Los sistemas de anillo pirimidina más preferidos de fórmula II incluyen II-A, II-B, II-C, II-F, y II-H, aún más preferiblemente II-A, II-B, y II-H.

En el sistema de anillo pirimidina monocíclico de fórmula II, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-butilo. Grupos R^7 preferidos incluyen T- R^3 en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR. Cuando R^3 es -R o -OR, un R preferido es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} , fenilo, o un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6

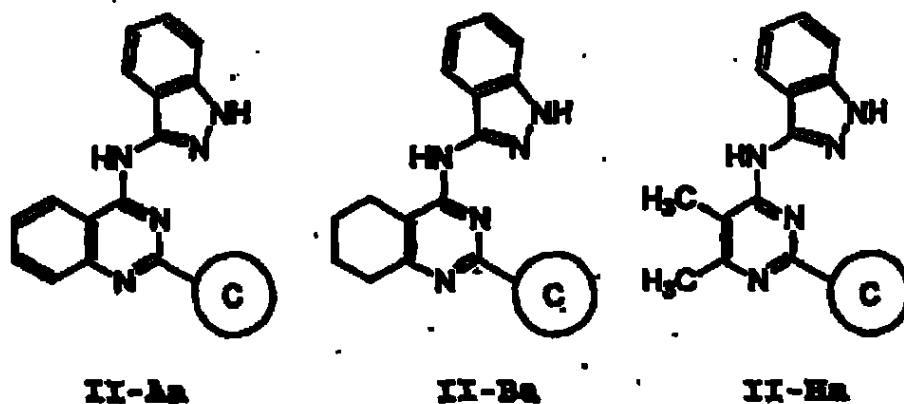


Los substituyentes preferidos sobre el anillo fusionado R²/R²' de fórmula II incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, -N(R⁴)₂, -alquilo C₁-₄, -haloalquilo C₁-₄, -NO₂, -O(alquilo C₁-₄), -CO₂(alquilo C₁-₄), -CN, -SO₂(alquilo C₁-₄), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(alquilo C₁-₄), -NHC(O)(alquilo C₁-₄), -C(O)NH₂, y -CO(alquilo C₁-₄), en donde el (alquilo C₁-₄) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el (alquilo C₁-₄) es metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol de fórmula II es monocíclico, los grupos R² preferidos incluyen hidrógeno, un grupo substituido o sin substituir seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C₁-₆. Ejemplos de tales grupos R² preferidos incluyen metilo, t-butilo, -CH₂OCH₃, ciclopropilo, furanilo, tienilo, y fenilo. Un grupo preferido R²' es hidrógeno.

Los sistemas de anillo más preferidos de fórmula II son los siguientes, los cuales pueden ser substituidos como se describió anteriormente, en donde R² y R²' son tomados junto con el anillo pirazol para formar un anillo

indazol; y R^x y R^y son cada uno de ellos metilo; o R^x y R^y son tomados juntos con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahydroquinazolina:



Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula II-Aa, II-Ba, o II-Ha en donde el anillo C es un anillo fenilo y R^1 es halógeno, metilo, o trifluorometilo.

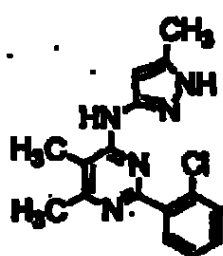
Los grupos preferidos del Anillo C de la Fórmula II son fenilo y piridinilo. Cuando dos substituyentes en el Anillo C son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el Anillo C es contenido en un sistema de anillo bicíclico. Los anillos fusionados preferidos incluyen un anillo benzo o pírido. Tales anillos son preferiblemente fusionados en las posiciones orto y meta del Anillo C. Ejemplos de sistemas del Anillo C bicíclicos preferidos incluyen naftilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

en donde el (alquilo C₁₋₄) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

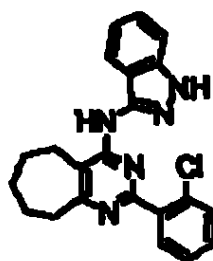
- (e) cada R⁵ es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(alifático C₁₋₄), -N(alifático C₁₋₄)₂, -O(alifático C₁₋₄), alifático C₁₋₄, y -CO₂(alifático C₁₋₄).

Los compuestos representativos de Fórmula II son mostrados a continuación en la Tabla 1.

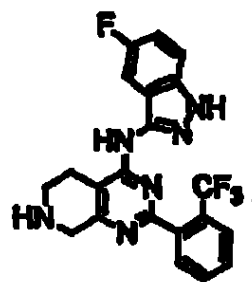
Tabla 1.



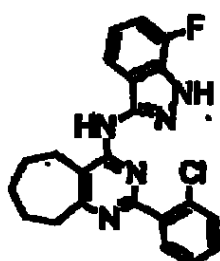
II-1



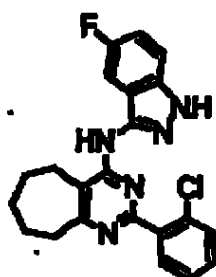
II-2



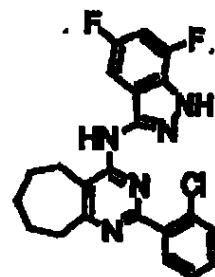
II-3



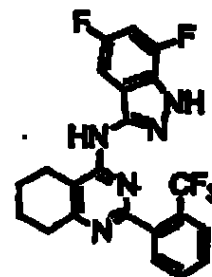
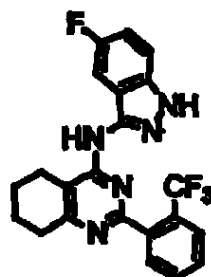
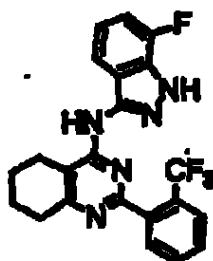
II-4



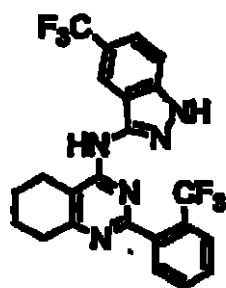
II-5



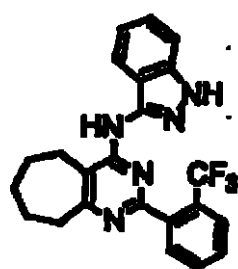
II-6



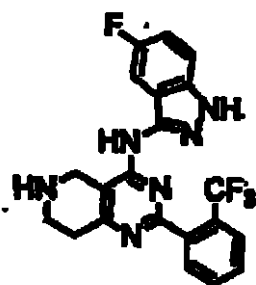
II-7



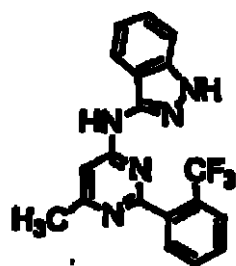
II-10



II-13

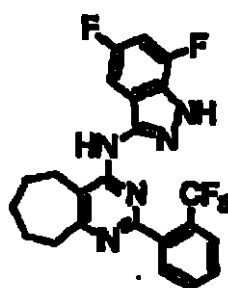


II-16

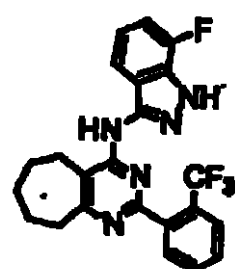


II-19

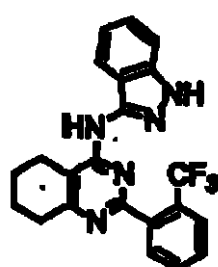
II-8



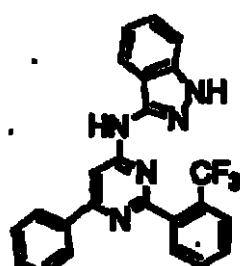
II-11



II-14

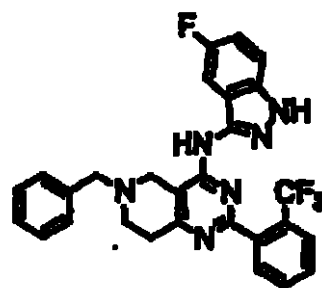


II-17

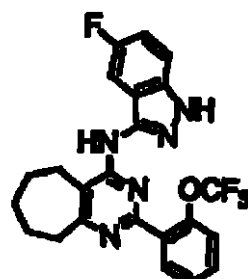


II-20

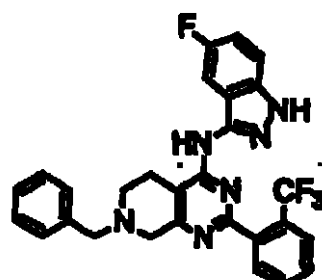
II-9



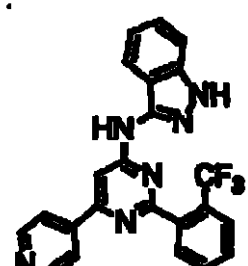
II-12



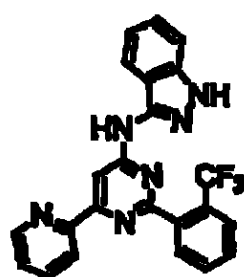
II-15



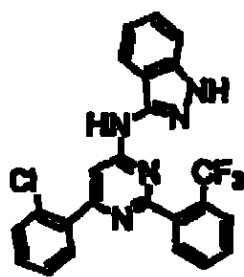
II-18



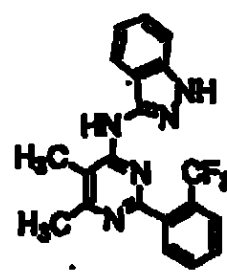
II-21



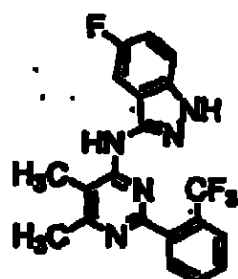
II-22



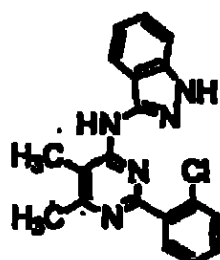
II-23



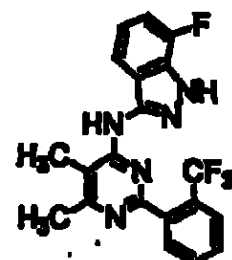
II-24



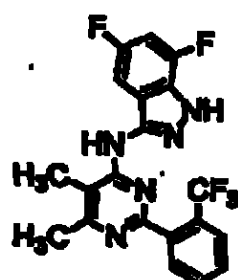
II-25



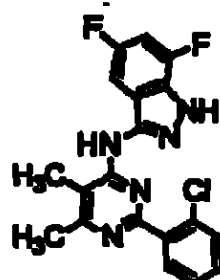
II-26



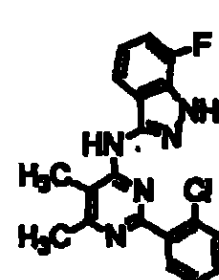
II-27



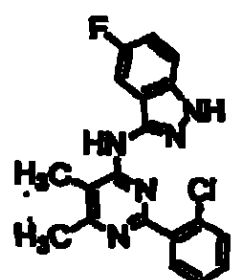
II-28



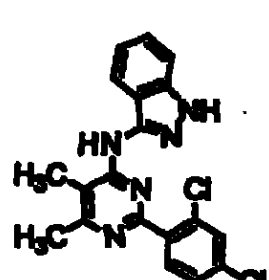
II-29



II-30



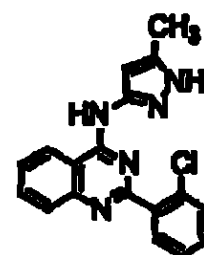
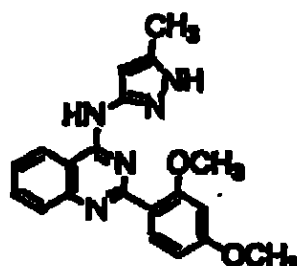
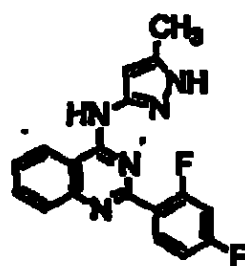
II-31



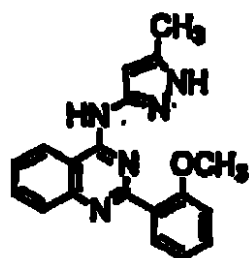
II-32



II-33

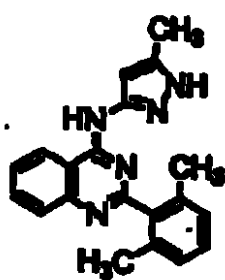


II-34



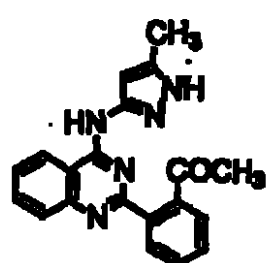
II-37

II-35

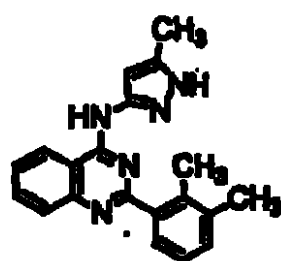


II-38

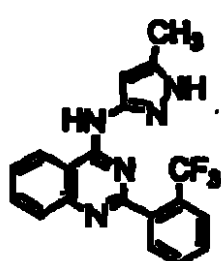
II-36



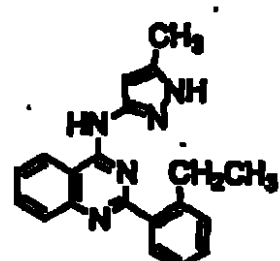
II-39



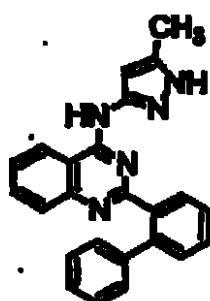
II-40



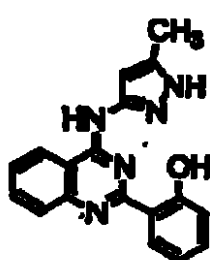
II-41



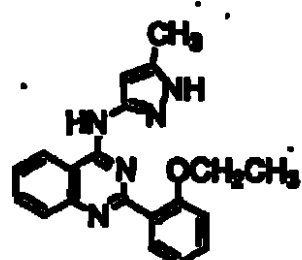
II-42



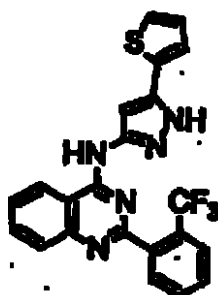
II-43



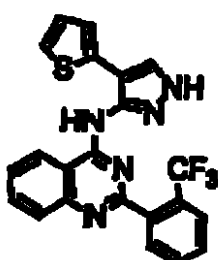
II-44



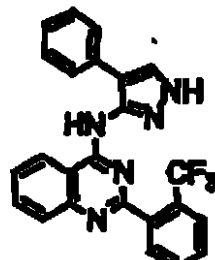
II-45



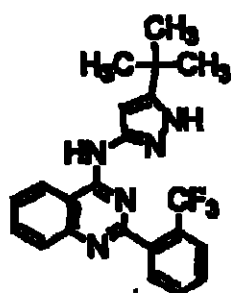
II-46



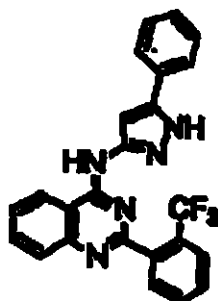
II-47



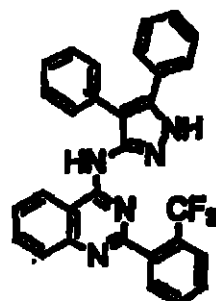
II-48



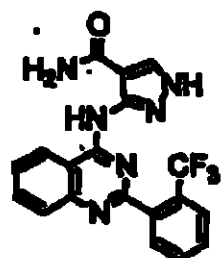
II-49



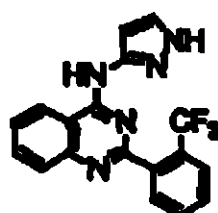
II-50



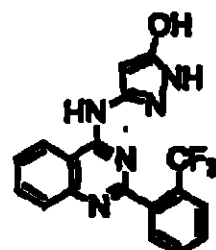
II-51



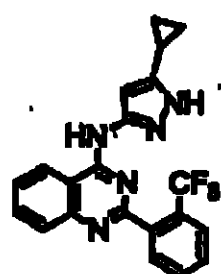
II-52



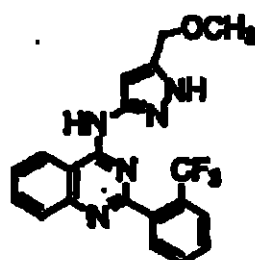
II-53



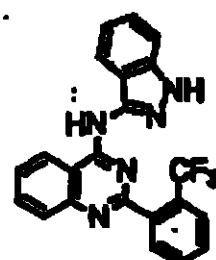
II-54



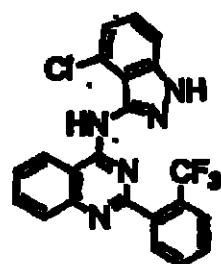
II-55



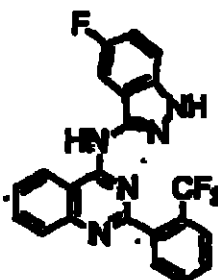
II-56



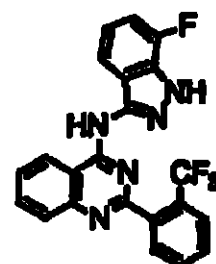
II-57



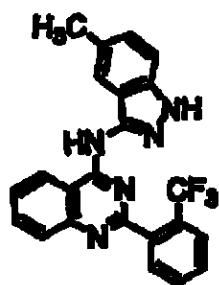
II-58



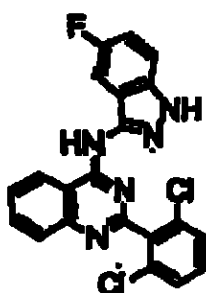
II-59



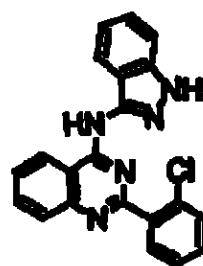
II-60



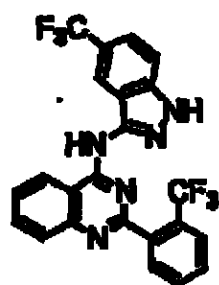
II-61



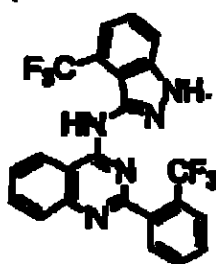
II-62



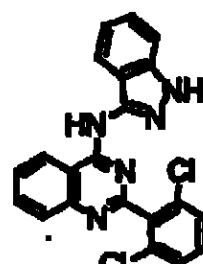
II-63



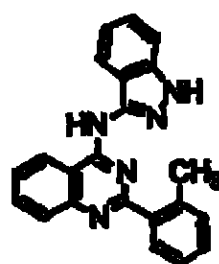
II-64



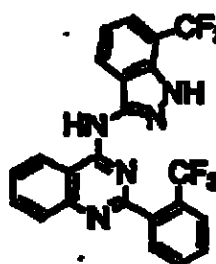
II-65



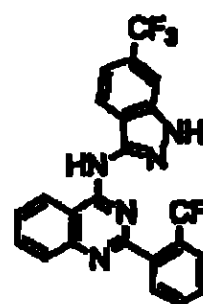
II-66



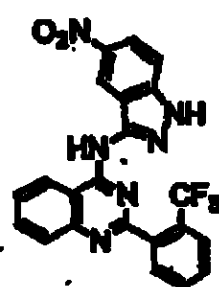
II-67



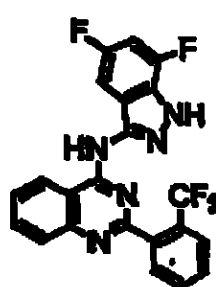
II-68



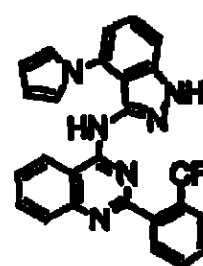
II-69



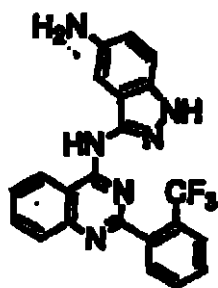
II-70



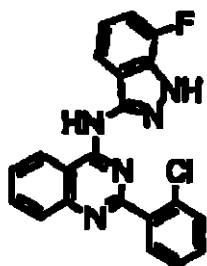
II-71



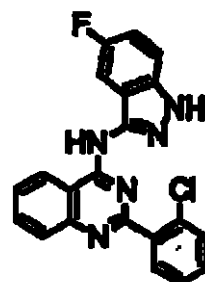
II-72



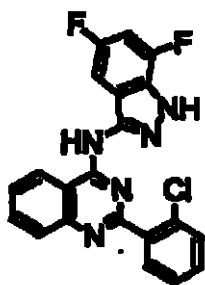
II-73



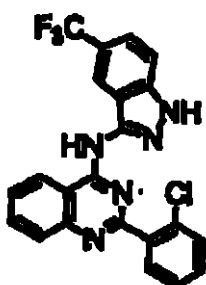
II-74



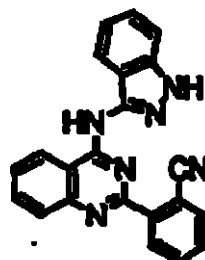
II-75



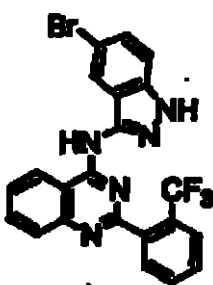
II-76



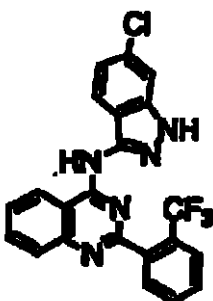
II-77



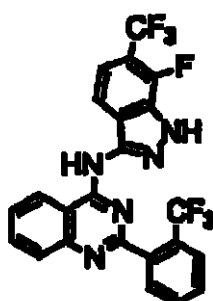
II-78



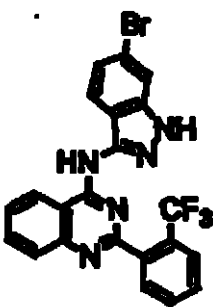
II-79



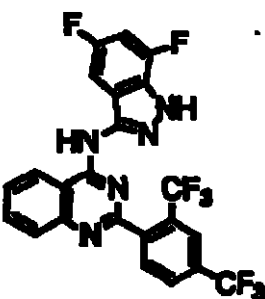
II-80



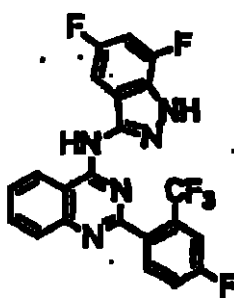
II-81



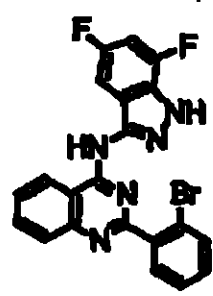
II-82



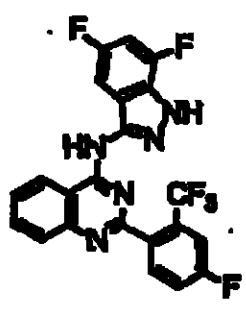
II-83



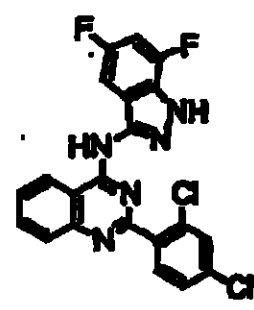
II-84



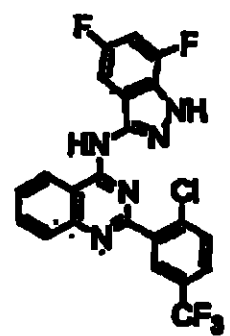
II-85



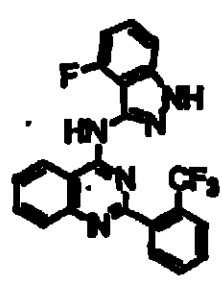
II-86



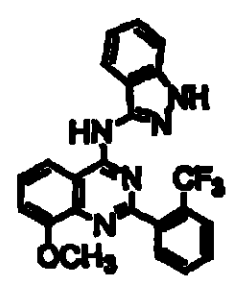
II-87



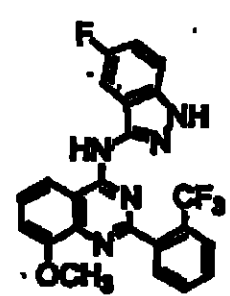
II-88



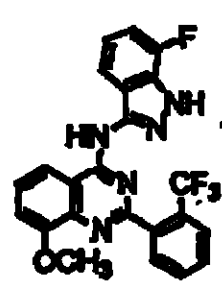
II-89



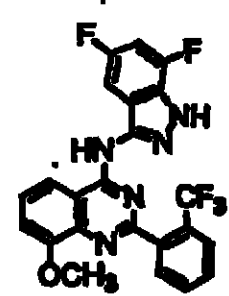
II-90



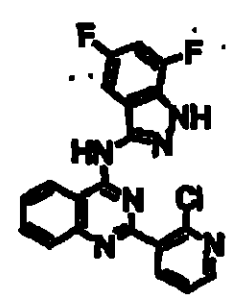
II-91



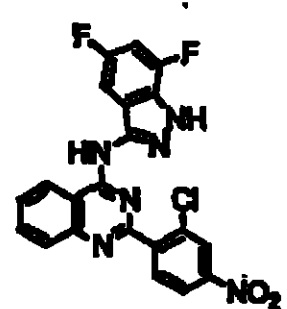
II-92



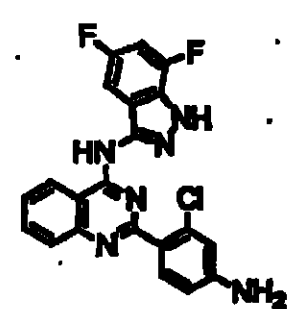
II-93



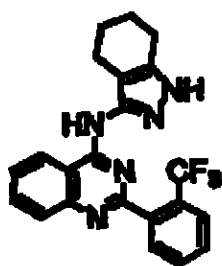
II-94



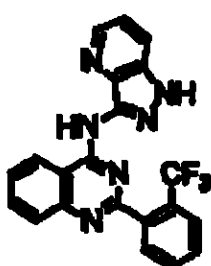
II-95



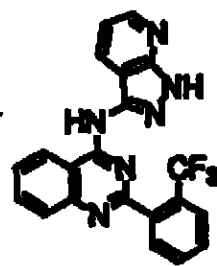
II-96



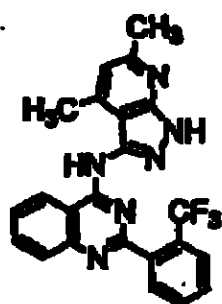
II-97



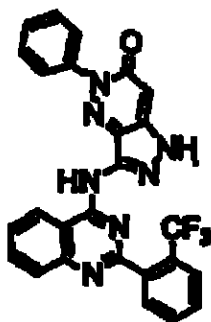
II-98



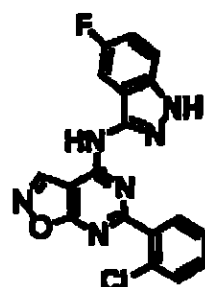
II-99



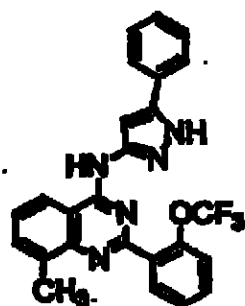
II-100



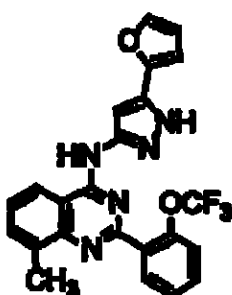
II-101



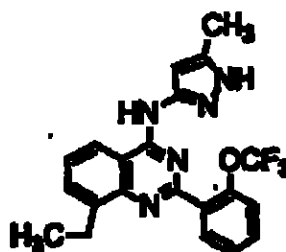
II-102



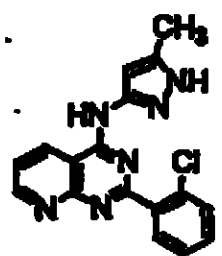
II-103



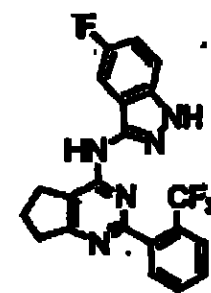
II-104



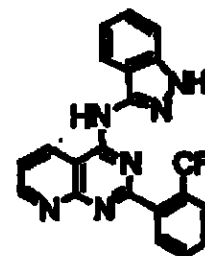
II-105



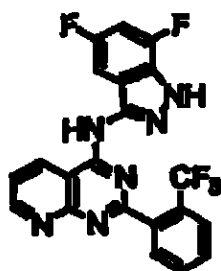
II-106



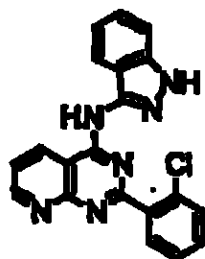
II-107



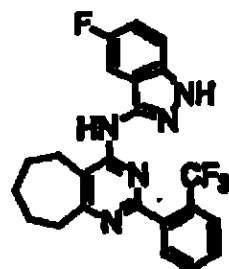
II-108



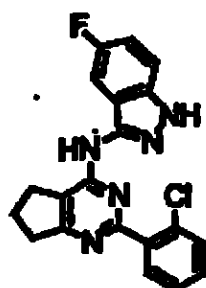
II-109



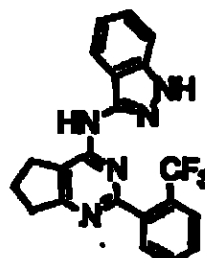
II-110



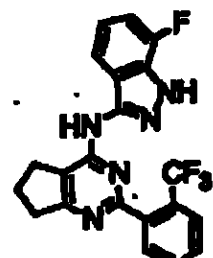
II-111



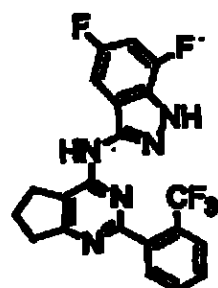
II-112



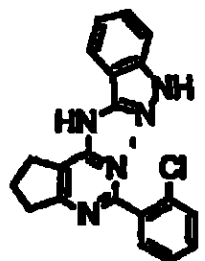
II-113



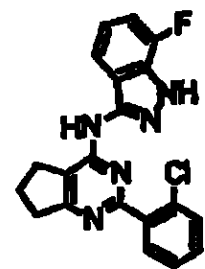
II-114



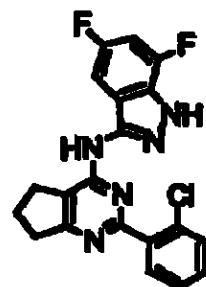
II-115



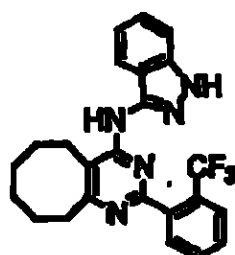
II-116



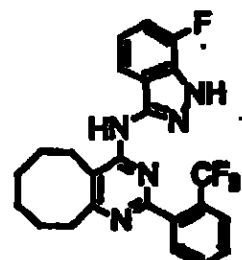
II-117



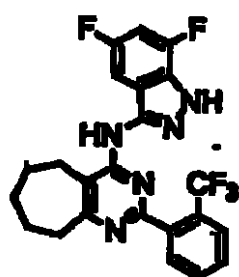
II-118



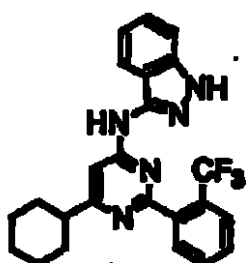
II-119



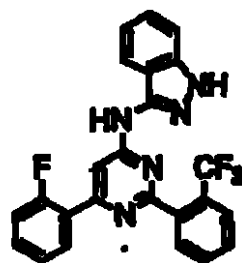
II-120



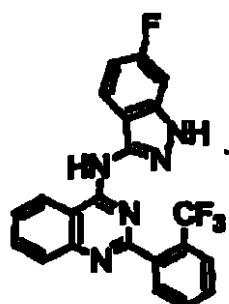
II-121



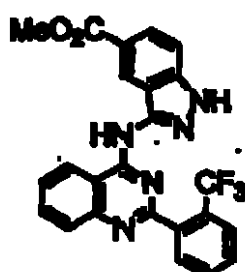
II-122



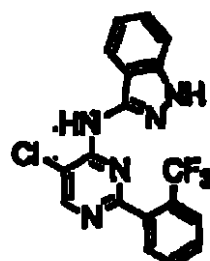
II-123



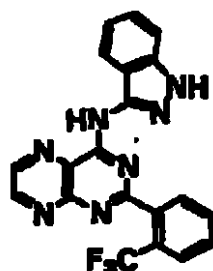
II-124



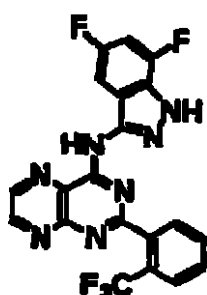
II-125



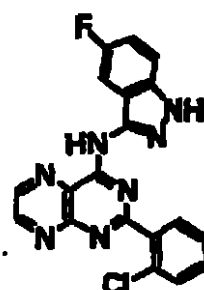
II-126



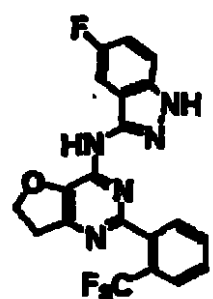
II-127



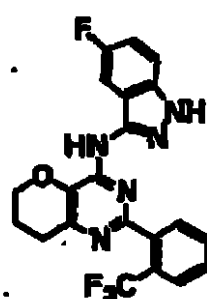
II-128



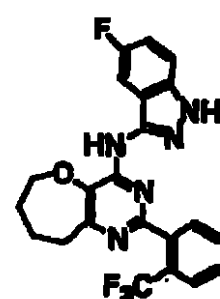
II-129



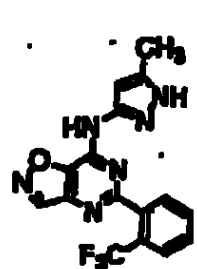
II-130



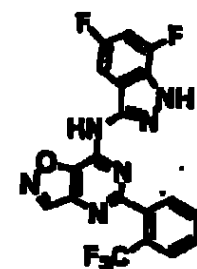
II-131



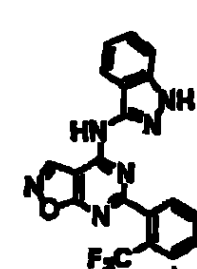
II-132



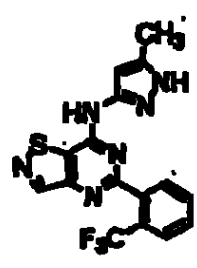
II-133



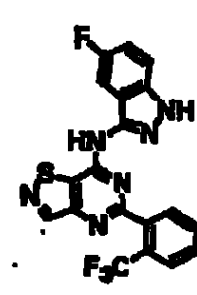
II-134



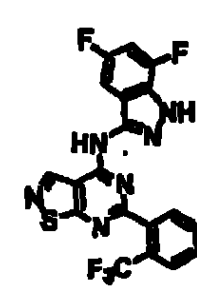
II-135



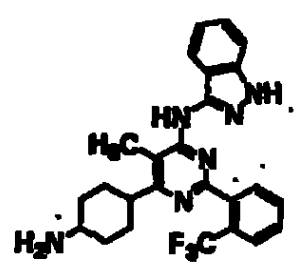
II-136



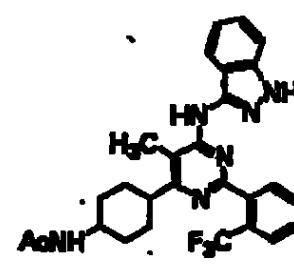
II-137



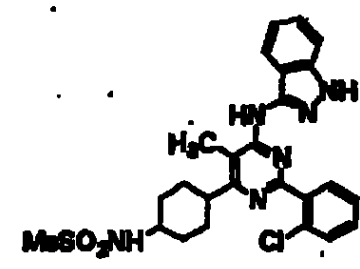
II-138



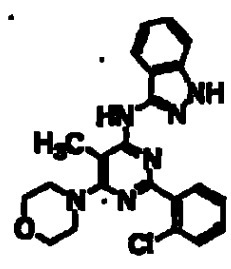
II-139



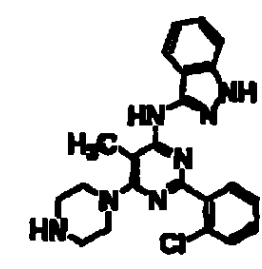
II-140



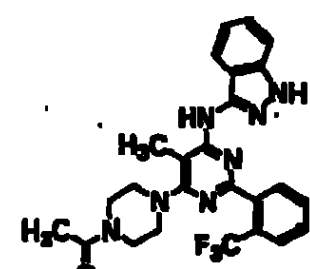
II-141



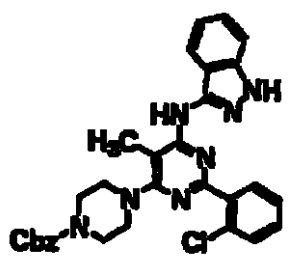
II-142



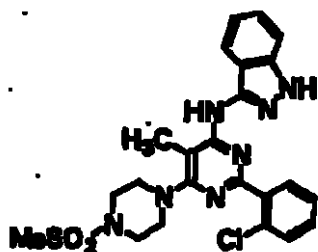
II-143



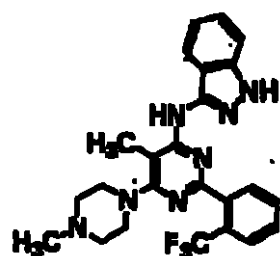
II-144



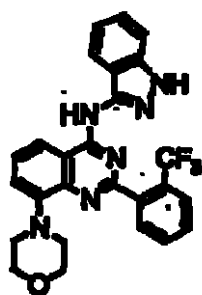
II-145



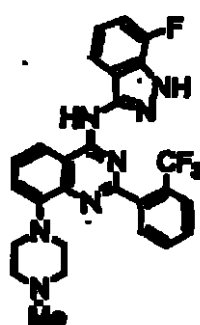
II-146



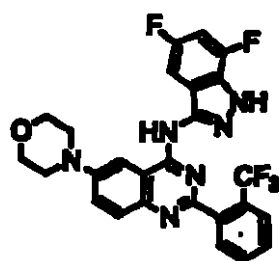
II-147



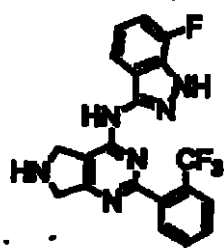
II-148



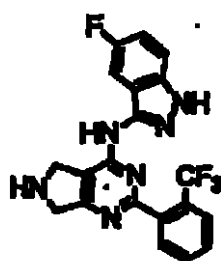
II-149



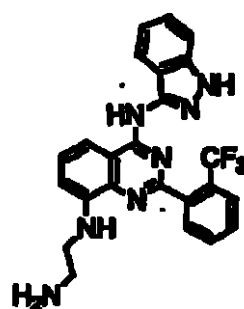
II-150



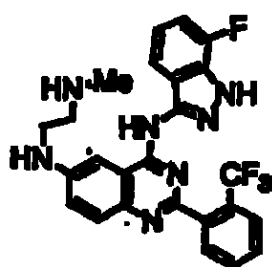
II-151



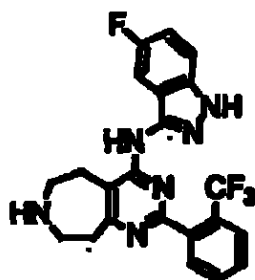
II-152



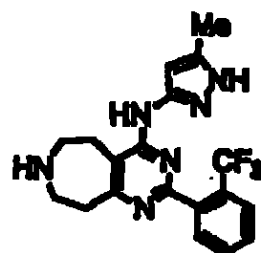
II-153



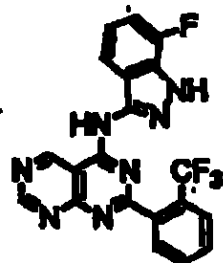
II-154



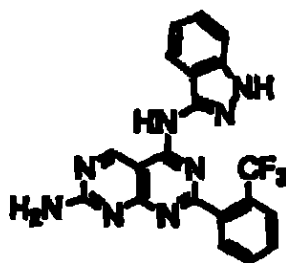
II-155



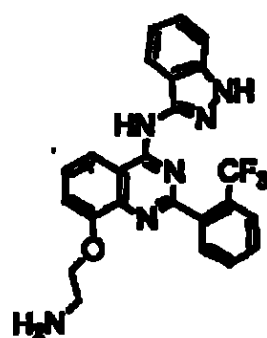
II-156



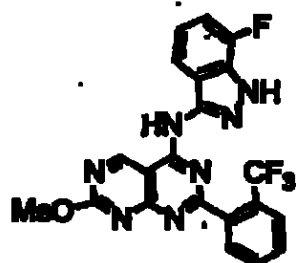
II-157



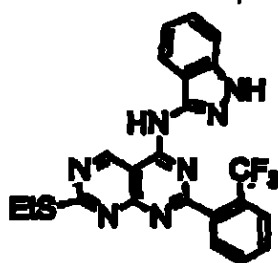
II-158



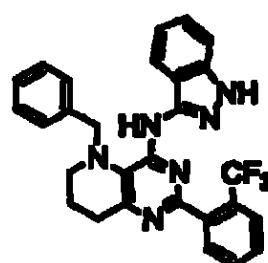
II-159



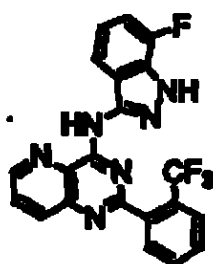
II-160



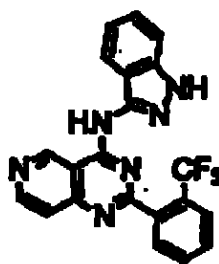
II-161



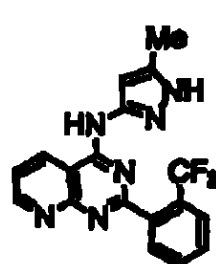
II-162



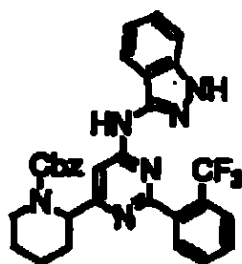
II-163



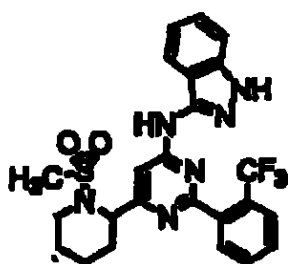
II-164



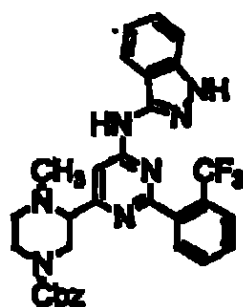
II-165



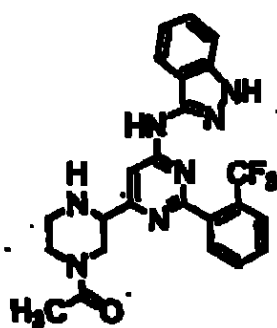
II-166



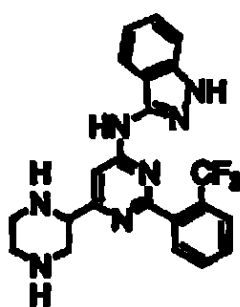
II-167



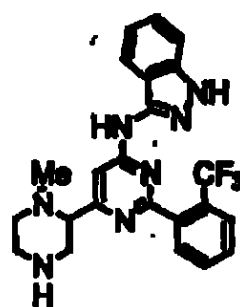
II-168



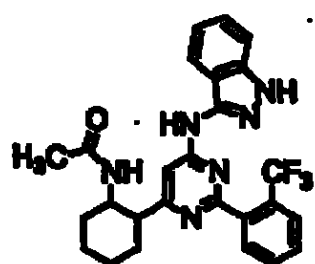
II-169



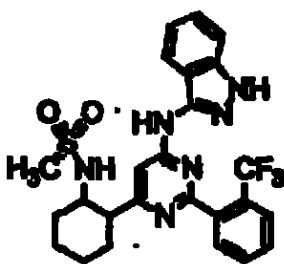
II-170



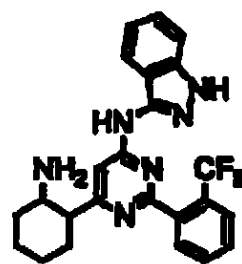
II-171



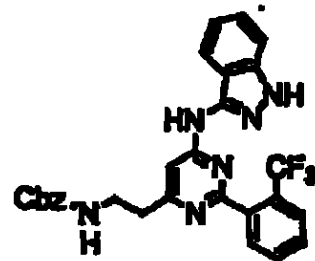
II-172



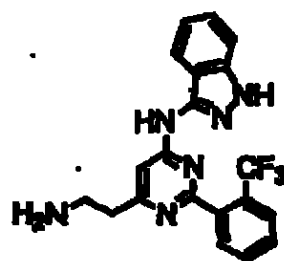
II-173



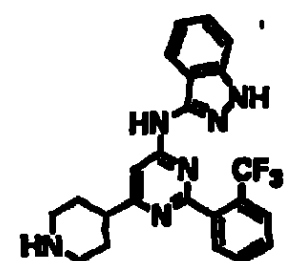
II-174



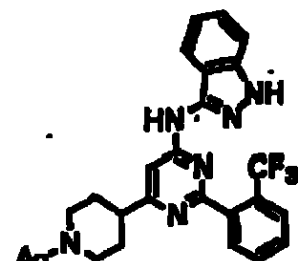
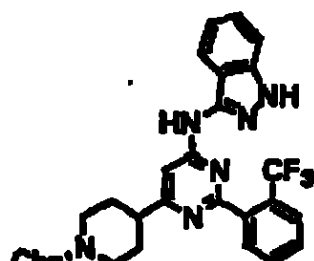
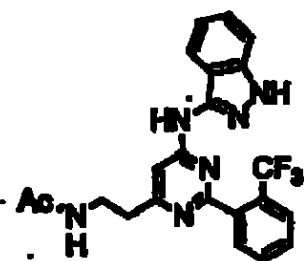
II-175



II-176



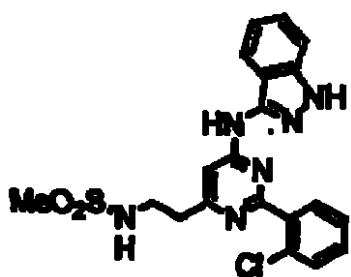
II-177



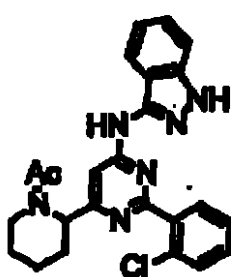
II-178

II-179

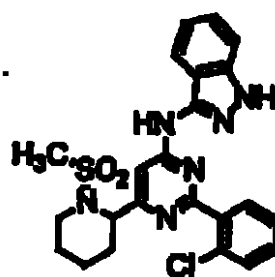
II-180



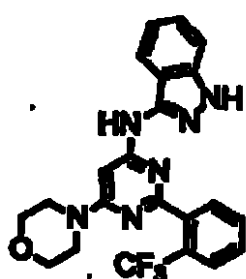
II-181



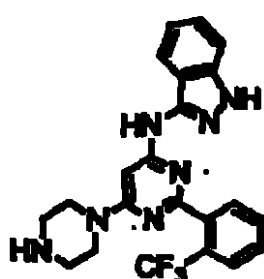
II-182



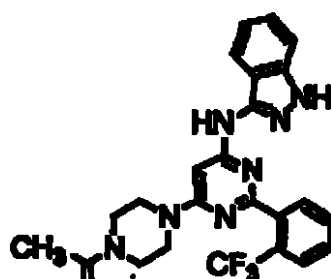
II-183



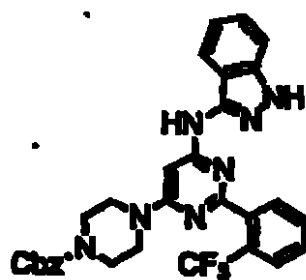
II-184



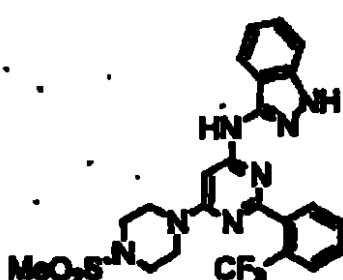
II-185



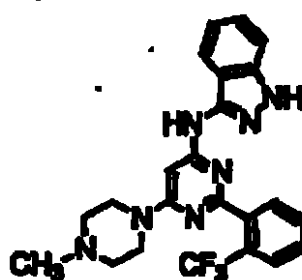
II-186



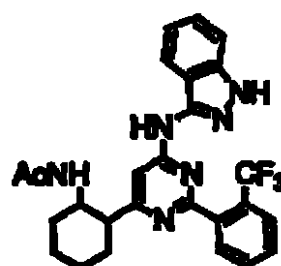
II-187



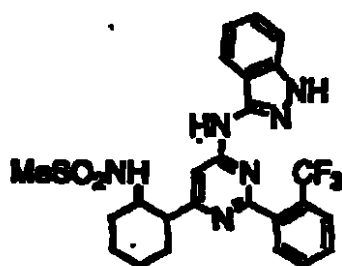
II-188



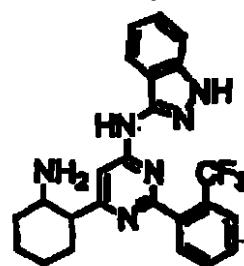
II-189



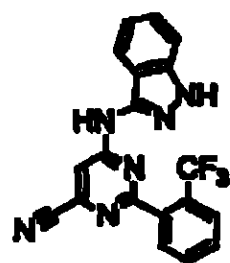
II-190



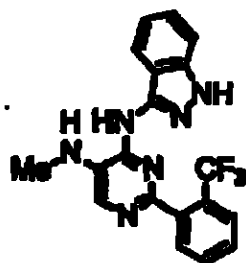
II-191



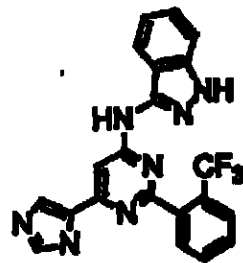
II-192



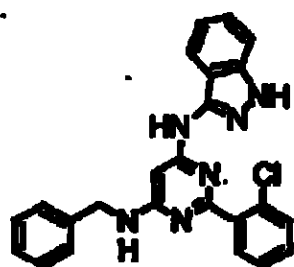
II-193



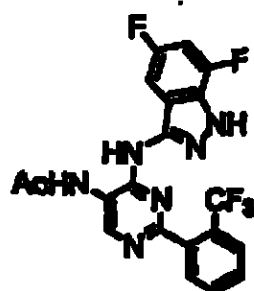
II-194



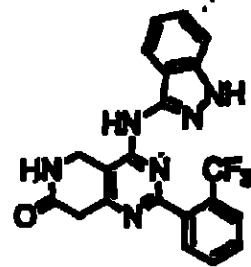
II-195



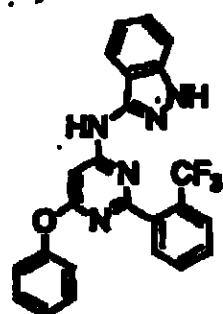
II-196



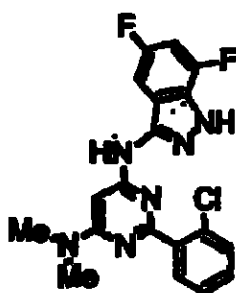
II-197



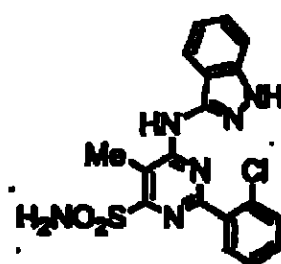
II-198



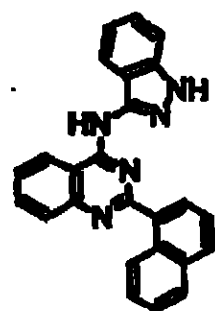
II-199



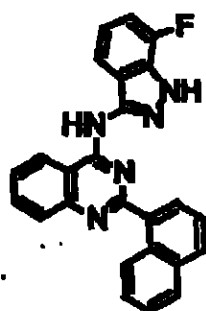
II-200



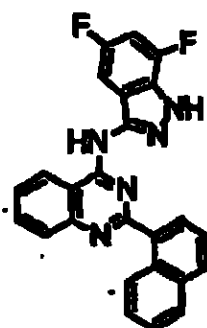
II-201



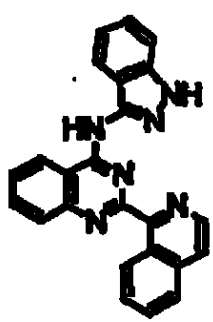
II-202



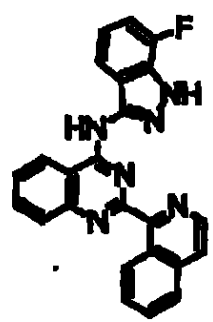
II-203



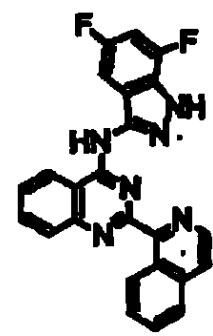
II-204



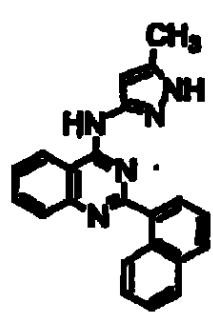
II-205



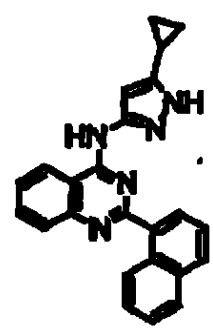
II-206



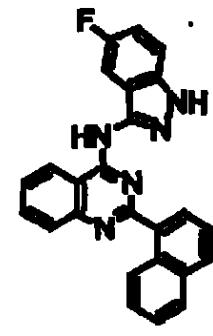
II-207



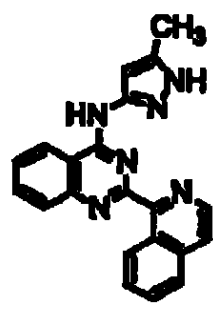
II-208



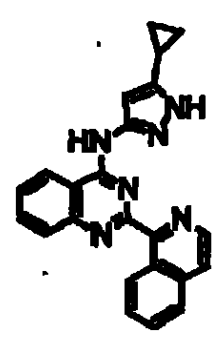
II-209



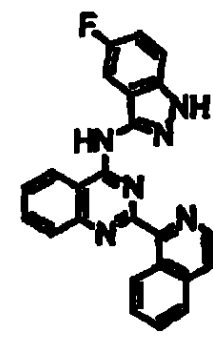
II-210



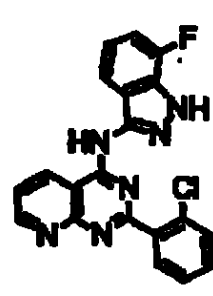
II-211



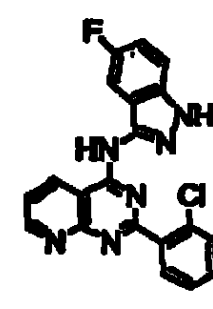
II-212



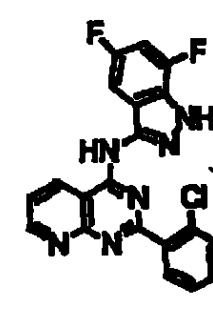
II-213



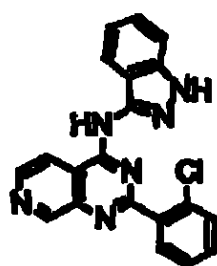
II-214



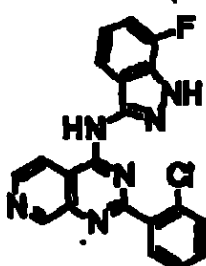
II-215



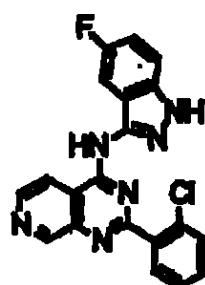
II-216



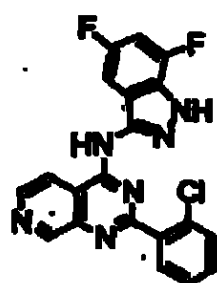
II-217



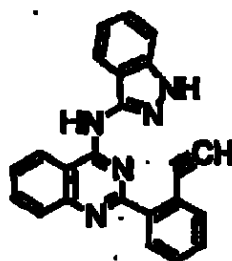
II-218



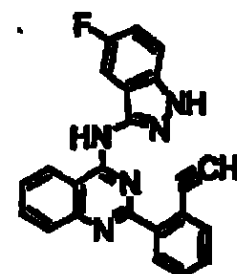
II-219



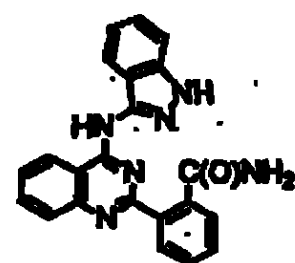
II-220



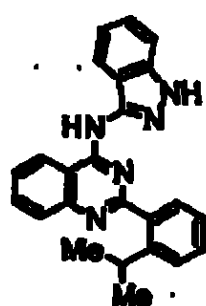
II-221



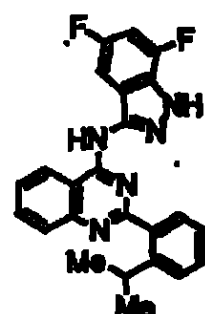
II-222



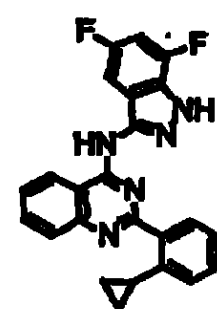
II-223



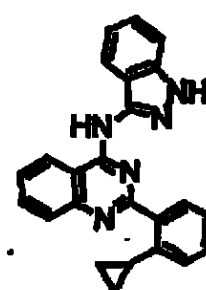
II-224



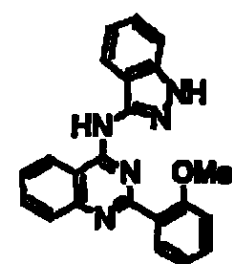
II-225



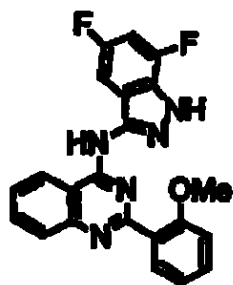
II-226



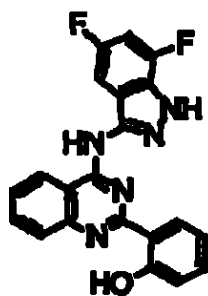
II-227



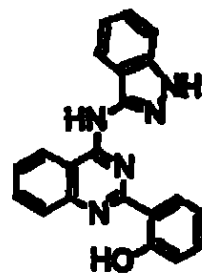
II-228



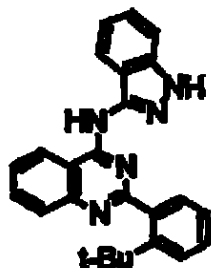
II-229



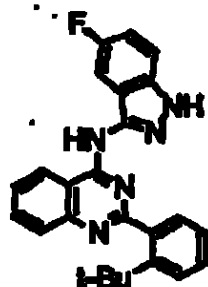
II-230



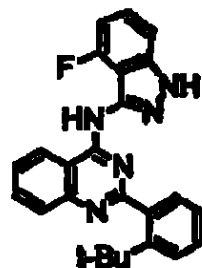
II-231



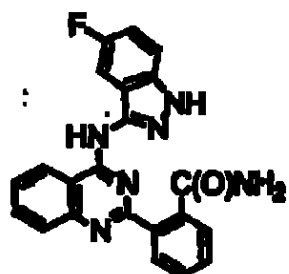
II-232



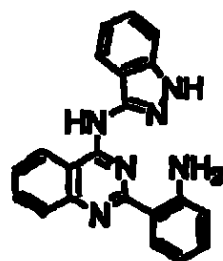
II-233



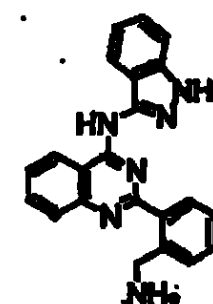
II-234



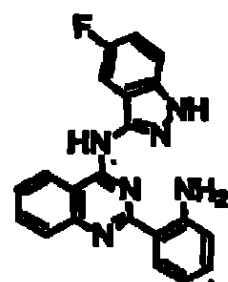
II-235



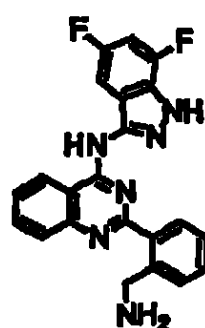
II-236



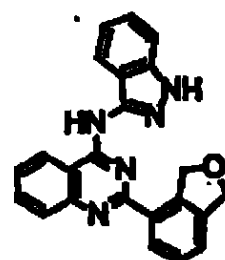
II-237



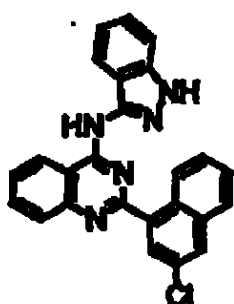
II-238



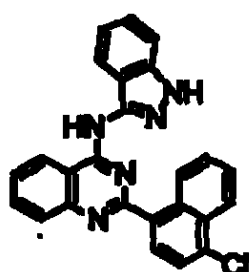
II-239



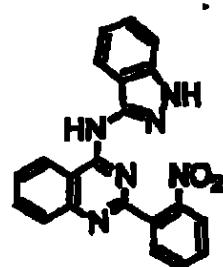
II-240



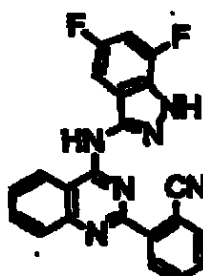
II-241



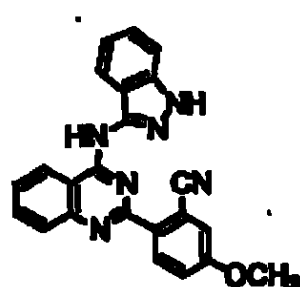
II-242



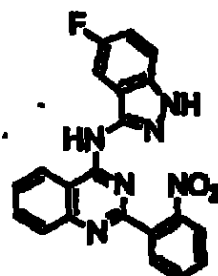
II-243



II-244



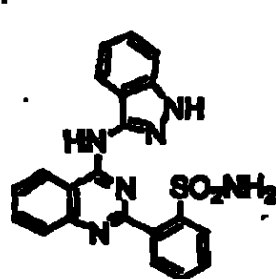
II-245



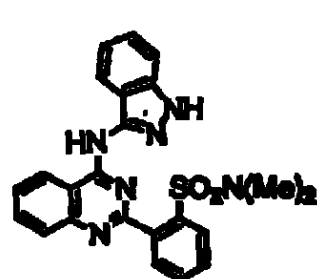
II-246



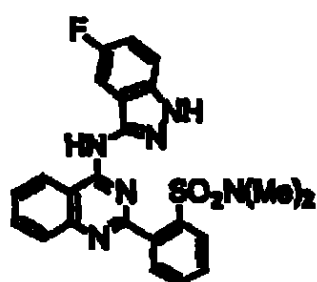
II-247



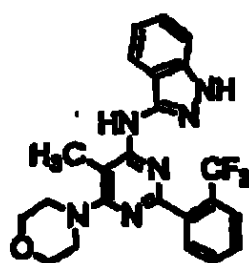
II-248



II-249



II-250

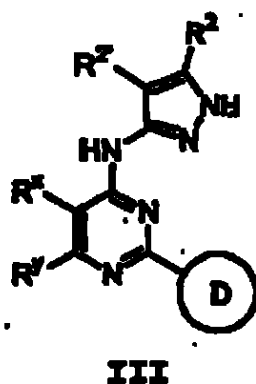


II-251

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula II y un portador farmacéuticamente aceptable.

compuesto preferido de fórmula II, tal como se describió con anterioridad.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula III:

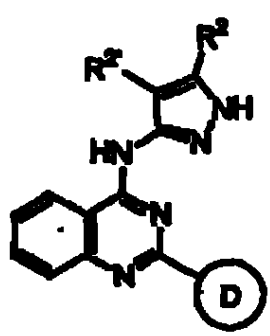


o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

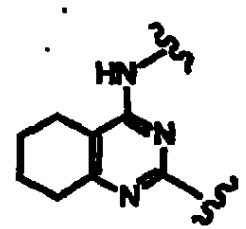
El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono sustituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

incluyen -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, o alifático C₁₋₆. Ejemplos de sustituyentes del Anillo D incluyen -OH, fenilo, metilo, CH₂OH, CH₂CH₂OH, pirrolidinilo, OPh, CF₃, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH₂, C(O)CH₃, i-propilo, tert-butilo, SEt, OMe, N(Me)₂, metileno dioxl, y etileno dioxl.

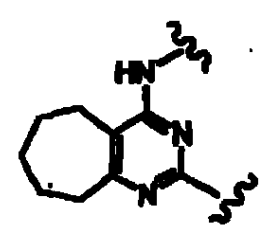
Los anillos preferidos cuando los grupos R^x y R^y de fórmula III son tomados juntos para formar un anillo fusionado, incluyen un anillo carbociclo insaturado o parcialmente insaturado de 5-, 6-, o 7-,- miembros, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado es substituido por oxo o T-R³. Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos preferidos son mostrados a continuación.



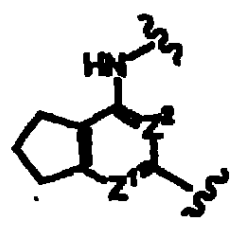
III-A



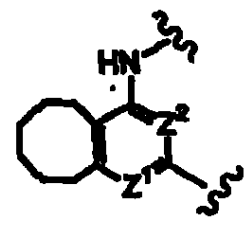
III-B



III-C



III-F

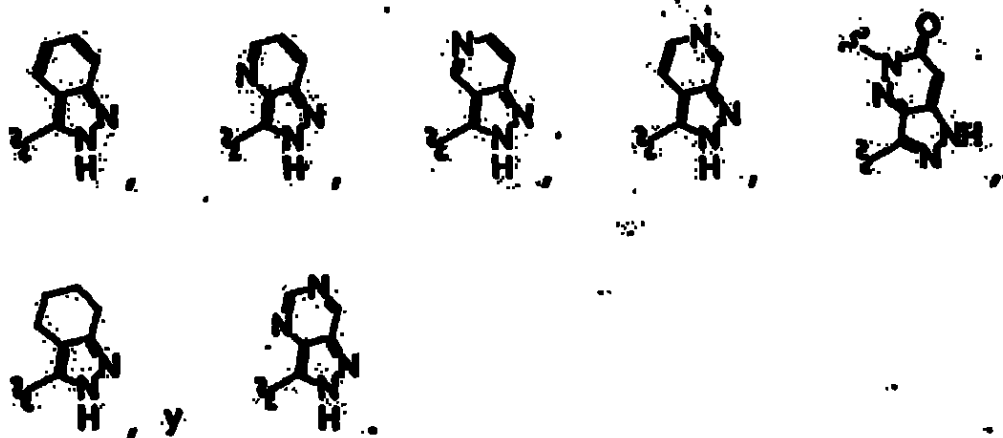


III-I

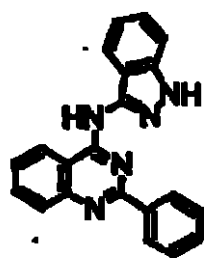
38
91 516

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CONHCH_2Ph , $\text{CONH}(\text{ciclohexilo})$, $\text{CON}(\text{Et})_2$,
 $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CONH}(n\text{-C}_3\text{H}_7)$, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2$, $\text{CO}(3\text{-metoximetilpirrolidin-1-ilo})$,
 $\text{CONH}(3\text{-tolilo})$, $\text{CONH}(4\text{-tolilo})$, CONHCH_3 ,
 $\text{CO}(\text{morfolin-1-ilo})$, $\text{CO}(4\text{-metilpiperazin-1-ilo})$,
 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CONH_2 , y $\text{CO}(\text{piperidin-1-ilo})$.

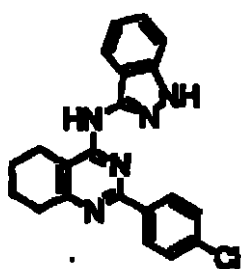
Cuando los grupos R^2 y $\text{R}^{2'}$ de la fórmula III son tomados juntos para formar un anillo, los sistemas preferidos de anillo $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ que contienen el anillo pirazol, incluyen benzo, pirido, pirimido, 3-oxo-2H-piridazino, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Ejemplos de tales sistemas preferidos de anillo $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ que contienen el anillo pirazol incluyen los siguientes:



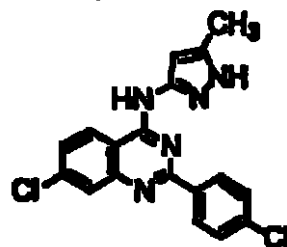
Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ de fórmula III incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,



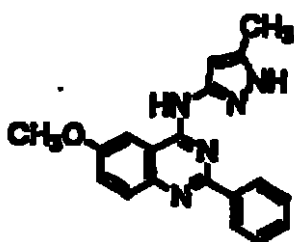
III-1



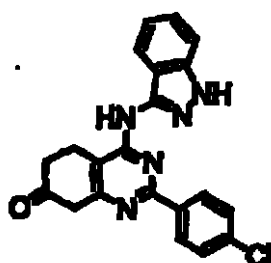
III-2



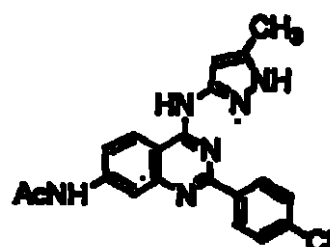
III-3



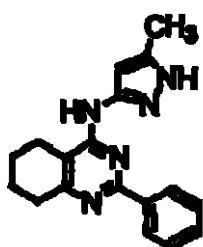
III-4



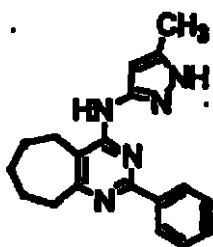
III-5



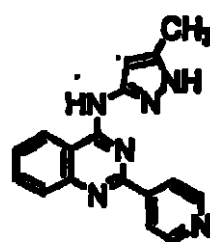
III-6



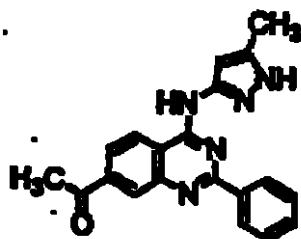
III-7



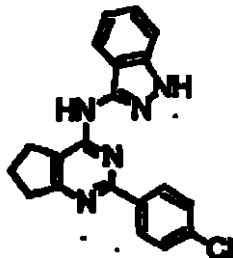
III-8



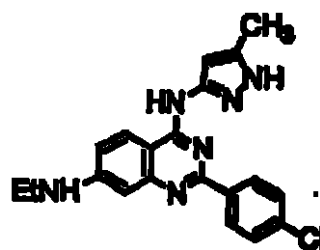
III-9



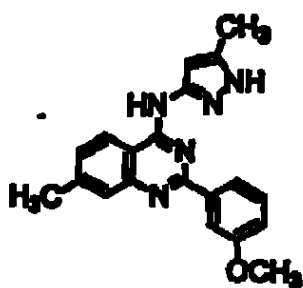
III-10



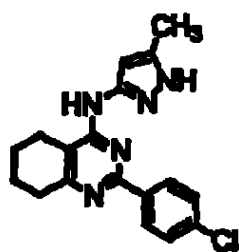
III-11



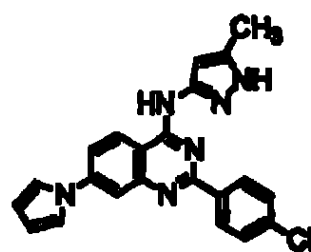
III-12



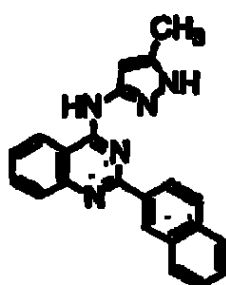
III-13



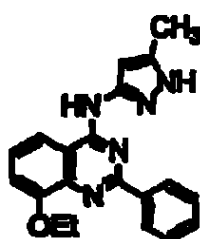
III-14



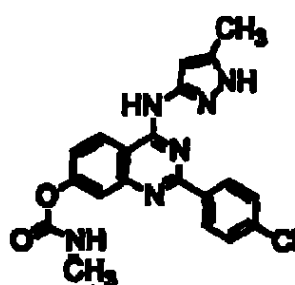
III-15



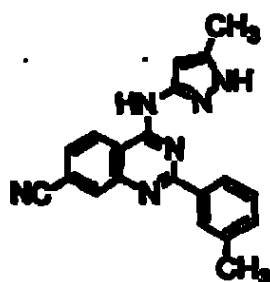
III-16



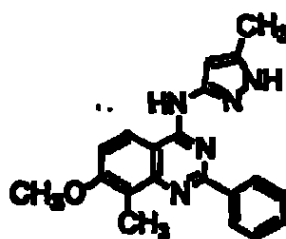
III-17



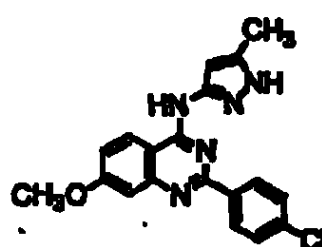
III-18



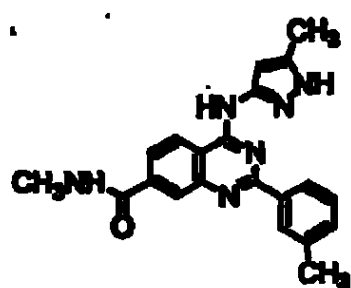
III-19



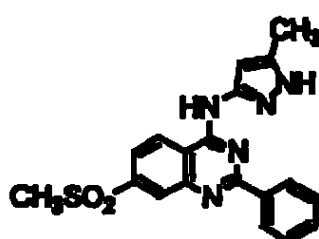
III-20



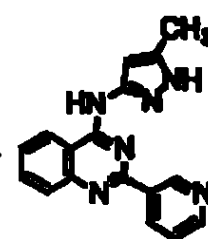
III-21



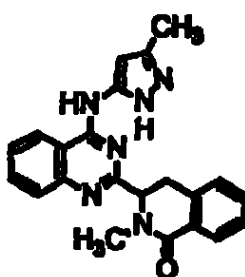
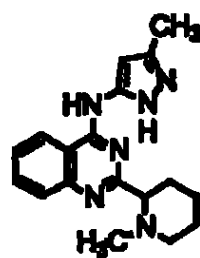
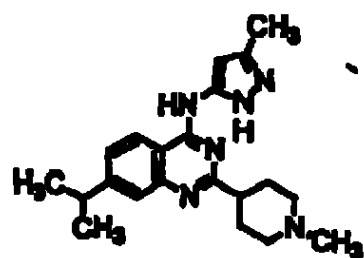
III-22



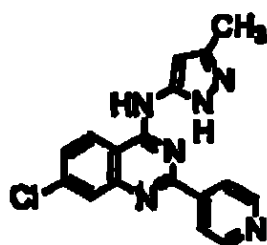
III-23



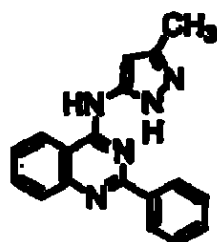
III-24



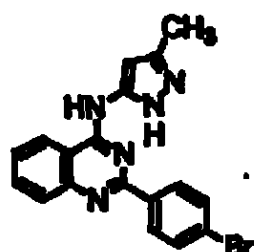
III-25



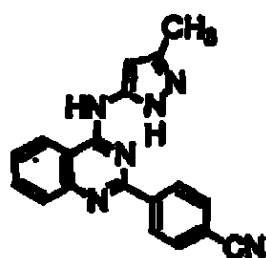
III-28



III-31

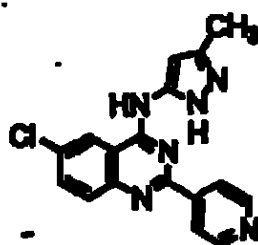


III-34

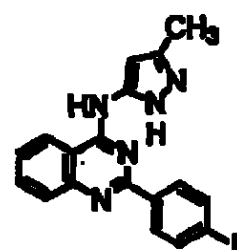


III-37

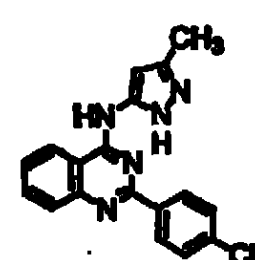
III-26



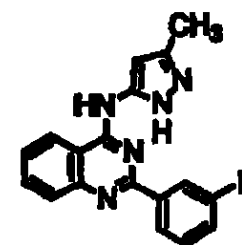
III-29



III-32

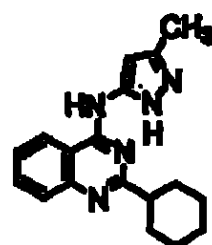


III-35

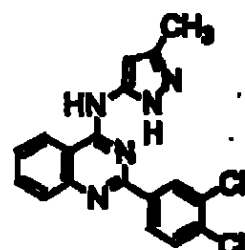


III-38

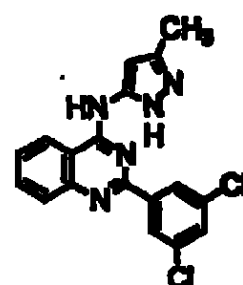
III-27



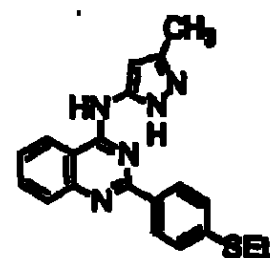
III-30



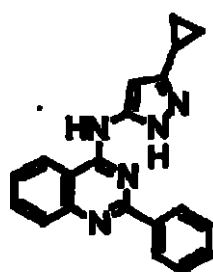
III-33



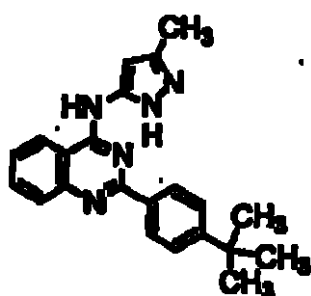
III-36



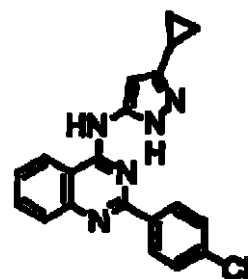
III-39



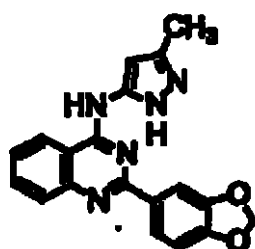
III-40



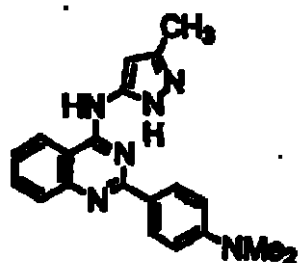
III-41



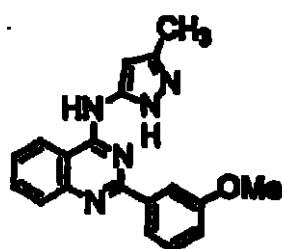
III-42



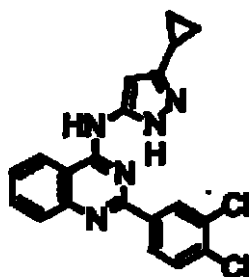
III-43



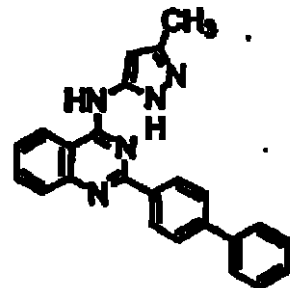
III-44



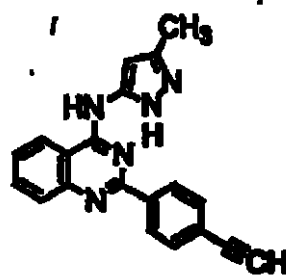
III-45



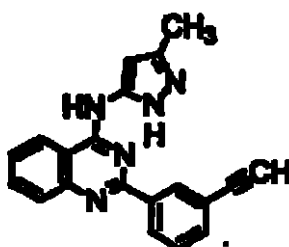
III-46



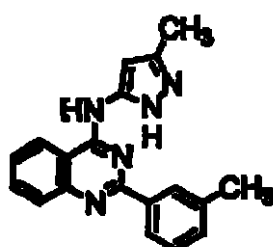
III-47



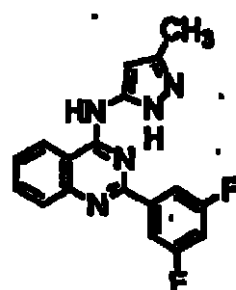
III-48



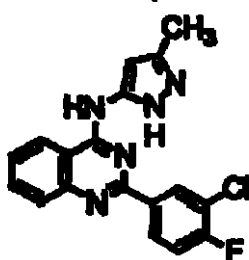
III-49



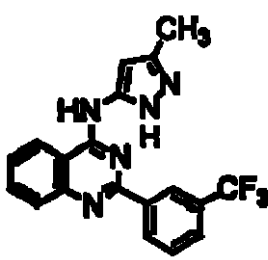
III-50



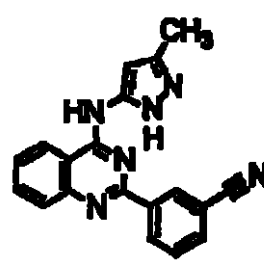
III-51



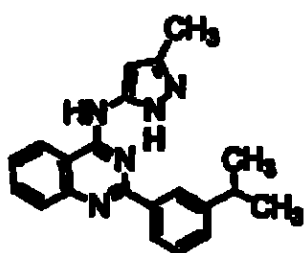
III-52



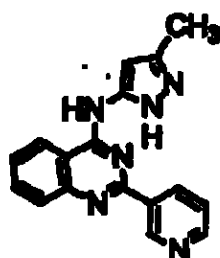
III-53



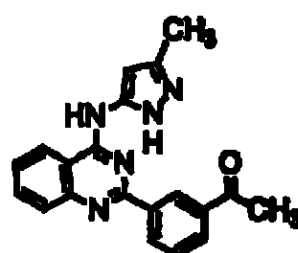
III-54



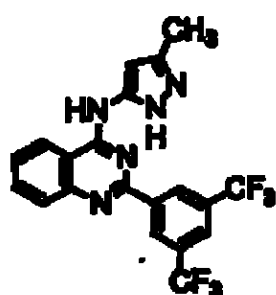
III-55



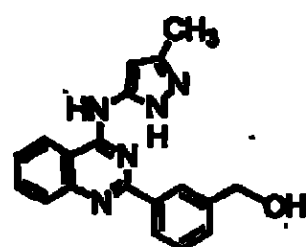
III-56



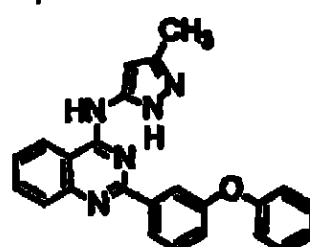
III-57



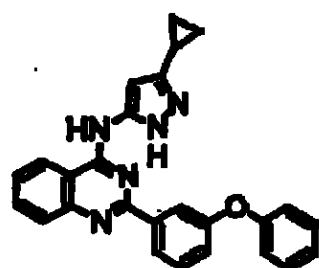
III-58



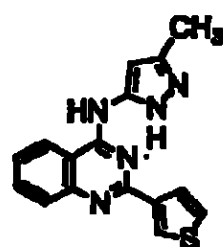
III-59



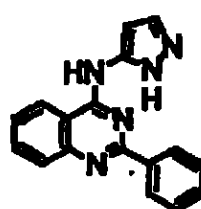
III-60



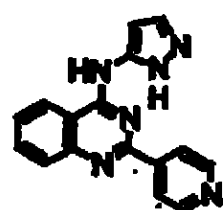
III-61



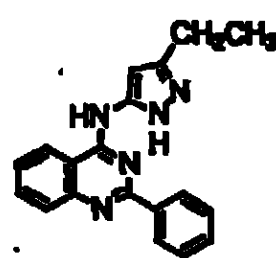
III-62



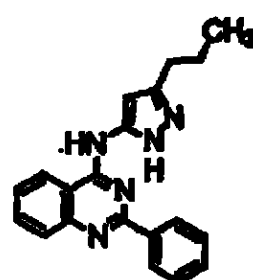
III-63



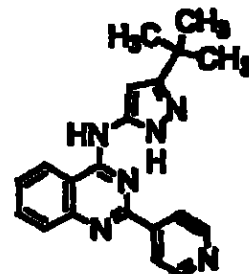
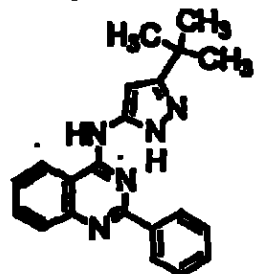
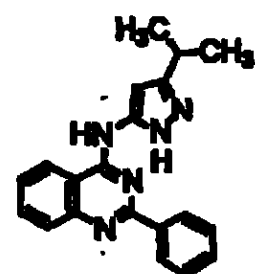
III-64



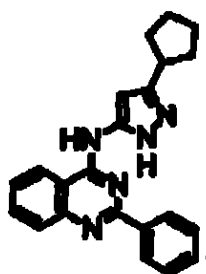
III-65



III-66

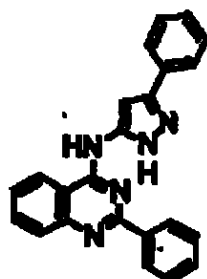


III-67



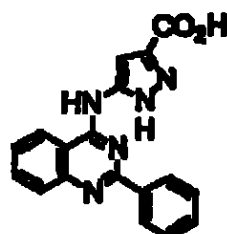
III-70

III-68

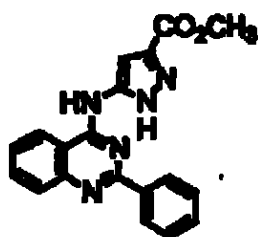


III-71

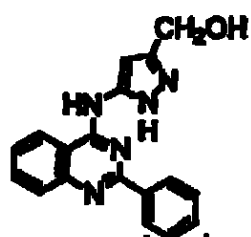
III-69



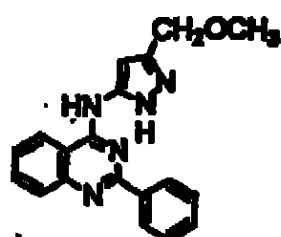
III-72



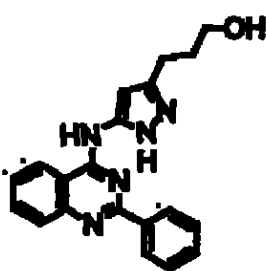
III-73



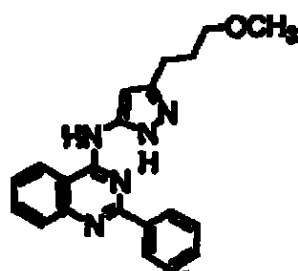
III-74



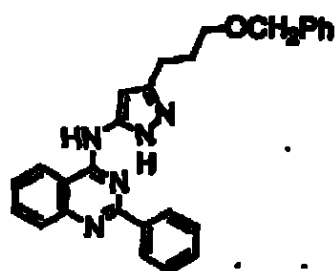
III-75



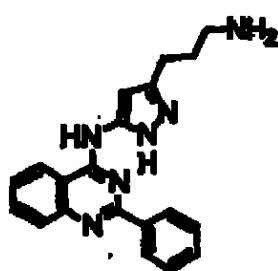
III-76



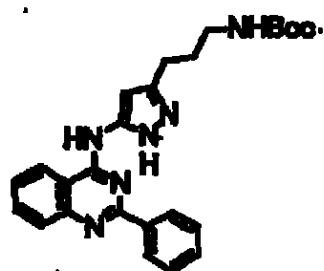
III-77



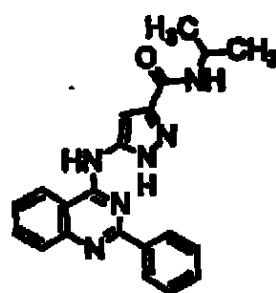
III-78



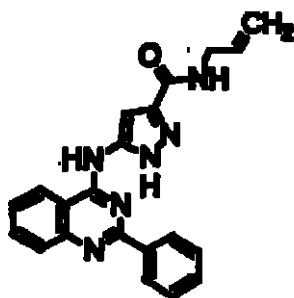
III-79



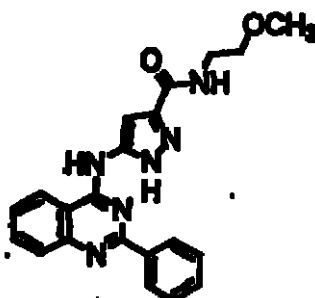
III-80



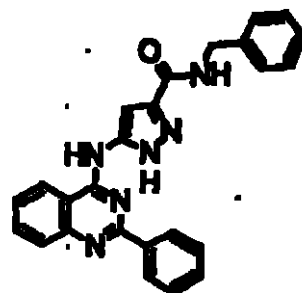
III-81



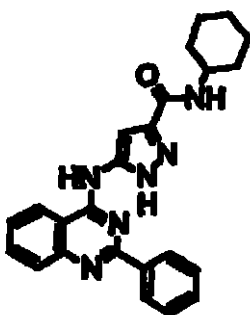
III-82



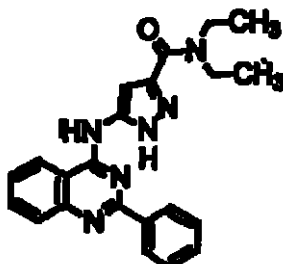
III-83



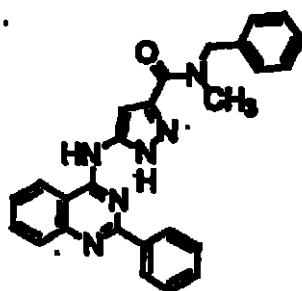
III-84



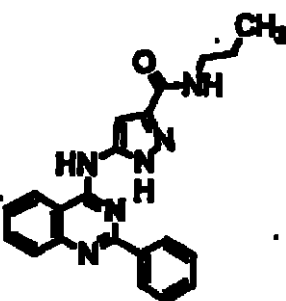
III-85



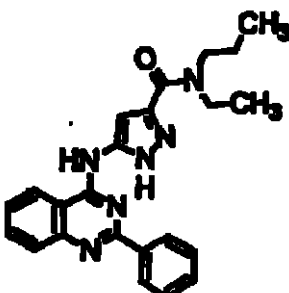
III-86



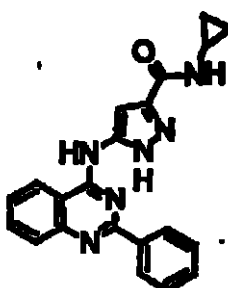
III-87



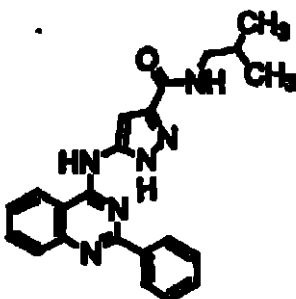
III-88



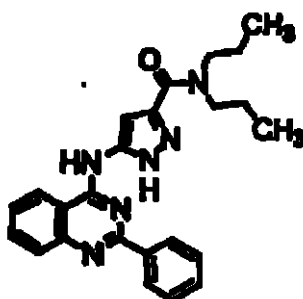
III-89



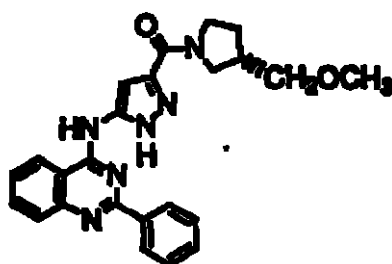
III-90



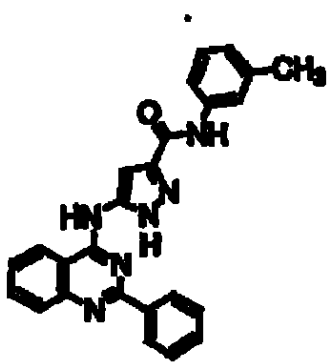
III-91



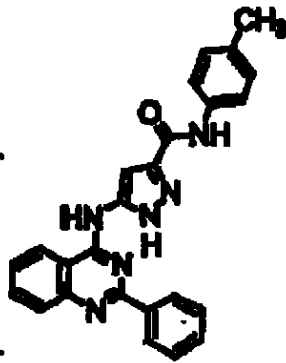
III-92



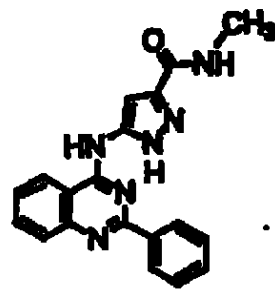
III-93



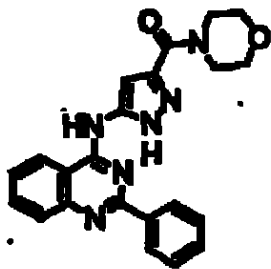
III-94



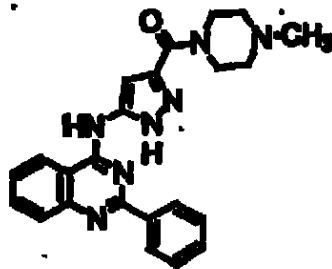
III-95



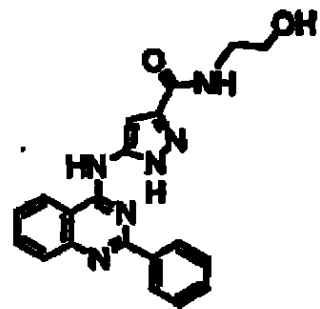
III-96



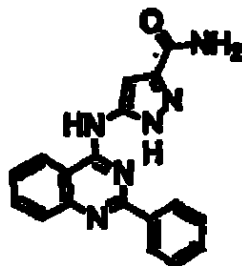
III-97



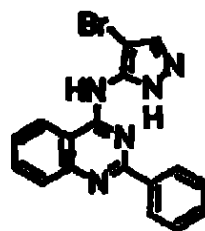
III-98



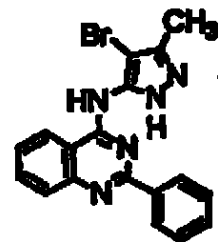
III-99



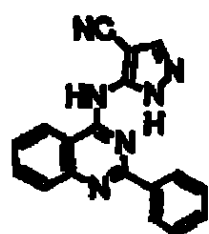
III-100



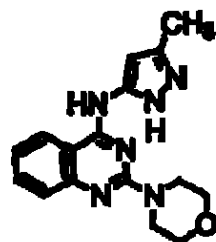
III-101



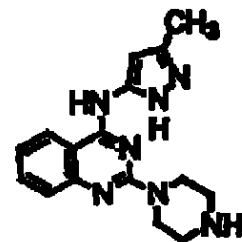
III-102



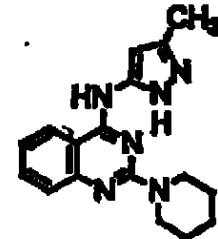
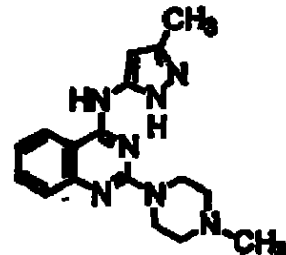
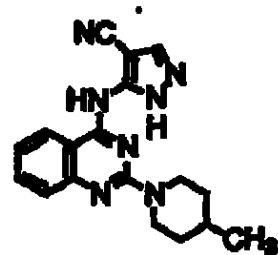
III-103



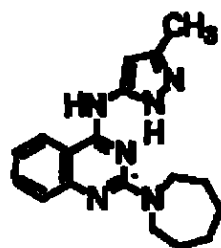
III-104



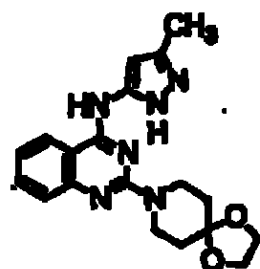
III-105



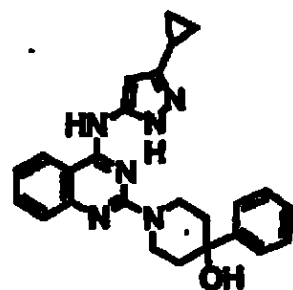
III-106



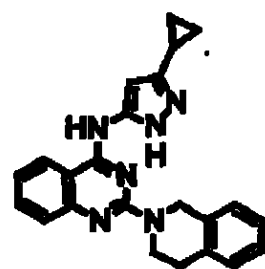
III-109



III-112

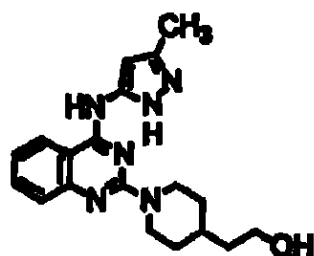


III-115

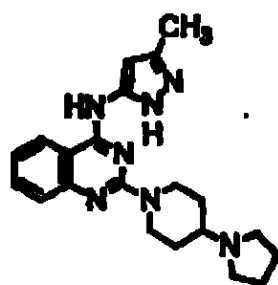


III-118

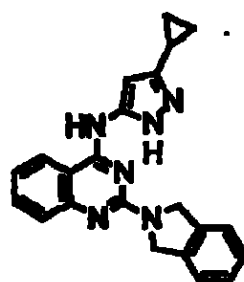
III-107



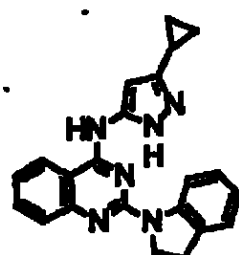
III-110



III-113

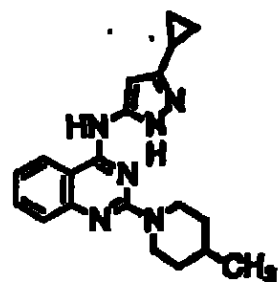


III-116

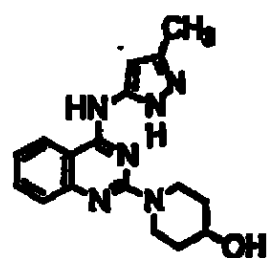


III-119

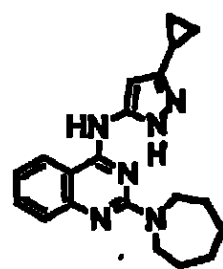
III-108



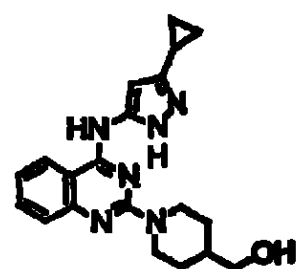
III-111



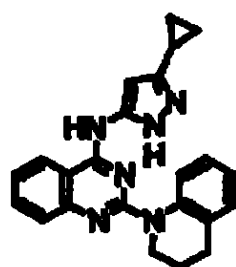
III-114



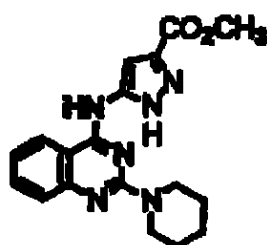
III-117



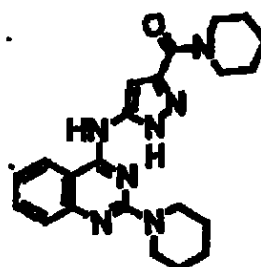
III-120



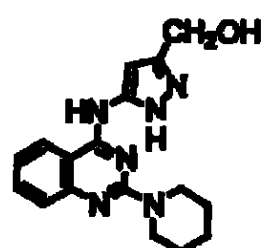
III-121



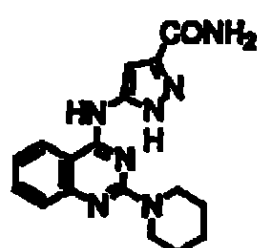
III-122



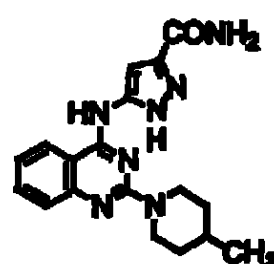
III-123



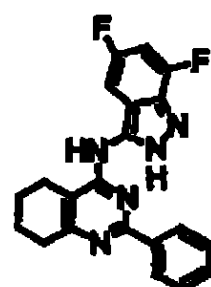
III-124



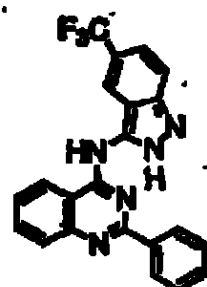
III-125



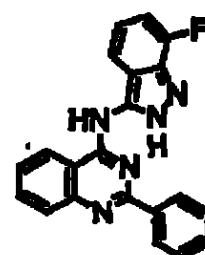
III-126



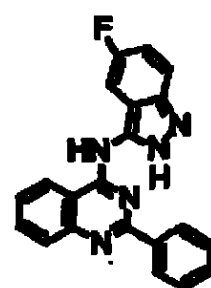
III-127



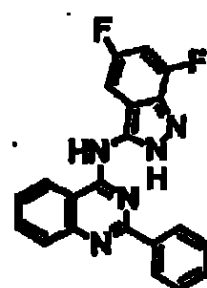
III-128



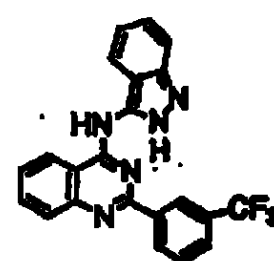
III-129



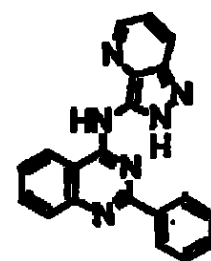
III-130



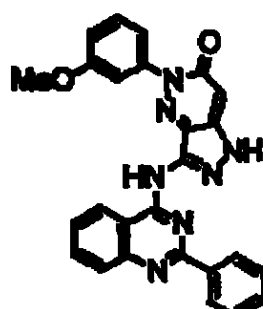
III-131



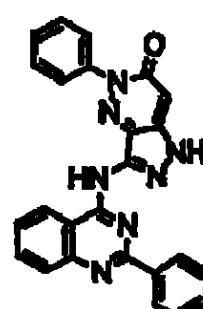
III-132



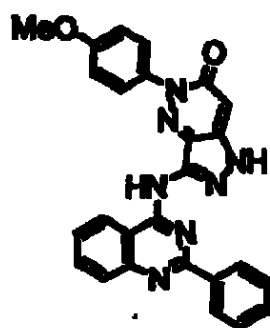
III-133



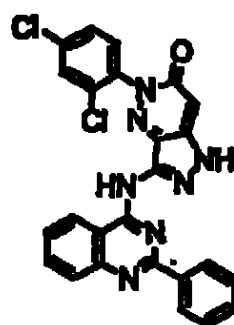
III-134



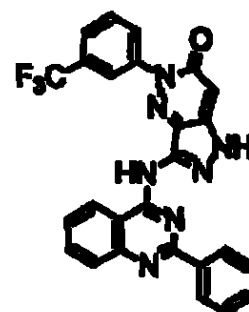
III-135



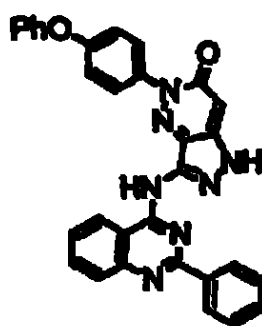
III-136



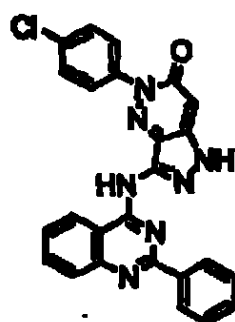
III-137



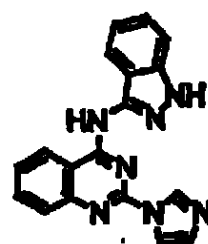
III-138



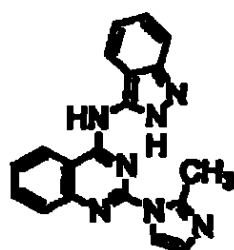
III-139



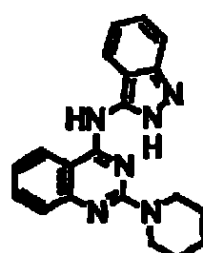
III-140



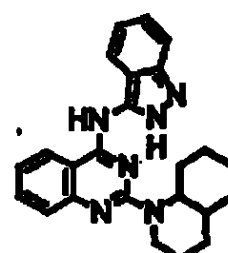
III-141



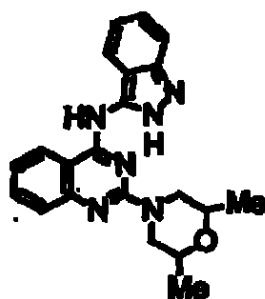
III-142



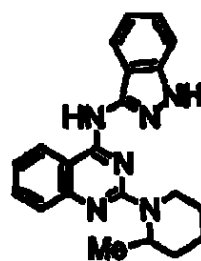
III-143



III-144

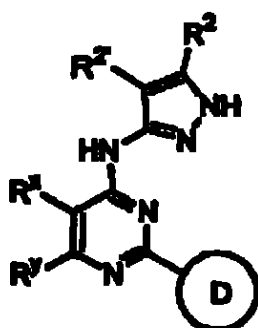


III-145



III-146

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula III y un portador farmacéuticamente aceptable.

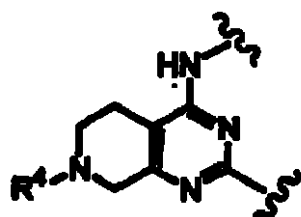


IV

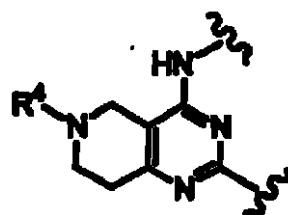
o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono sustituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

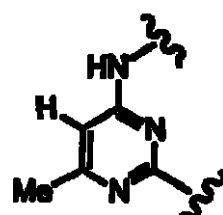
R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de T- R^3 , o R^2 y R^3 son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-8 miembros, fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, teniendo 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado es



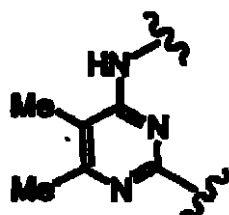
IV-D



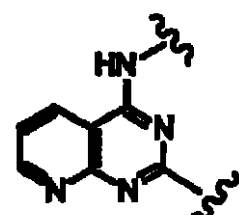
IV-E



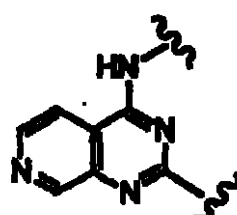
IV-G



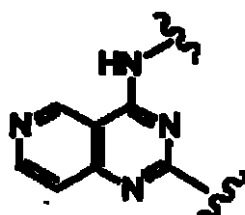
IV-H



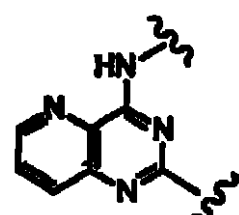
IV-J



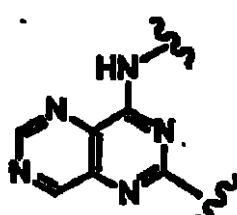
IV-K



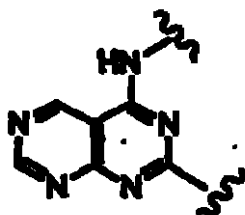
IV-L



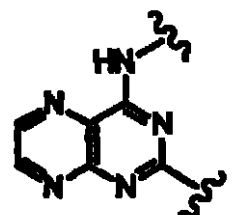
IV-M



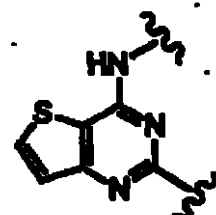
IV-N



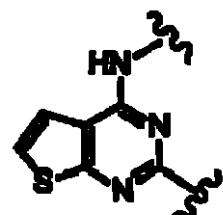
IV-O



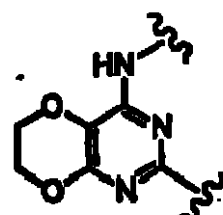
IV-P



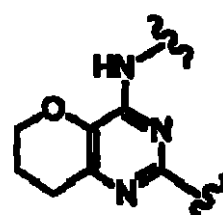
IV-Q



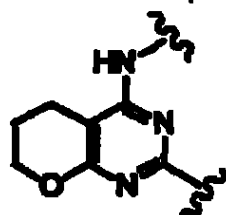
IV-R



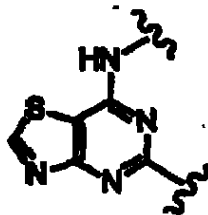
IV-S



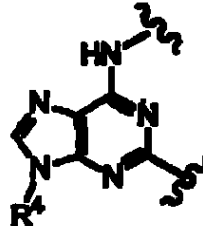
IV-T



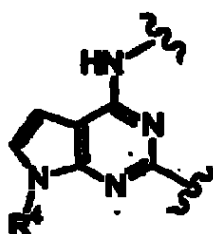
IV-U



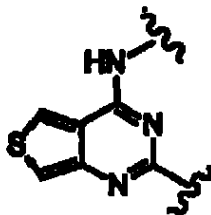
IV-V



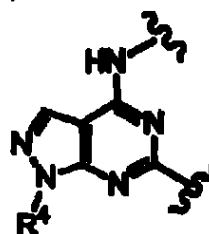
IV-W



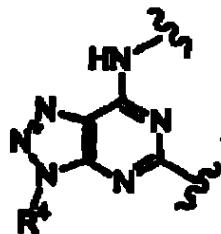
IV-X



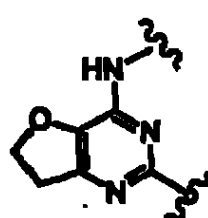
IV-Y



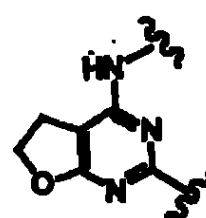
IV-Z



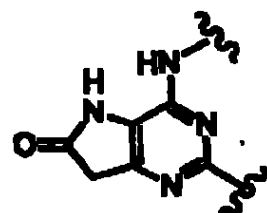
IV-AA



IV-BB



IV-CC

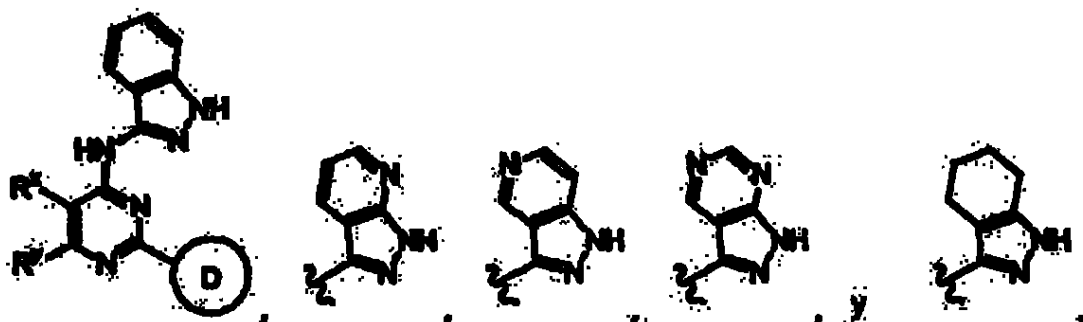


IV-DD

Los sistemas de anillo pirimidina más preferidos de fórmula IV incluyen IV-E, IV-G, IV-H, IV-J, IV-K, IV-L, IV-M, IV-T, y IV-U.

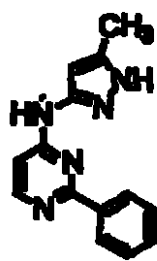
En el sistema de anillo pirimidina monocíclico de fórmula IV, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, amino, nitro, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo,

así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula IV que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:

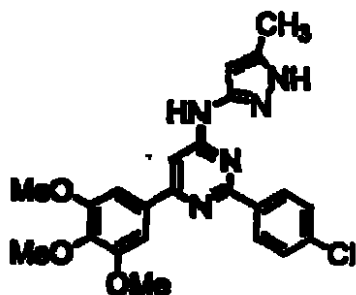


Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado R^2/R^2' de la fórmula IV incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , $-NO_2$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CN$, $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)NH_2$, y $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el (alquilo C_{1-4}) es metilo.

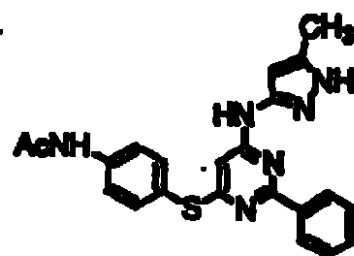
Cuando el sistema de anillo pirazol de la fórmula IV es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, un grupo substituido o sin substituir seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6} . Ejemplos



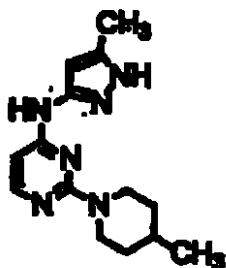
IV-1



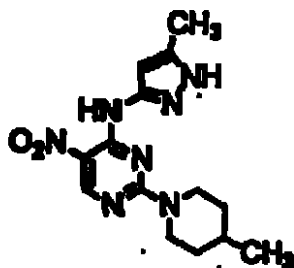
IV-2



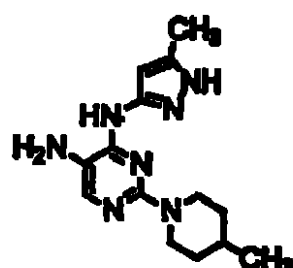
IV-3



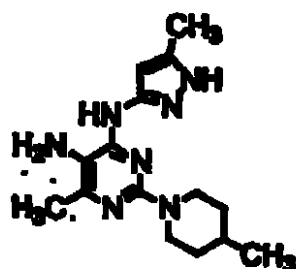
IV-4



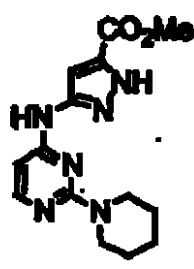
IV-5



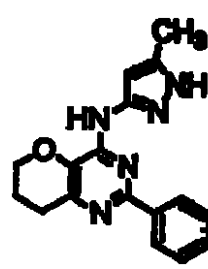
IV-6



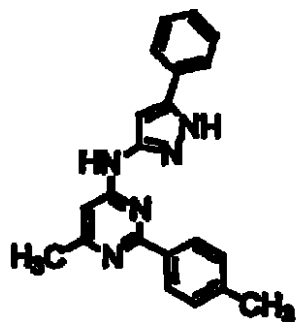
IV-7



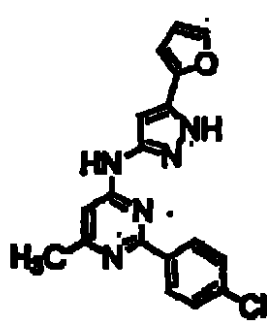
IV-8



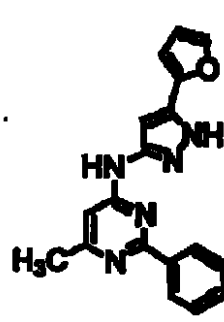
IV-9



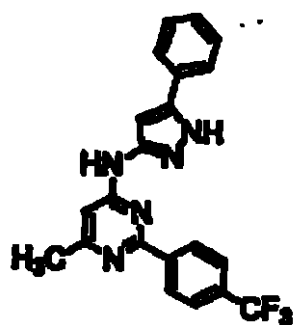
IV-10



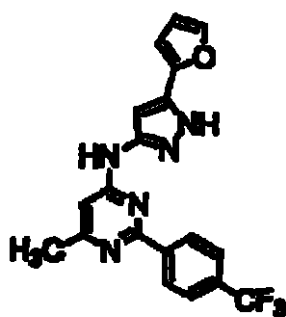
IV-11



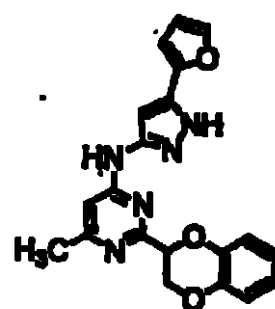
IV-12



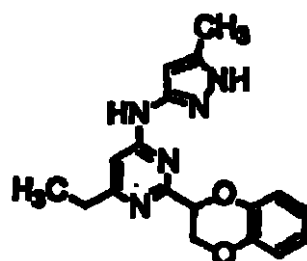
IV-13



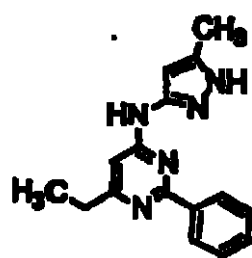
IV-14



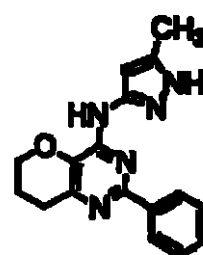
IV-15



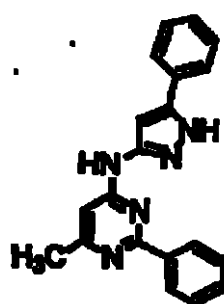
IV-16



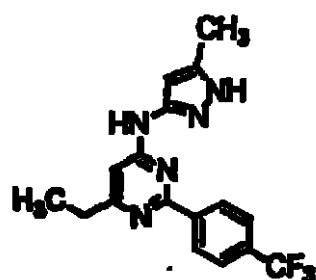
IV-17



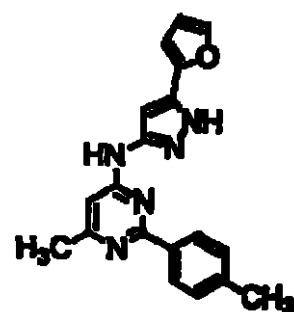
IV-18



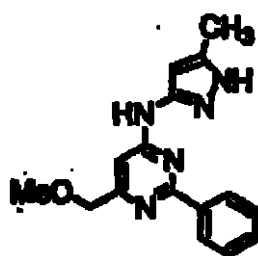
IV-19



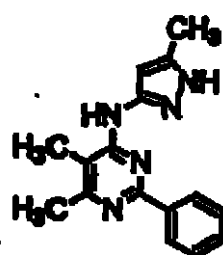
IV-20



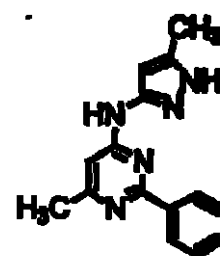
IV-21



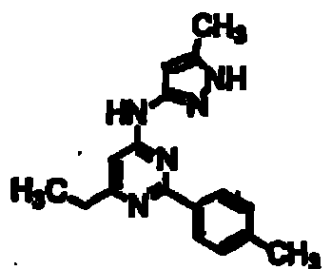
IV-22



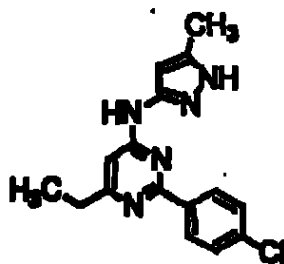
IV-23



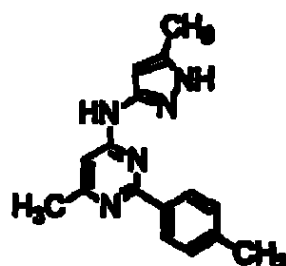
IV-24



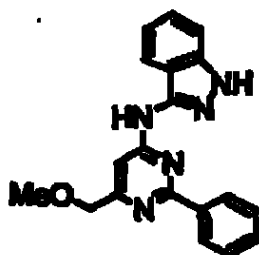
IV-25



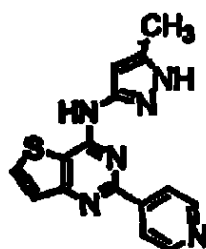
IV-26



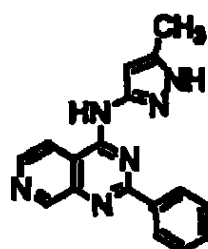
IV-27



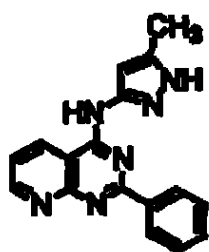
IV-28



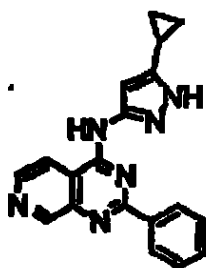
IV-29



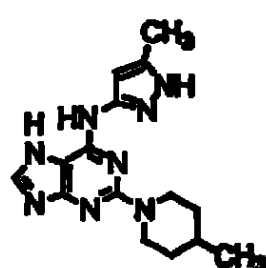
IV-30



IV-31



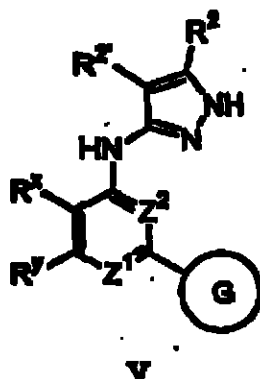
IV-32



IV-33

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula IV y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV.



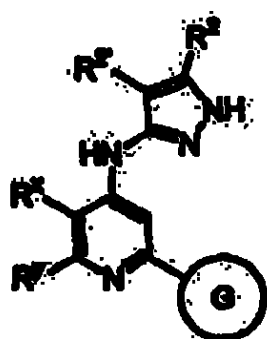
o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

Z^1 es N, CR^a , o CH y Z^2 es N o CH, con la condición de que uno de Z^1 y Z^2 es nitrógeno;

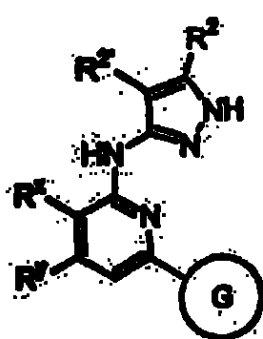
G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos sustituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto sustituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos sustituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^6$;

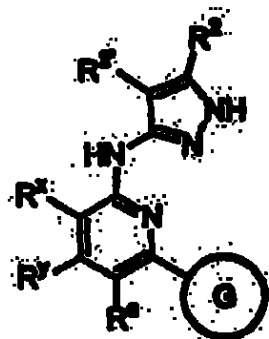
El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de



Va

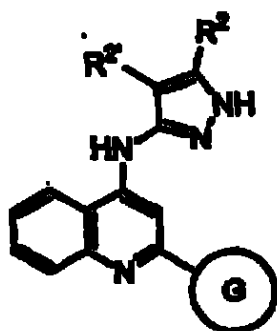


Vb

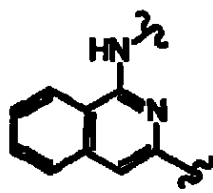


Vc

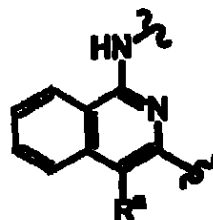
Cuando los grupos R^x y R^y de la fórmula V son tomados juntos para formar un anillo fusionado, los anillos R^z/R^w preferidos incluyen un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-, 6-, 7-, u 8-miembros que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^z/R^w es opcionalmente sustituido. Esto proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo piridina. Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos preferidos de fórmula V son mostrados a continuación.



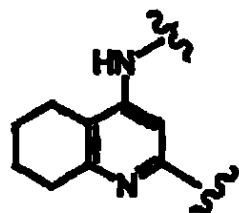
Va-A



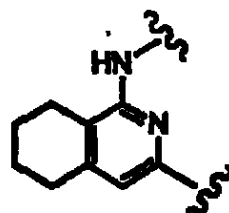
Vb-A



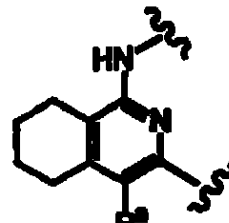
Vc-A



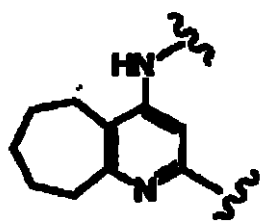
Va-B



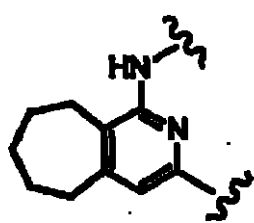
Vb-B



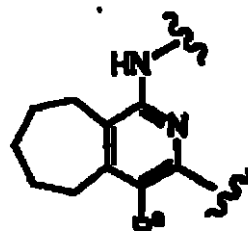
Vc-B



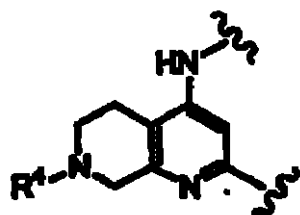
Va-C



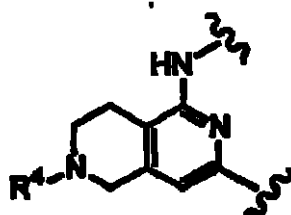
Vb-C



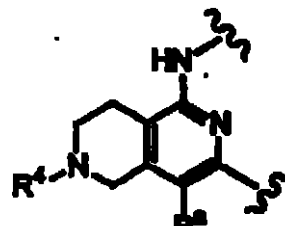
Vc-C



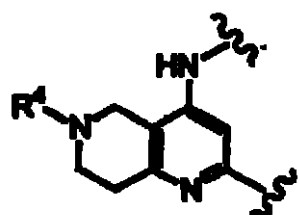
Va-D



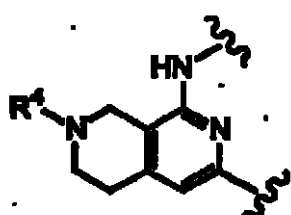
Vb-D



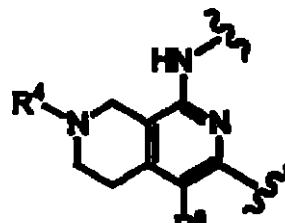
Vc-D



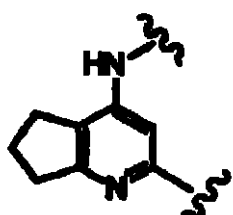
Va-E



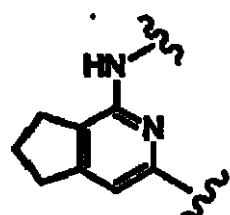
Vb-E



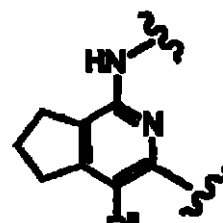
Vc-E



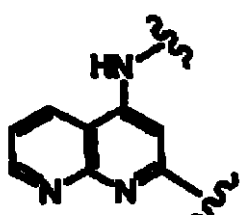
Va-F



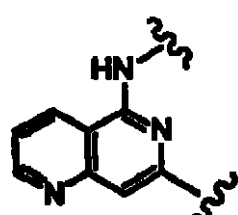
Vb-F



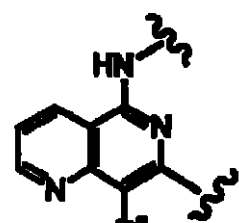
Vc-F



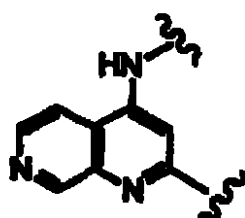
Va-J



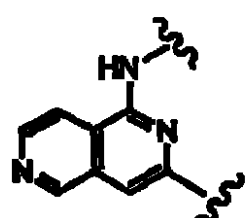
Vb-J



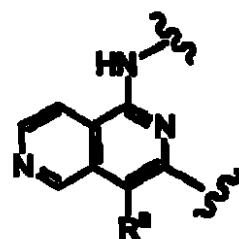
Vc-J



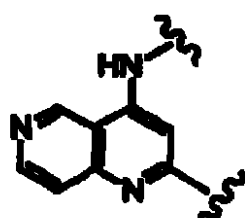
Va-K



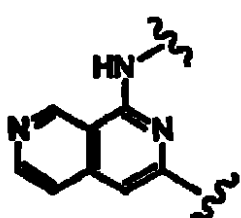
Vb-K



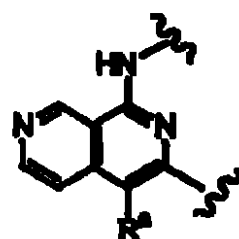
Vc-K



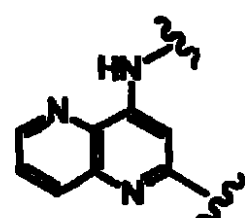
Va-L



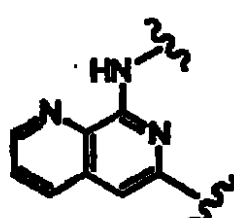
Vb-L



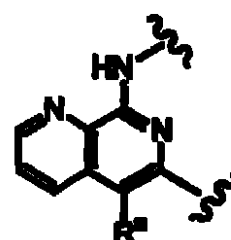
Vc-L



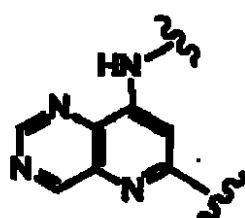
Va-M



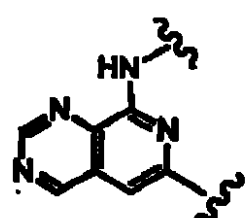
Vb-M



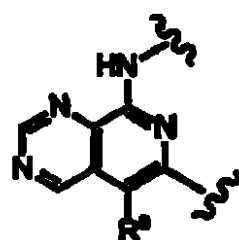
Vc-M



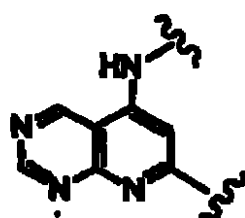
Va-N



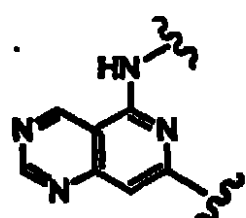
Vb-N



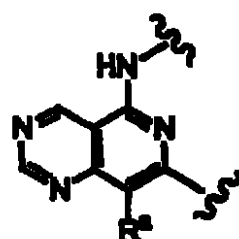
Vc-N



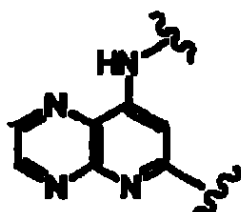
Va-O



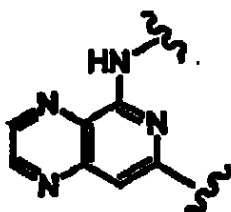
Vb-O



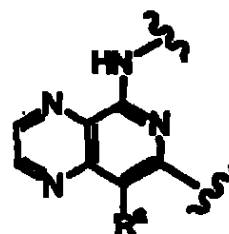
Vc-O



Va-P



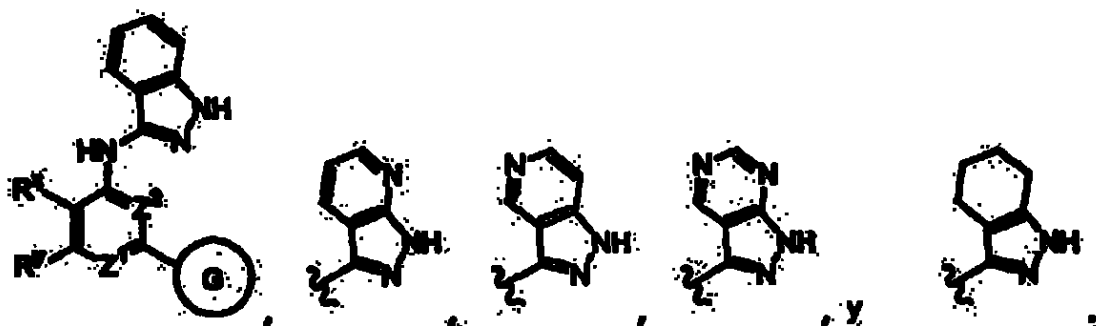
Vb-P



Vc-P

Los sistemas de anillo bicíclicos más preferidos de fórmula V incluyen Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B, Vc-B, Va-D, Vb-D, Vc-D, Va-E, Vb-E, Vc-E, Va-J, Vb-J, Vc-J, Va-K, Vb-K, Vc-K, Va-L, Vb-L, Vc-L, Va-M, Vb-M, y Vc-M, más preferiblemente Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B, y Vc-B.

En el sistema de anillo piridina monocíclico de fórmula V, los grupos R^x preferidos incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-butilo. Grupos R^y preferidos incluyen T- R^3 en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR. Cuando R^3 es -R o -OR, un R preferido es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} , fenilo, o un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros. Ejemplos de grupos R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o dialquilamino, acetamido, fenilo opcionalmente substituido tal como fenilo o fenilo substituido con halógeno, y metoximetilo.

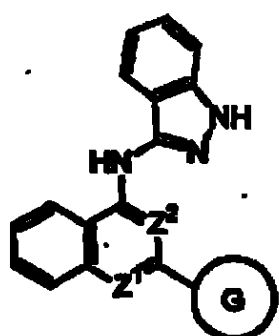


Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado R²/R^{2'} de la fórmula V incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, -N(R⁴)₂, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -NO₂, -O(alquilo C₁₋₄), -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CN, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, y -CO(alquilo C₁₋₄), en donde el (alquilo C₁₋₄) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el (alquilo C₁₋₄) es metilo.

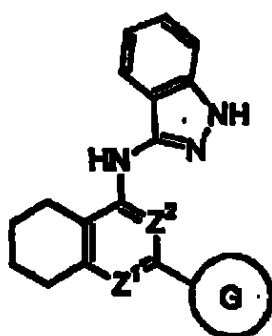
Cuando el sistema de anillo pirazol es monocíclico, los grupos R² preferidos incluyen hidrógeno, alifático C₁₋₄, alcóxicarbonilo, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterocíclico)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes R² preferidos incluyen metilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, propilo, t-butilo, ciclopentilo, fenilo, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph,

CONH(ciclohexilo), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), CONHCH₃, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo R^{2'} preferido es hidrógeno.

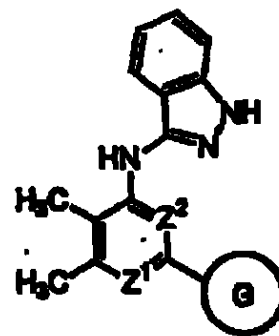
Los sistemas de anillo más preferidos de fórmula V son los siguientes, los cuales pueden ser substituidos como se describió anteriormente, en donde R² y R^{2'} son tomados junto con el anillo pirazol para formar un anillo indazol opcionalmente substituido; y R^x y R^y son cada uno de ellos metilo, o R^x y R^y son tomados juntos con el anillo piridina para formar un anillo quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina o tetrahydroisoquinolina:



V-Aa



V-Ba



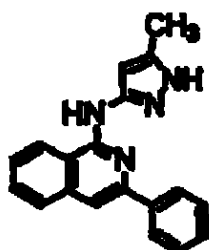
V-Ha

Cuando G es el Anillo C, los grupos preferidos del Anillo C de la fórmula V son fenilo y piridinilo. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el Anillo C es contenido en un sistema de anillo bicíclico. Los anillos

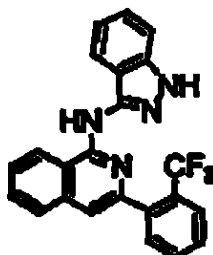
(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5 , en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(alifático C₁₋₄), -N(alifático C₁₋₄)₂, -O(alifático C₁₋₄), alifático C₁₋₄, y -CO₂(alifático C₁₋₄).

Los compuestos representativos de Fórmula V son mostrados a continuación en la Tabla 4.

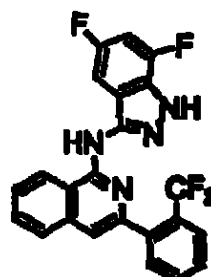
Tabla 4.



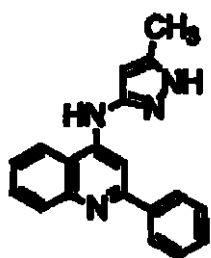
V-1



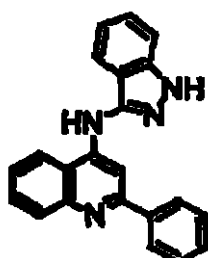
V-2



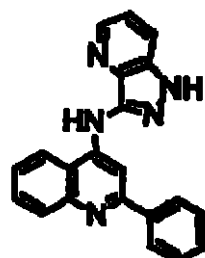
V-3



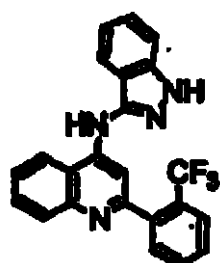
V-4



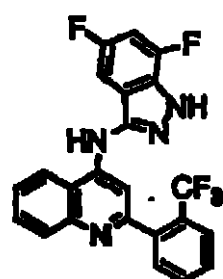
V-5



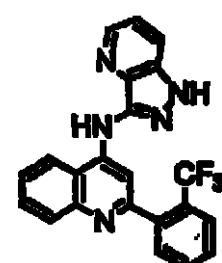
V-6



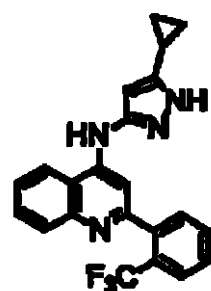
V-7



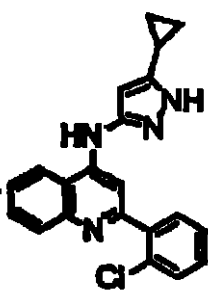
V-8



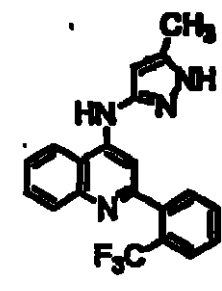
V-9



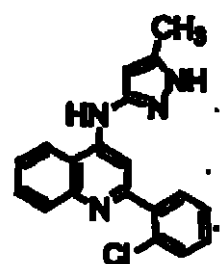
V-10



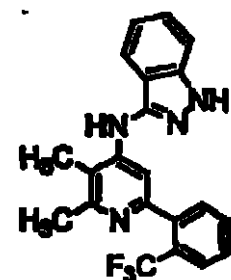
V-11



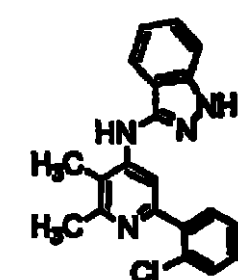
V-12



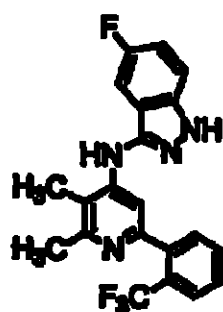
V-13



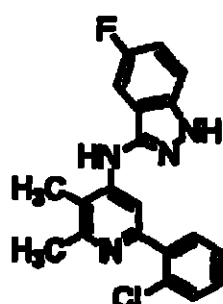
V-14



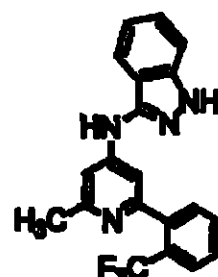
V-15



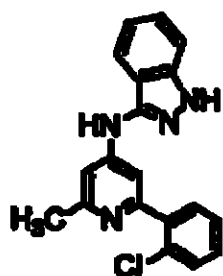
V-16



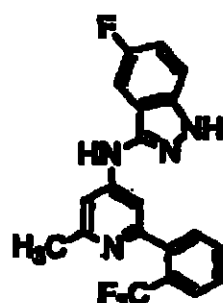
V-17



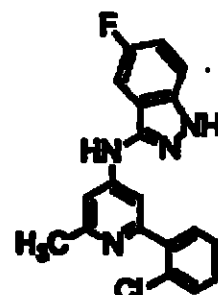
V-18



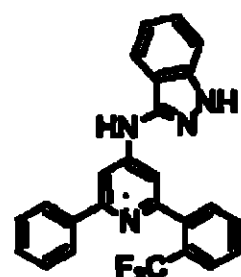
V-19



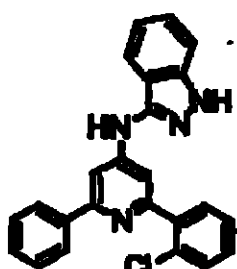
V-20



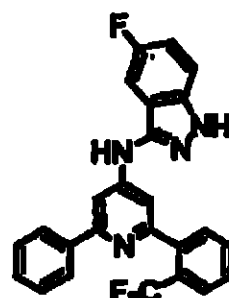
V-21



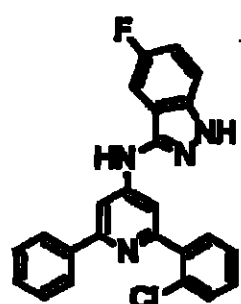
V-22



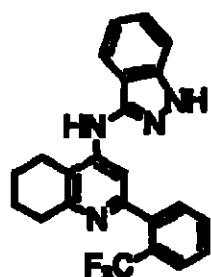
V-23



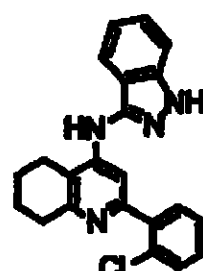
V-24



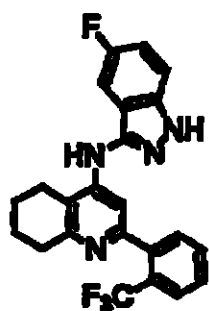
V-25



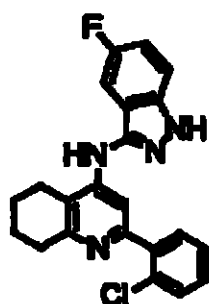
V-26



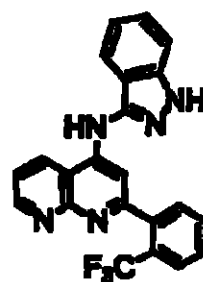
V-27



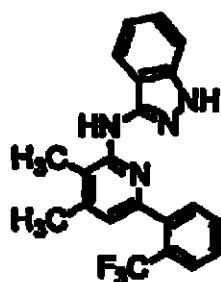
V-28



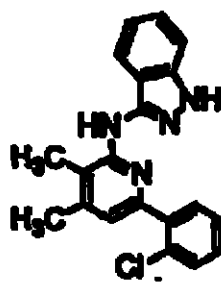
V-29



V-30



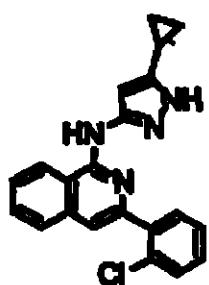
V-31



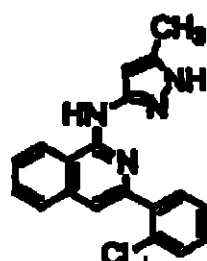
V-32



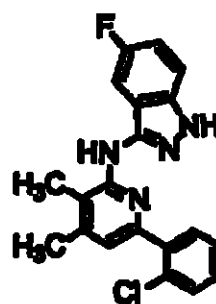
V-33



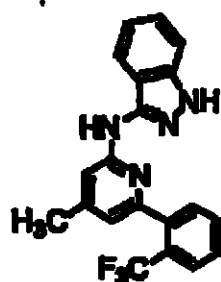
V-34



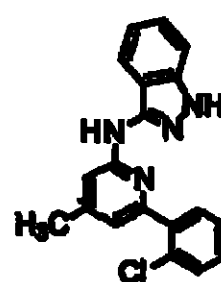
V-35



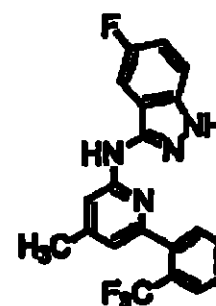
V-36



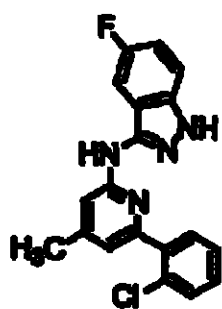
V-37



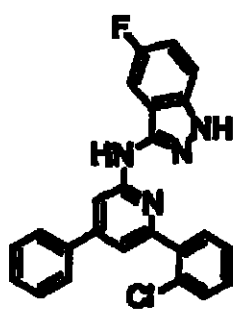
V-38



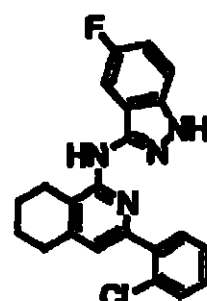
V-39



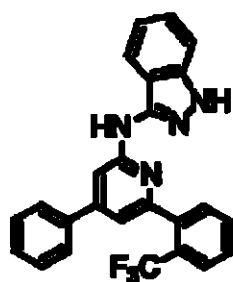
V-40



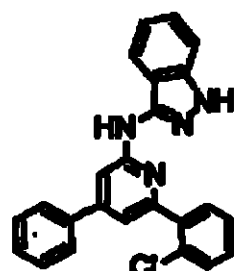
V-41



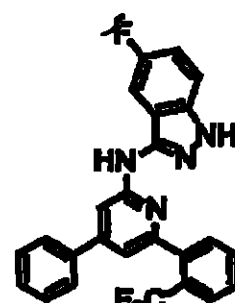
V-42



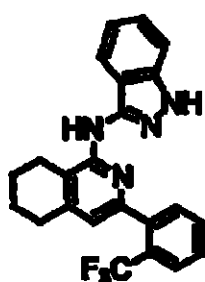
V-43



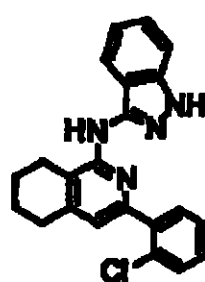
V-44



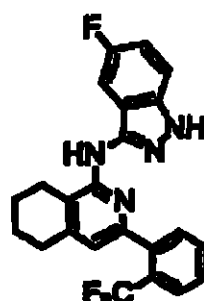
V-45



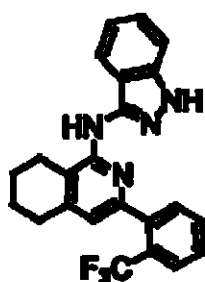
V-46



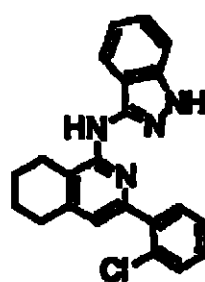
V-47



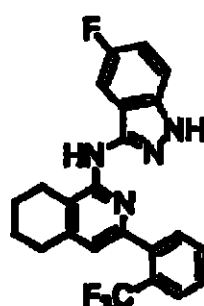
V-48



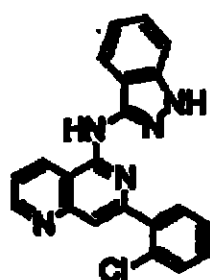
V-49



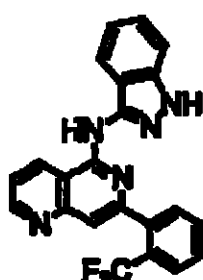
V-50



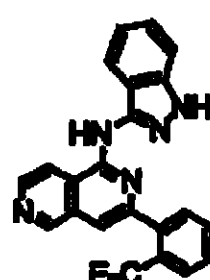
V-51



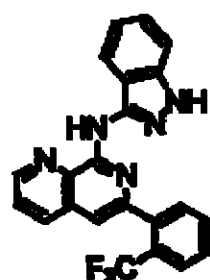
V-52



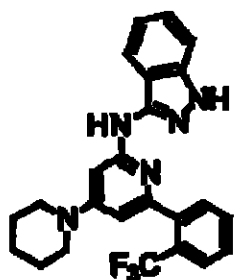
V-53



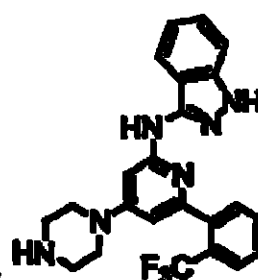
V-54



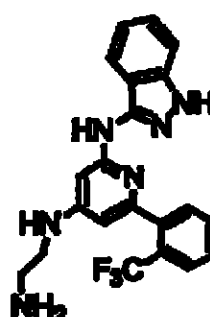
V-55



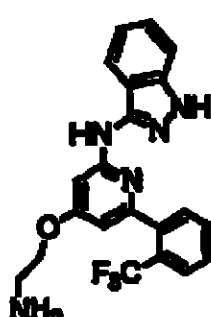
V-56



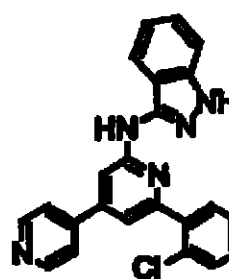
V-57



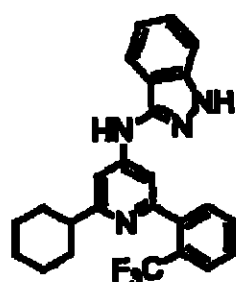
V-58



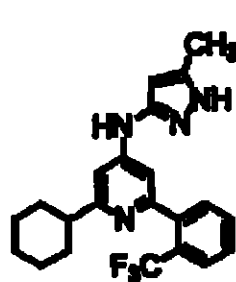
V-59



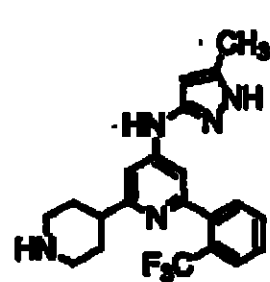
V-60



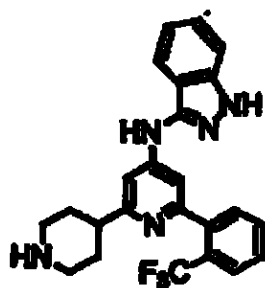
V-61



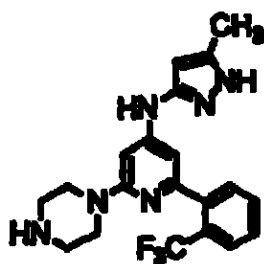
V-62



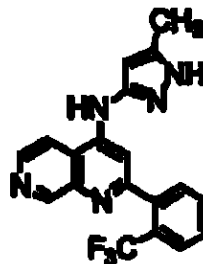
V-63



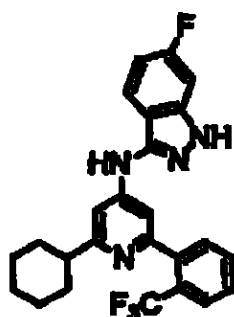
V-64



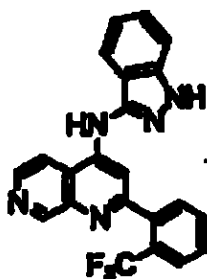
V-65



V-66



V-67



V-68

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula V y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V.

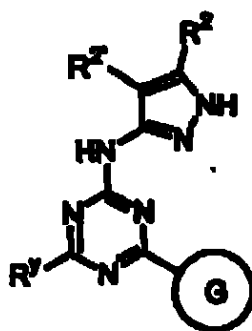
Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V.

alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, o de la CDK-2, en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, o de Aurora de fórmula V, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula V, tal como se describió con anterioridad.

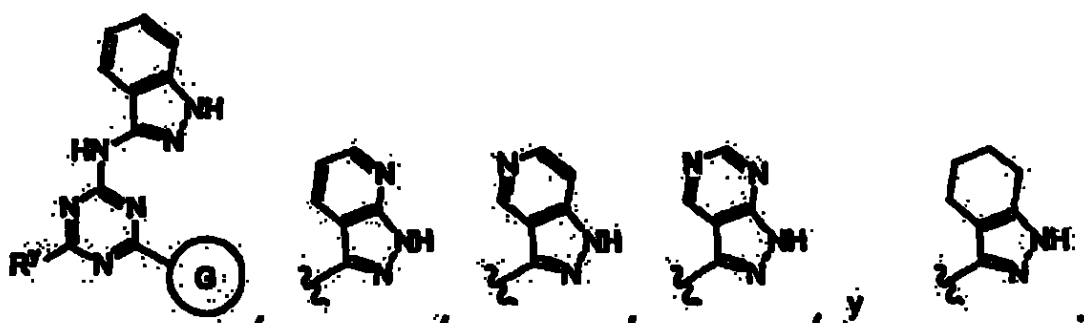
Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula VI:



VI

miembros. Ejemplos de R^V preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, y fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo o fenilo sustituido con halógeno.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de la fórmula VI pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula VI que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



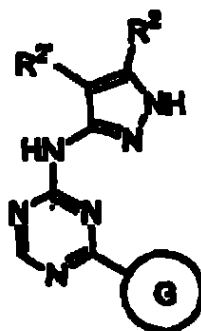
Los sustituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, - $N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , - NO_2 , - O (alquilo C_{1-4}), - CO_2 (alquilo C_{1-4}), - CN , - SO_2 (alquilo C_{1-4}), - SO_2NH_2 , - $OC(O)NH_2$; - NH_2SO_2 (alquilo C_{1-4}), - $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), - $C(O)NH_2$, y - CO (alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es

pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-
tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o
naftilo;

(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos
intervinientes para formar un anillo benzo, pirido,
pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente
insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos
con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} ,
-NO₂, -O(alquilo C_{1-4}), -CO₂(alquilo C_{1-4}), -CN, -
SO₂(alquilo C_{1-4}), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂; -NH₂SO₂(alquilo C_{1-4}),
-NHC(O)(alquilo C_{1-4}), -C(O)NH₂, o -CO(alquilo C_{1-4}),
en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto,
ramificado, o cíclico; y

(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5 , en donde
cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F,
-CN, -CF₃, -NH₂, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})₂,
-O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4} , y -CO₂(alifático
 C_{1-4}).

Otra realización de esta invención se relaciona con los
compuestos de fórmula VIa:



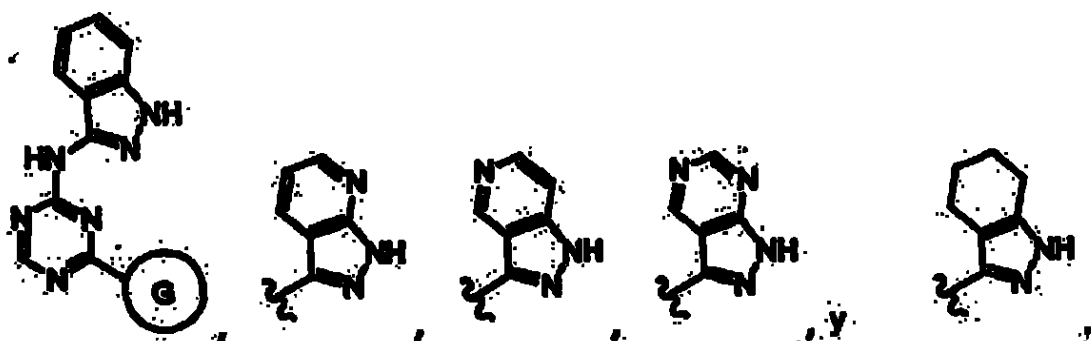
VIa

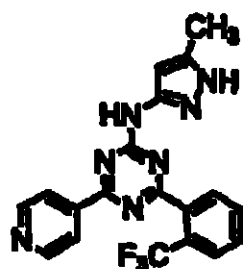
cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

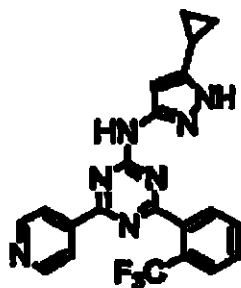
cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$.

Los anillos preferidos formados por los grupos R^2 y $R^{2'}$ de la fórmula VIa incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de la fórmula VIa que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:

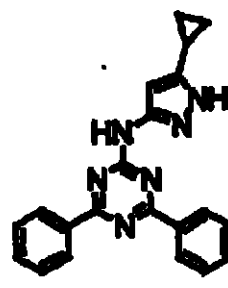




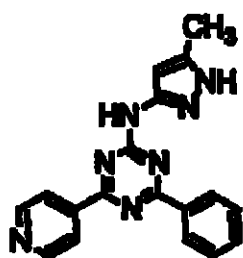
VI-1



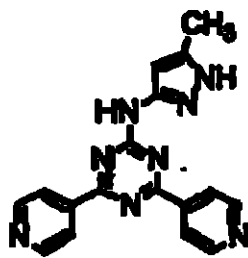
VI-2



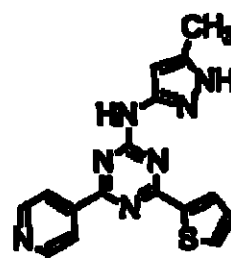
VI-3



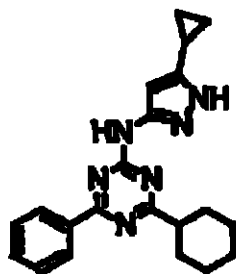
VI-4



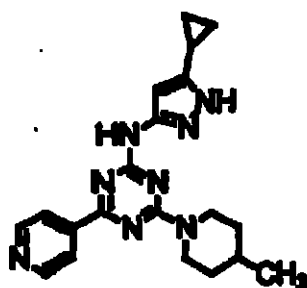
VI-5



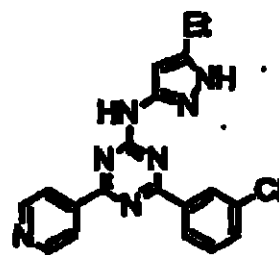
VI-6



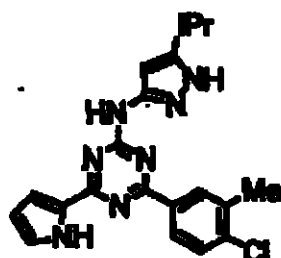
VI-7



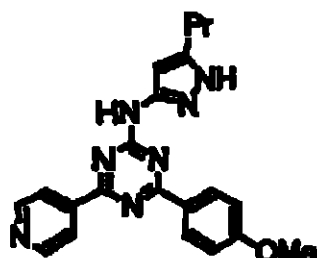
VI-8



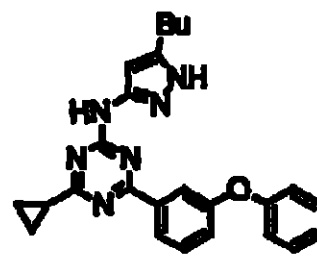
VI-9



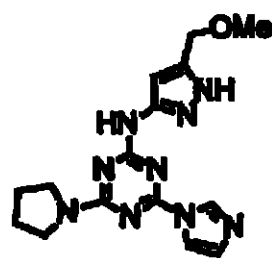
VI-10



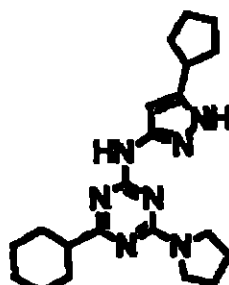
VI-11



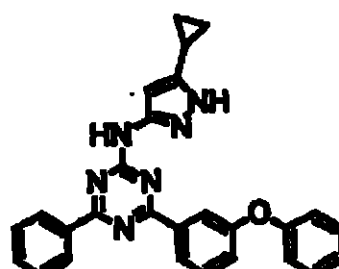
VI-12



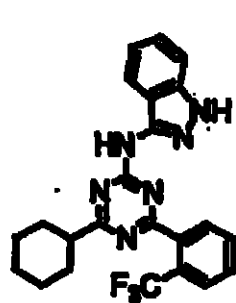
VI-13



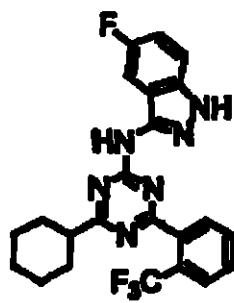
VI-14



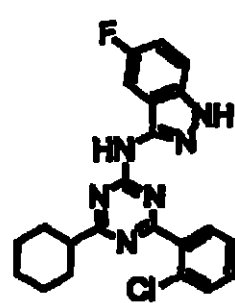
VI-15



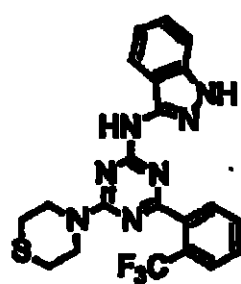
VI-16



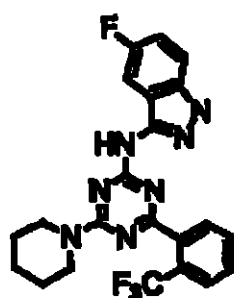
VI-17



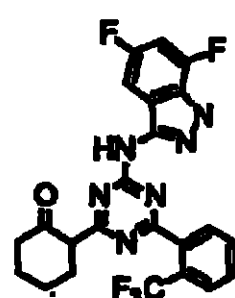
VI-18



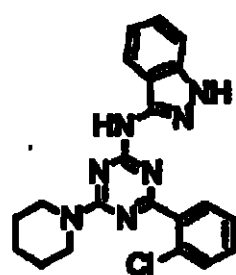
VI-19



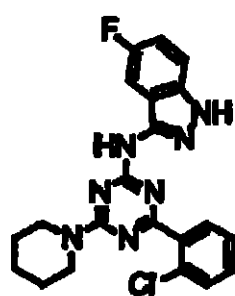
VI-20



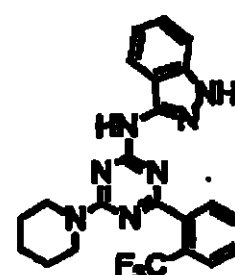
VI-21



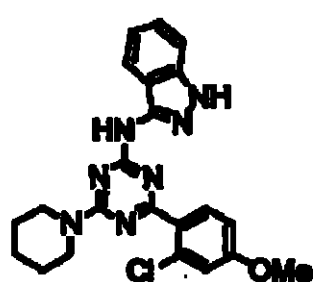
VI-22



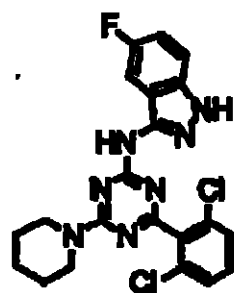
VI-23



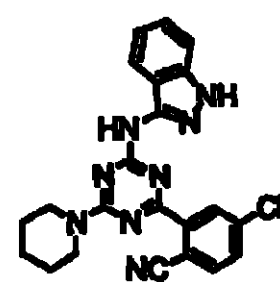
VI-24



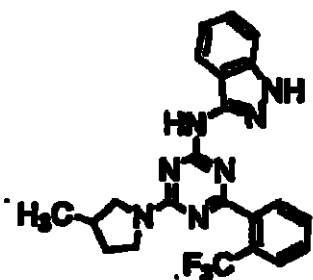
VI-25



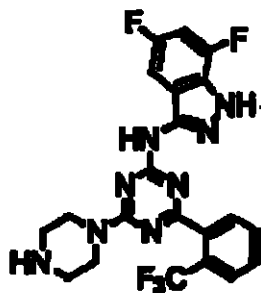
VI-26



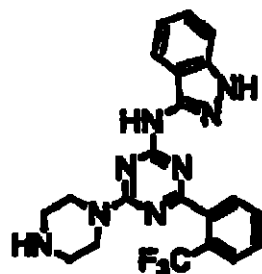
VI-27



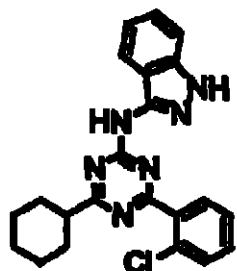
VI-28



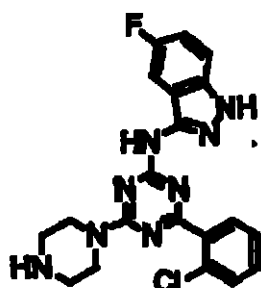
VI-29



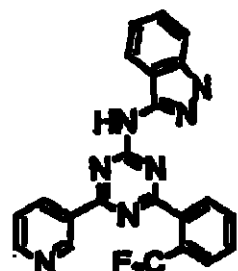
VI-30



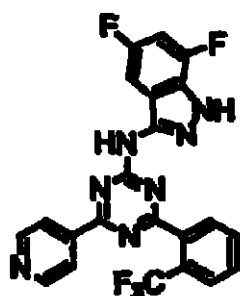
VI-31



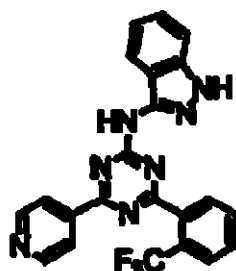
VI-32



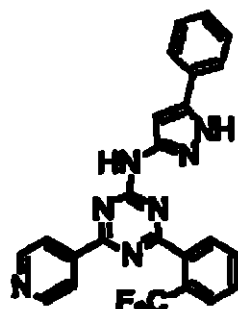
VI-33



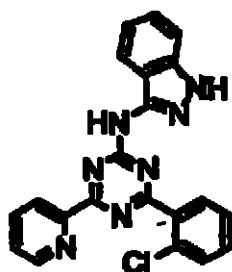
VI-34



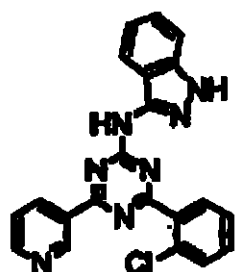
VI-35



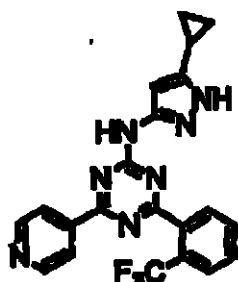
VI-36



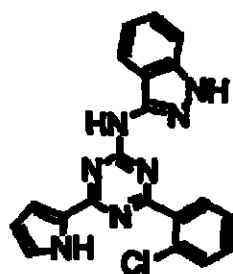
VI-37



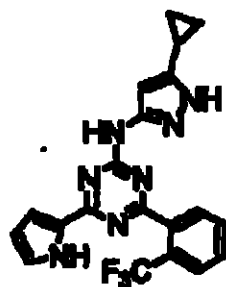
VI-38



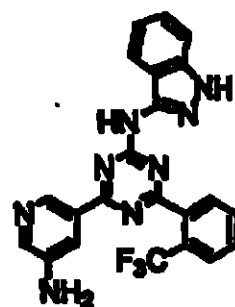
VI-39



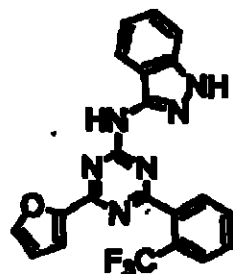
VI-40



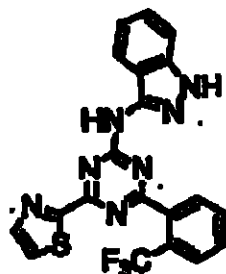
VI-41



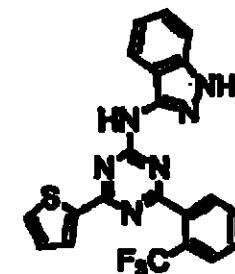
VI-42



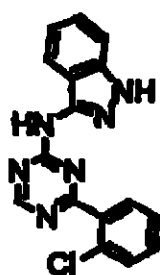
VI-43



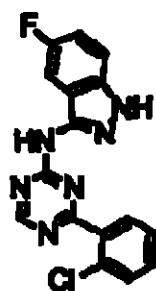
VI-44



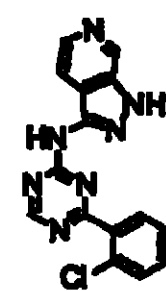
VI-45



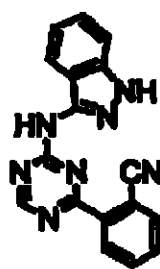
VIa-1



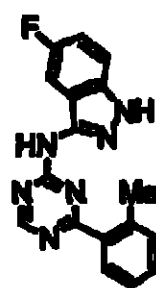
VIa-2



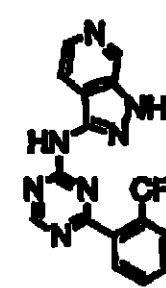
VIa-3



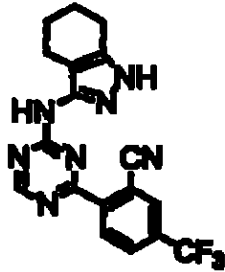
VIa-4



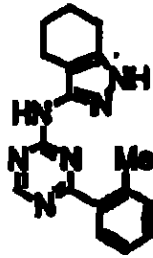
VIa-5



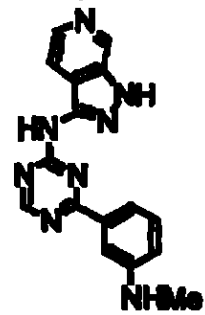
VIa-6



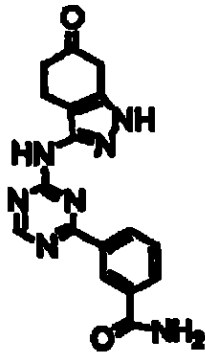
VIA-7



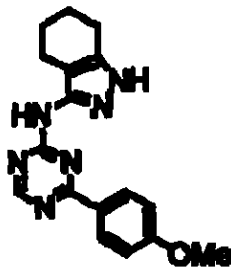
VIA-8



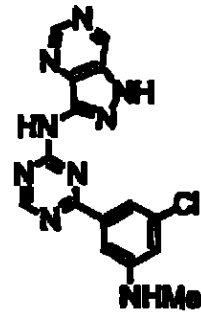
VIA-9



VIA-10



VIA-11



VIA-12

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIA y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIA.

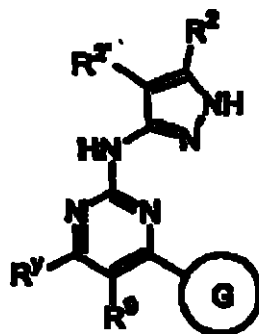
Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIA.

el VIH, el herpes, la psoriasis, la aterosclerosis, la alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, o de la CDK-2, en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, o de Aurora de fórmula VI o VIa, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula VI o VIa, tal como se describió con anterioridad.

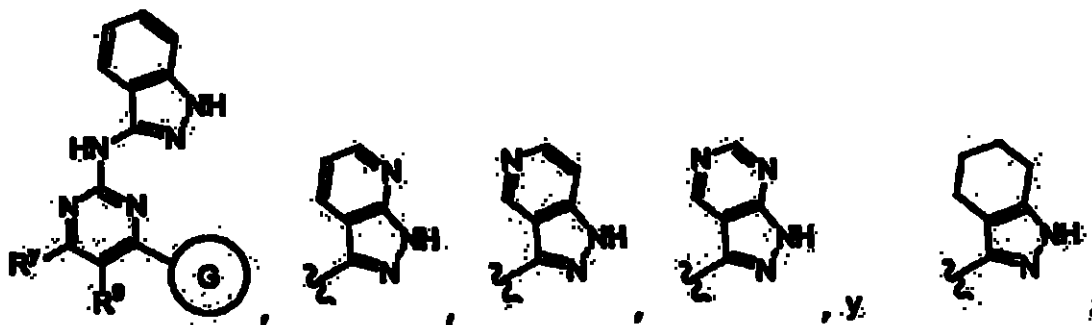
Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula VII:



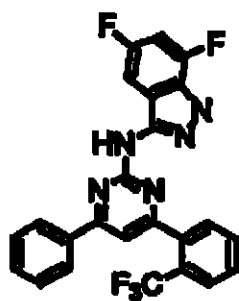
VII

Los grupos R^y preferidos de la fórmula VII incluyen $T-R^{3''}$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno. Los grupos $R^{3''}$ preferidos incluyen un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de carbocíclico C_{3-6} , fenilo, o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros. Ejemplos de R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, ciclopropilo, y un fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo o fenilo sustituido con halógeno.

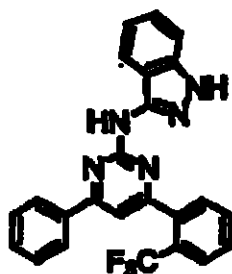
Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de la fórmula VII pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula VII que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



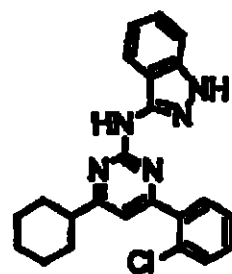
Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, -



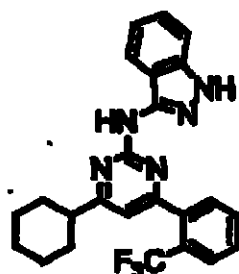
VII-1



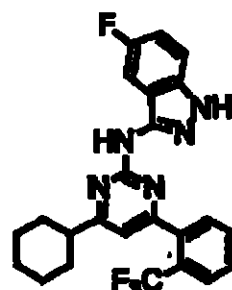
VII-2



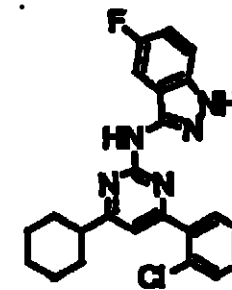
VII-3



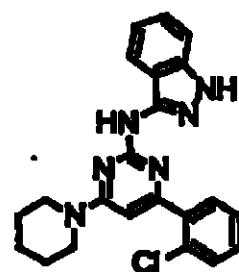
VII-4



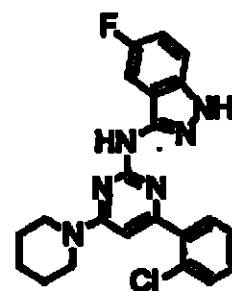
VII-5



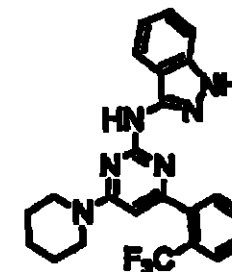
VII-6



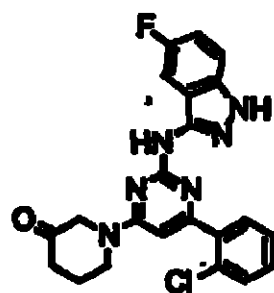
VII-7



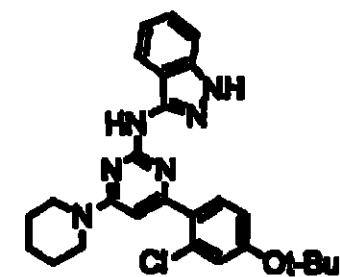
VII-8



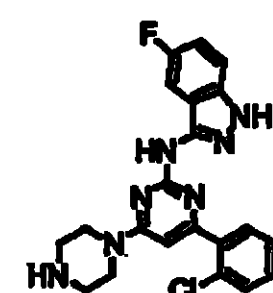
VII-9



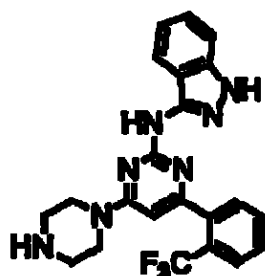
VII-10



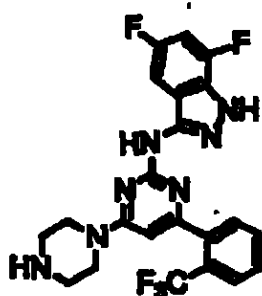
VII-11



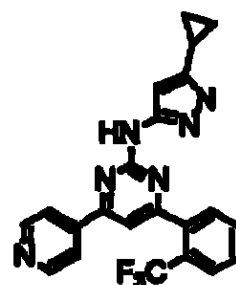
VII-12



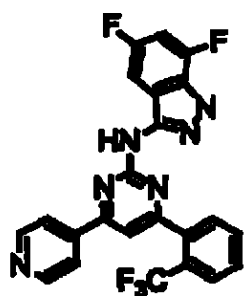
VII-13



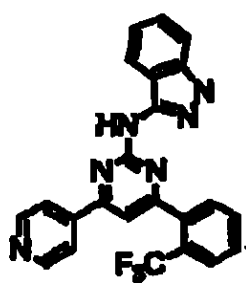
VII-14



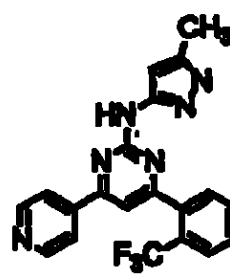
VII-15



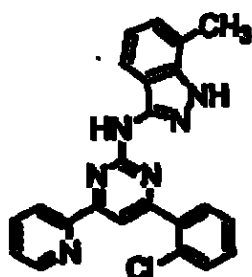
VII-16



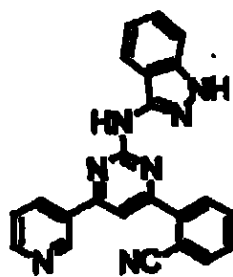
VII-17



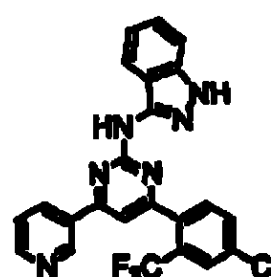
VII-18



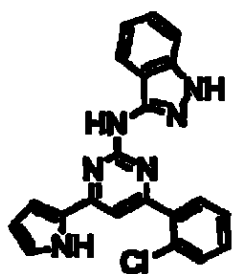
VII-19



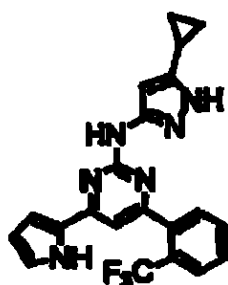
VII-20



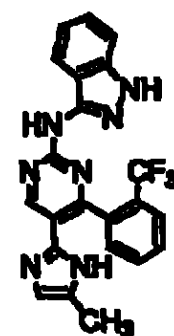
VII-21



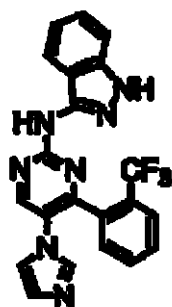
VII-22



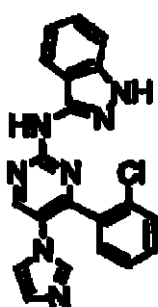
VII-23



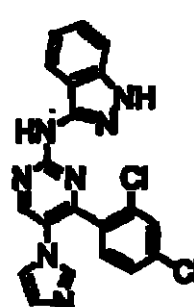
VII-24



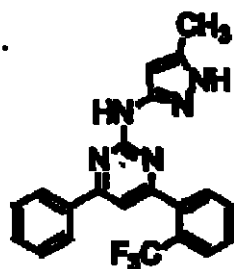
VII-25



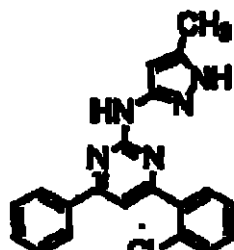
VII-26



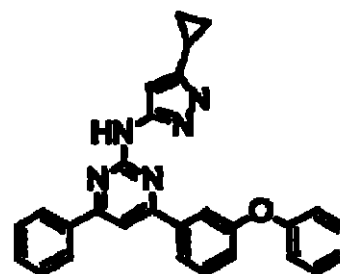
VII-27



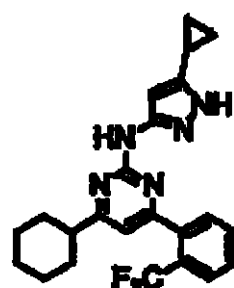
VII-28



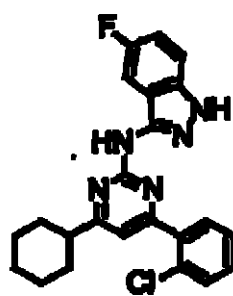
VII-29



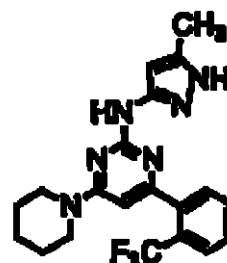
VII-30



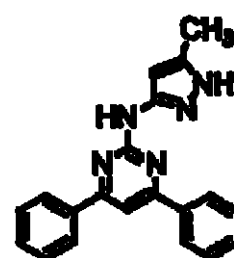
VII-31



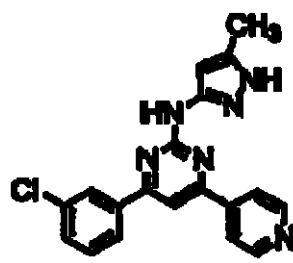
VII-32



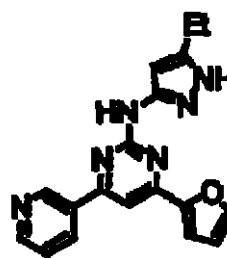
VII-33



VII-34



VII-35



VII-36

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula VII y un portador farmacéuticamente aceptable.

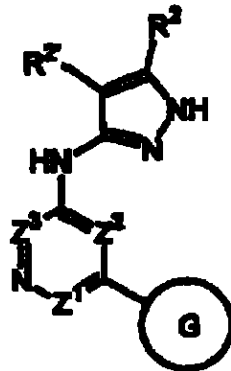
Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII. Este método es especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula VIII:



VIII

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

Z¹ es N, CR⁹, Z² es N o CH, y Z³ es N o CR², con la condición de que uno de Z¹ y Z³ es nitrógeno;

G es el Anillo C o el Anillo D;

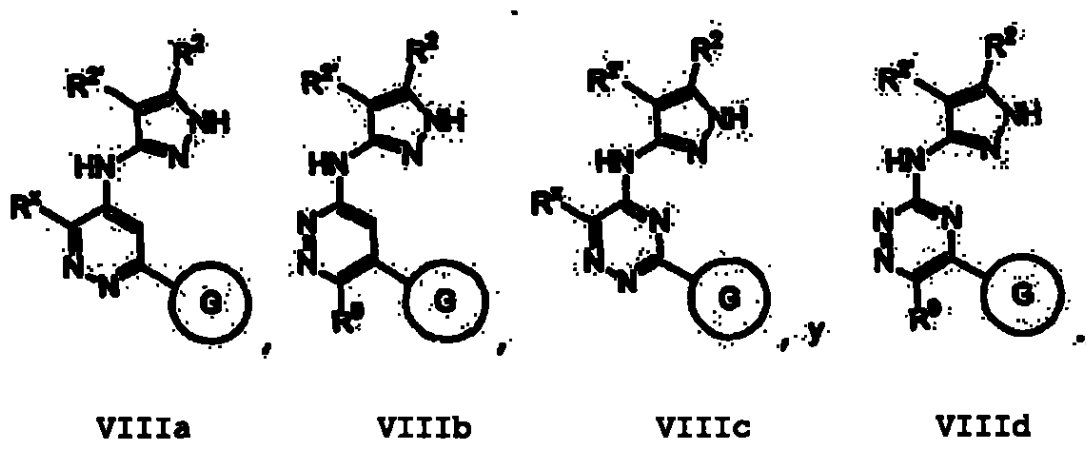
El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de -R¹, cualquier posición de carbono no-orto substituable en el Anillo C es independientemente sustituida por -R⁵, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno,

nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

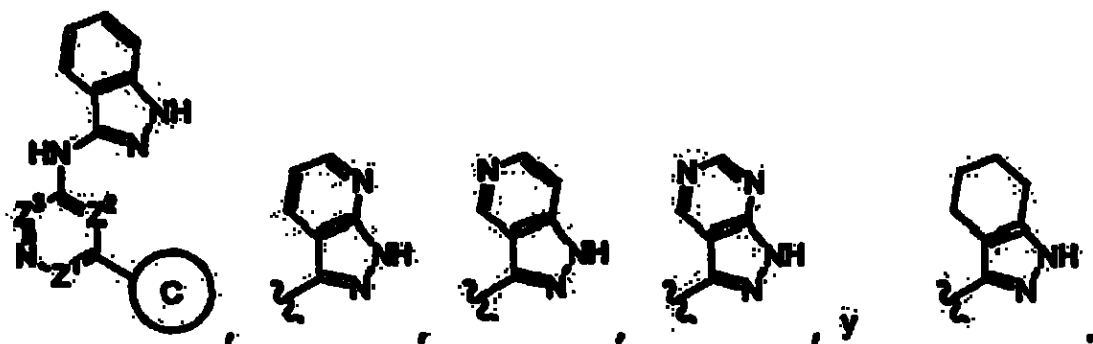
cada R^6 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

R^9 se selecciona de halógeno, $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$.

En consecuencia, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmulas VIIIIa, VIIIIb, VIIIIc y VIIIIId como se muestra a continuación:

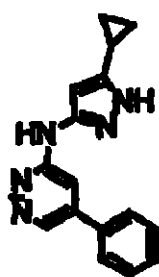


Los grupos R^x preferidos de fórmula VIII incluyen $T-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es CN, $-R$, o $-OR$. Cuando R^3 es $-R$, los grupos R^3 preferidos incluyen un grupo opcionalmente sustituido seleccionado

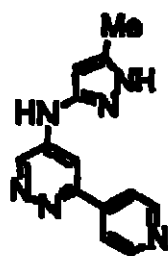


Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ de la fórmula VIII incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , $-NO_2$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CN$, $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)NH_2$, y $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo C_{1-4}) es metilo.

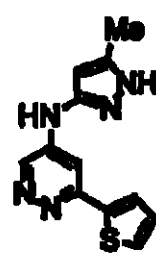
Cuando el sistema de anillo pirazol de la fórmula VIII es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4} , alcóxicarbonilo, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclil)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes R^2 preferidos incluyen metilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, propilo, t-butilo, ciclopentilo, fenilo, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$,



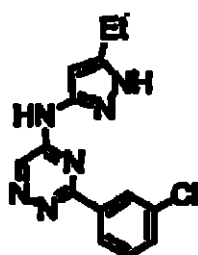
VIII-1



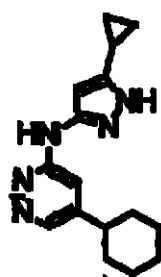
VIII-2



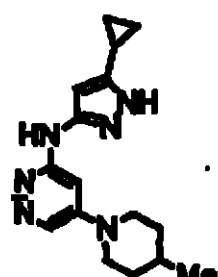
VIII-3



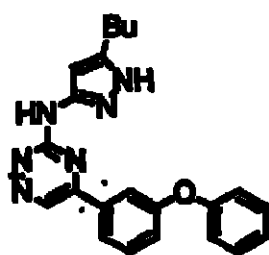
VIII-4



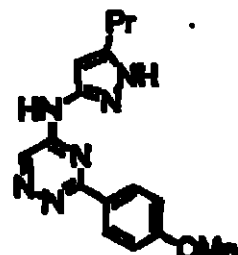
VIII-5



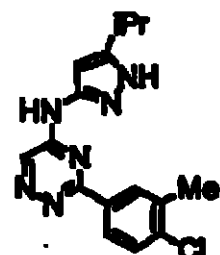
VIII-6



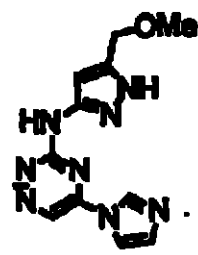
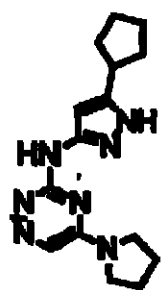
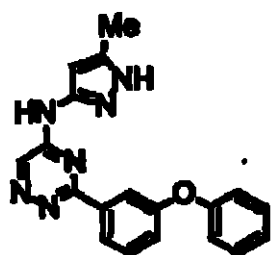
VIII-7



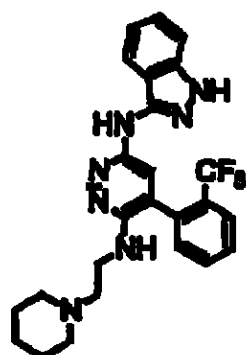
VIII-8



VIII-9

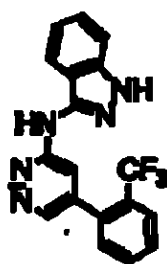


VIII-10



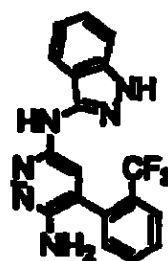
VIII-13

VIII-11

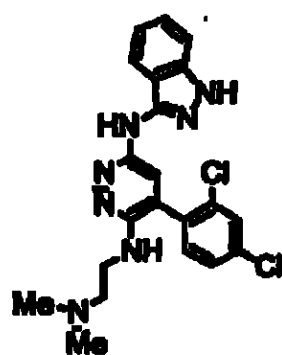


VIII-14

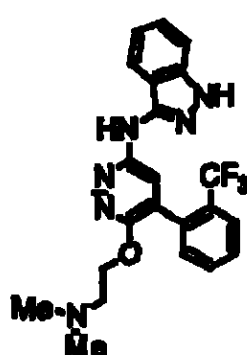
VIII-12



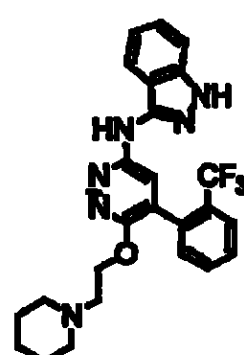
VIII-15



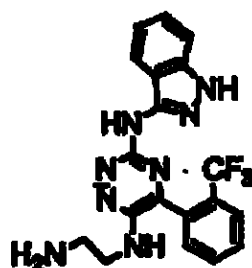
VIII-16



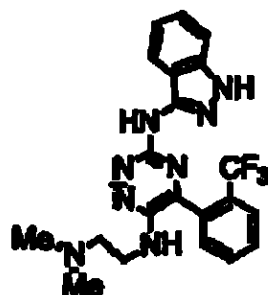
VIII-17



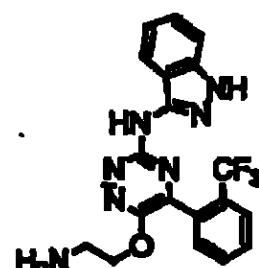
VIII-18



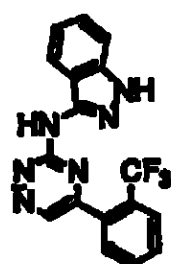
VIII-19



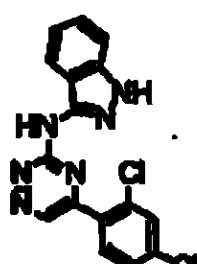
VIII-20



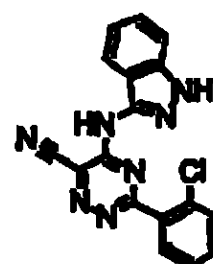
VIII-21



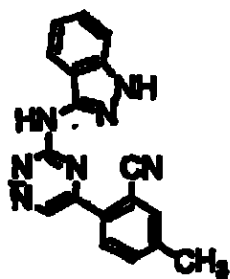
VIII-22



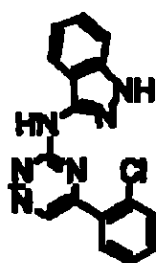
VIII-23



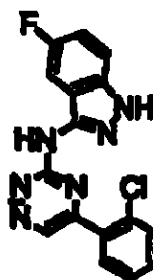
VIII-24



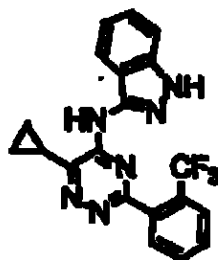
VIII-25



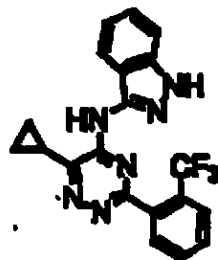
VIII-26



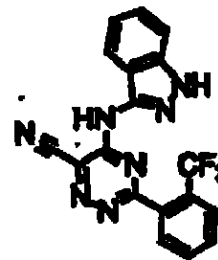
VIII-27



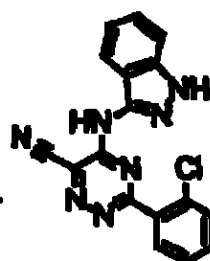
VIII-28



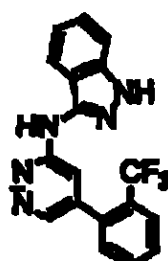
VIII-29



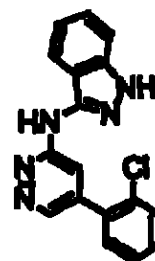
VIII-30



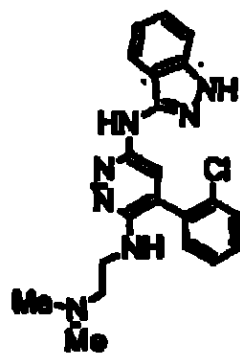
VIII-31



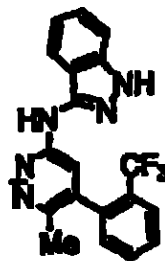
VIII-32



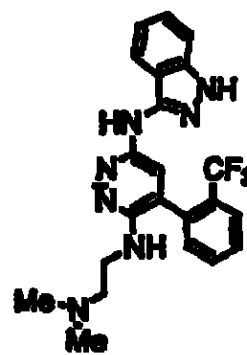
VIII-33



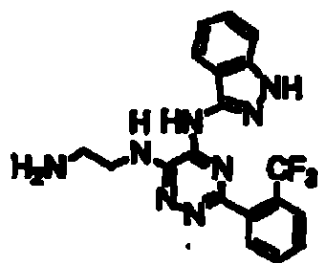
VIII-34



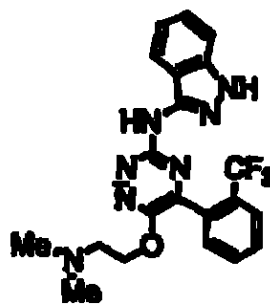
VIII-35



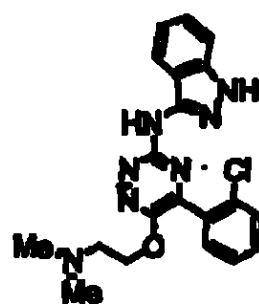
VIII-36



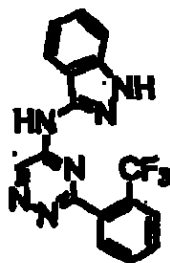
VIII-37



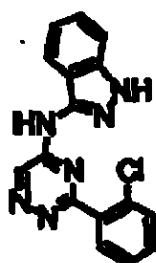
VIII-38



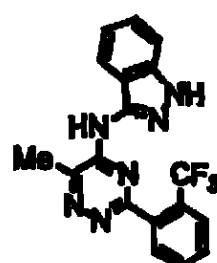
VIII-39



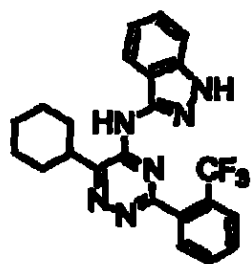
VIII-40



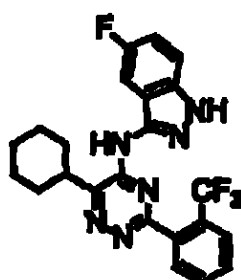
VIII-41



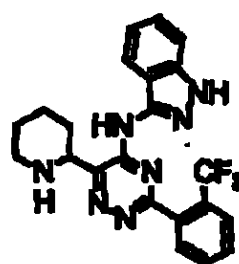
VIII-42



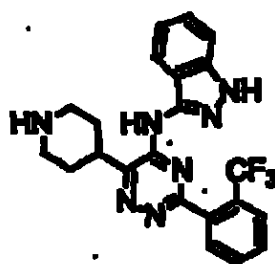
VIII-43



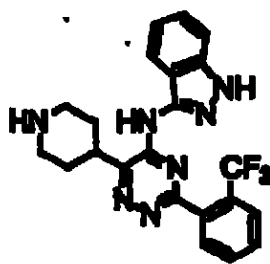
VIII-44



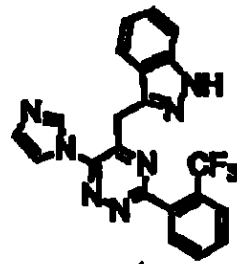
VIII-45



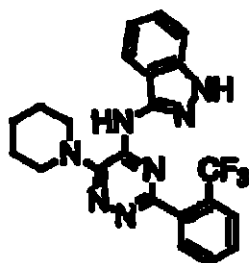
VIII-46



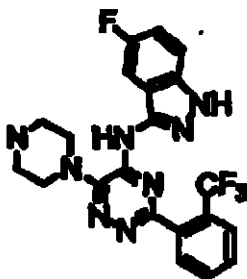
VIII-47



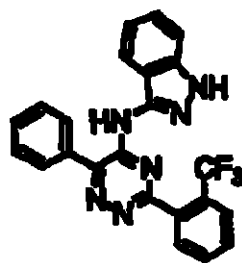
VIII-48



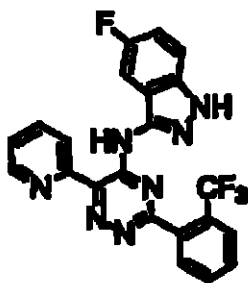
VIII-49



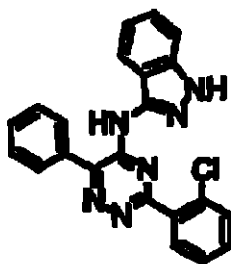
VIII-50



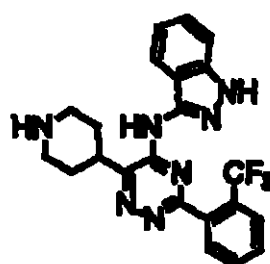
VIII-51



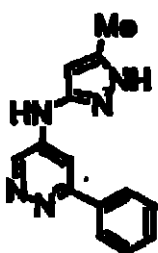
VIII-52



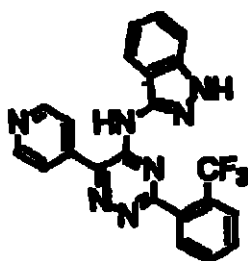
VIII-53



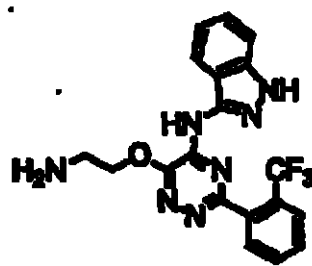
VIII-54



VIII-55



VIII-56



VIII-57

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII.

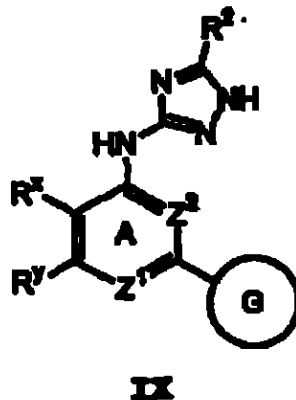
Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII. Este método es especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β -catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII.

anillo pirazol más efectivos se encontró que era un anillo triazol. Los inhibidores que tienen este anillo triazol son por otra parte estructuralmente similares a los compuestos de fórmula I y son representados por la fórmula general IX:



o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

Z^1 es nitrógeno o CR^9 , y Z^2 es nitrógeno o CH, con la condición de que al menos uno de Z^1 y Z^2 es nitrógeno; G es el Anillo C o el Anillo D;

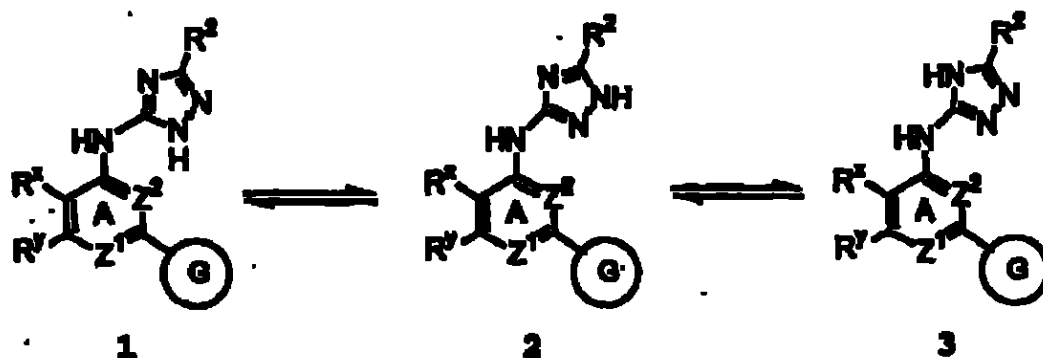
El Anillo C se selecciona de un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto sustituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros

nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^6 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

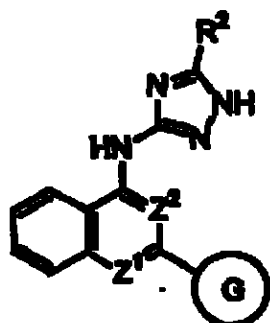
R^9 se selecciona de $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$.

Los compuestos de fórmula IX pueden existir en formas tautoméricas alternativas, como en los tautómeros 1-3 mostrados a continuación. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquiera de estos tautómeros implica que incluye a los otros dos.

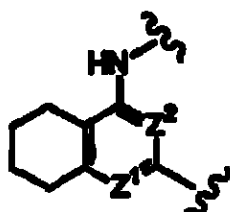


Los grupos R^x y R^y de fórmula IX pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando un sistema de anillo bicíclico que contiene al Anillo A.

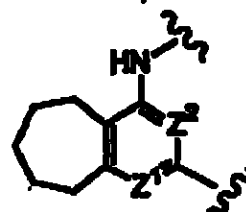
Los anillos preferidos R^x/R^y incluyen un anillo de 5-, 6-, 7-, o 8- miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente substituido. Ejemplos de sistemas de Anillo A son mostrados a continuación por los compuestos IX-A a IX-DD, en donde Z^1 es nitrógeno o $C(R^9)$ y Z^2 es nitrógeno o $C(H)$.



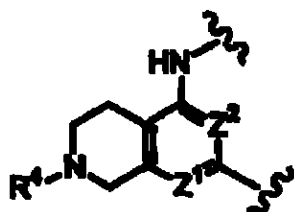
IX-A



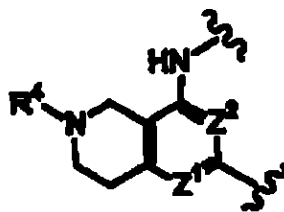
IX-B



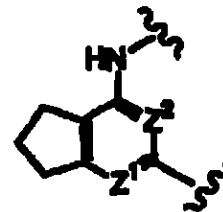
IX-C



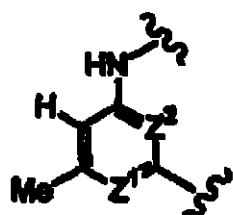
IX-D



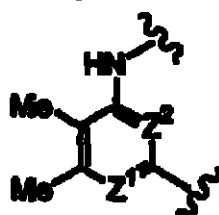
IX-E



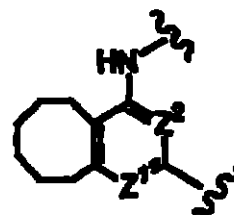
IX-F



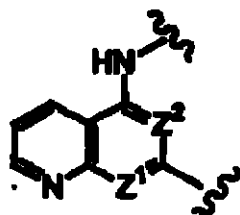
IX-G



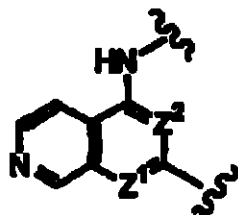
IX-H



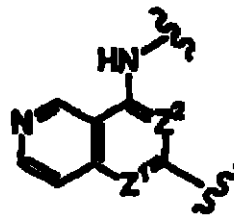
IX-I



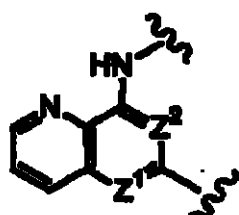
IX-J



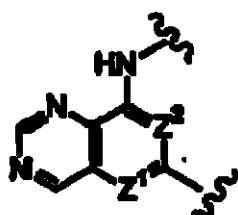
IX-K



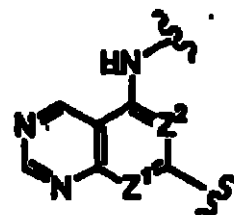
IX-L



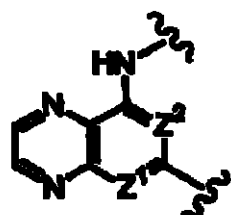
IX-M



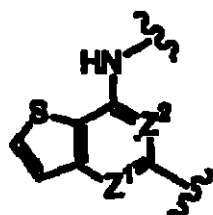
IX-N



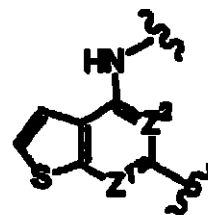
IX-O



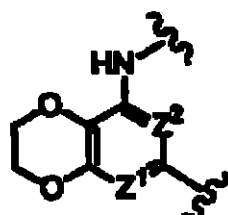
IX-P



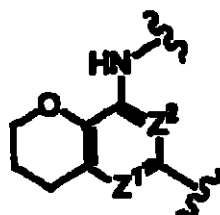
IX-Q



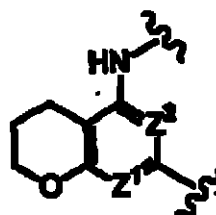
IX-R



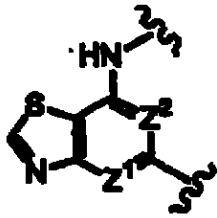
IX-S



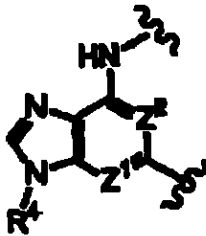
IX-T



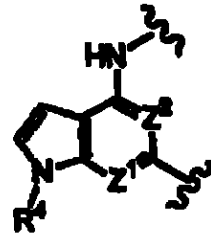
IX-U



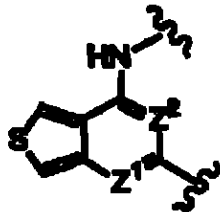
IX-V



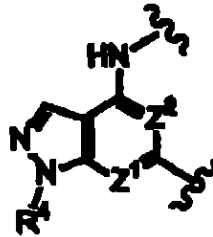
IX-W



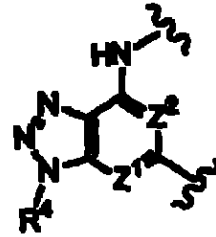
IX-X



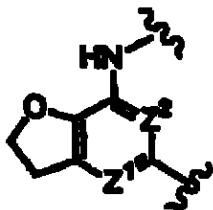
IX-Y



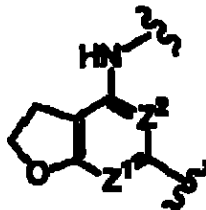
IX-Z



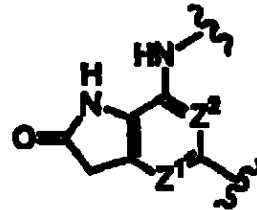
IX-AA



IX-BB



IX-CC



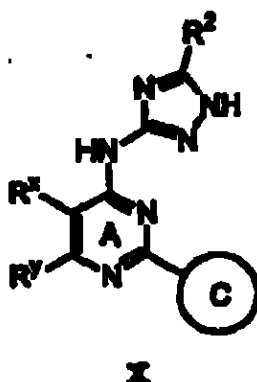
IX-DD

Los sistemas bicíclicos preferidos de Anillo A de la fórmula IX incluyen IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E, IX-F, IX-G, IX-H, IX-I, IX-J, IX-K, IX-L y IX-M, más preferiblemente IX-A, IX-B, IX-C, IX-F, y IX-H, y aún más preferiblemente IX-A, IX-B, y IX-H.

En el sistema de Anillo monocíclico A de la fórmula IX, los grupos R^x preferidos incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-butilo. Los grupos R^y preferidos, cuando están presentes incluyen $T-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es $-R$, $-N(R^4)_2$, o $-OR$. Ejemplos de R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquil- o

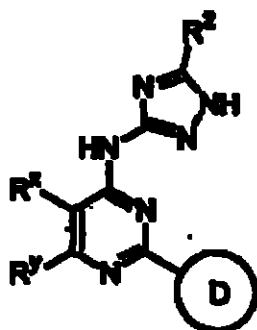
CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃,
 CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-metoximetilpirrolidin-
 1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), CONHCH₃,
 CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo),
 CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo R²
 más preferido para los compuestos de la fórmula IX es
 hidrógeno.

Una realización que es particularmente útil para el
 tratamiento de las enfermedades mediadas por la GSK-3 se
 relaciona con los compuestos de fórmula X en donde el
 Anillo A es un anillo pirimidina:



o un derivado o profármaco de los mismos
 farmacéuticamente aceptables, en donde;

El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo,
 pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo
 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o
 dos sustituyentes orto independientemente
 seleccionados de -R¹, cualquier posición de carbono
 no-orto sustituible en el Anillo C es
 independientemente sustituida por -R⁵, y dos



XI

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono sustituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-8 miembros, fusionados, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

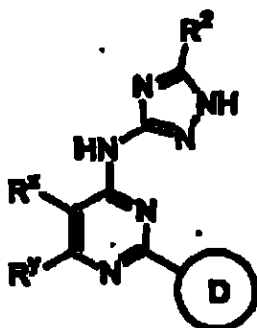
R^2 es $-R$, o $-T-W-R^6$;

C₁₋₆)carbonilo, (alquilo C₁₋₆)sulfonilo, mono- o dialquilamino, mono- o dialquilaminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, o heteroarilo de 5-6 miembros;

(b) cada R⁵ es independientemente seleccionado de - halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, o alifático C₁₋₆; y

(c) R² es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula XII:

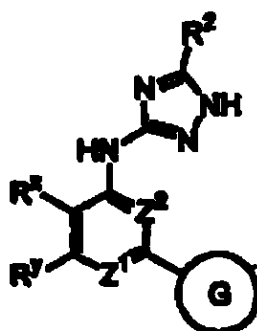


XII

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es sustituido

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula XIII:



XIII

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

Z¹ es N, CR^a, o CH y Z² es N o CH; con la condición de que uno de Z¹ y Z² es nitrógeno;

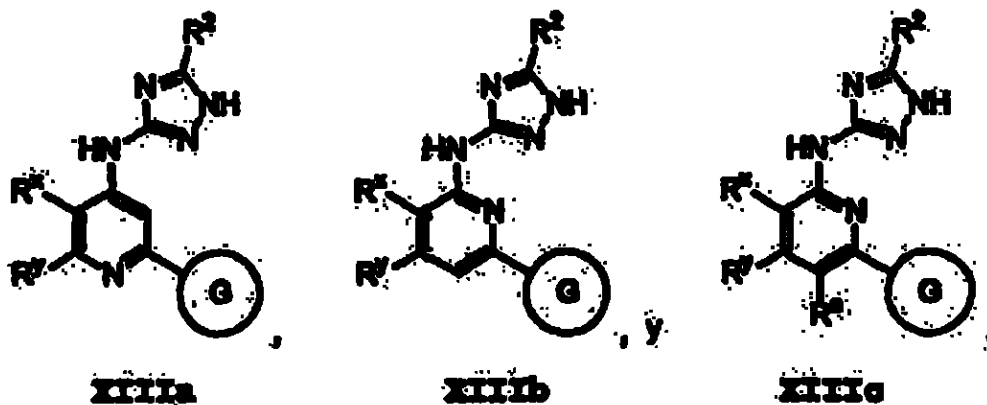
G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos sustituyentes orto independientemente seleccionados de -R¹, cualquier posición de carbono no-orto sustituible en el Anillo C es independientemente sustituida por -R⁵, y dos sustituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno,

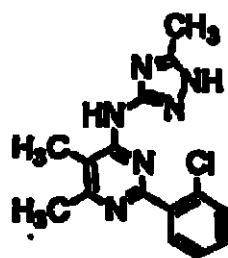
cada R^6 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

R^a se selecciona de halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , arilo C_6-10 , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo.

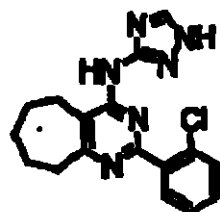
Los compuestos de fórmula XIII pueden ser representados especificando Z^1 y Z^2 como se muestra a continuación:



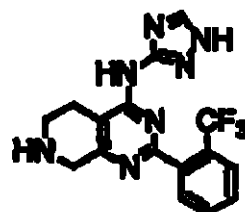
Los compuestos de fórmula XIII son estructuralmente similares a los compuestos de fórmula V con excepción del reemplazo del radical del anillo pirazol por el radical del anillo triazol. Los grupos R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y el Anillo



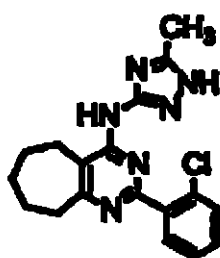
IX-1



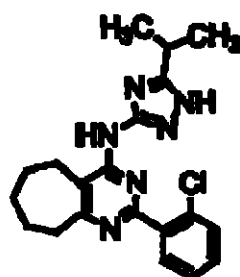
IX-2



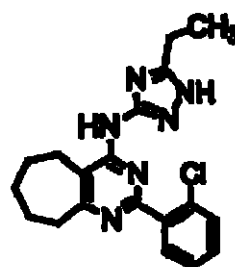
IX-3



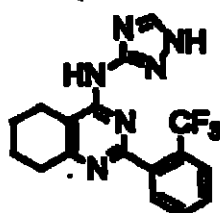
IX-4



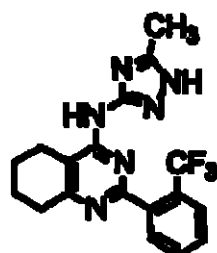
IX-5



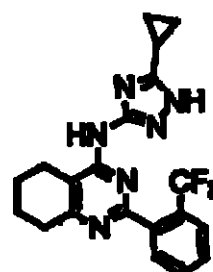
IX-6



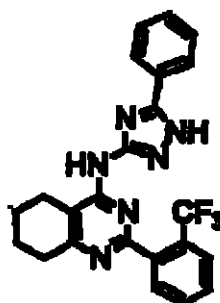
IX-7



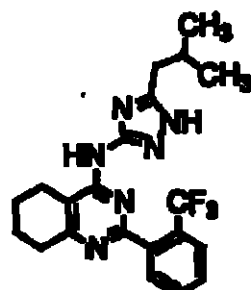
IX-8



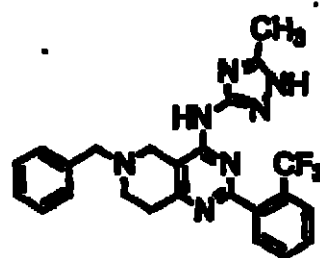
IX-9



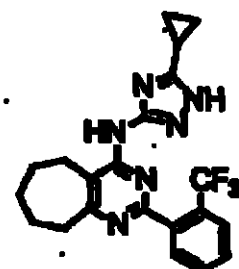
IX-10



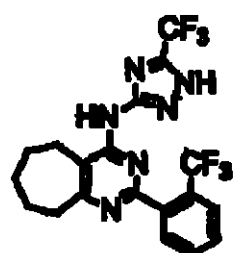
IX-11



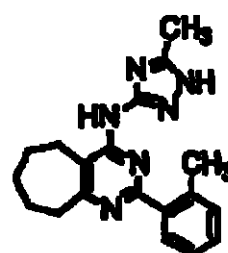
IX-12



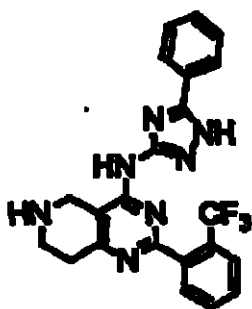
IX-13



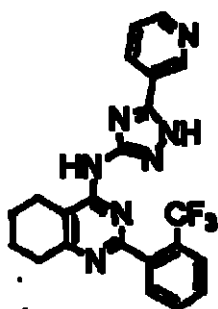
IX-14



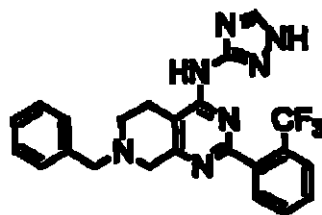
IX-15



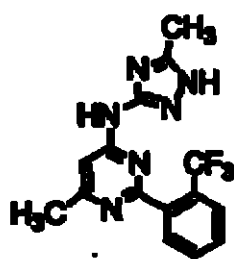
IX-16



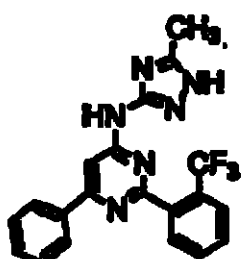
IX-17



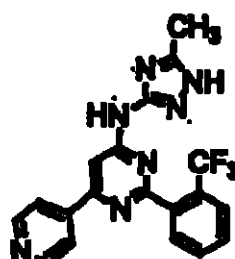
IX-18



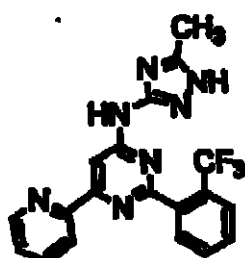
IX-19



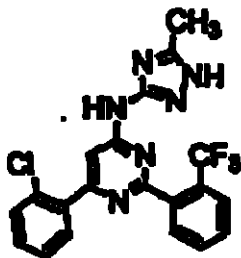
IX-20



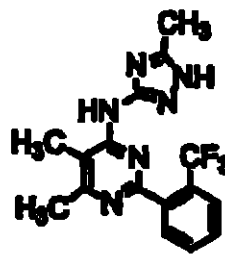
IX-21



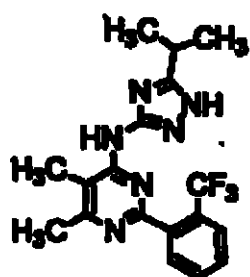
IX-22



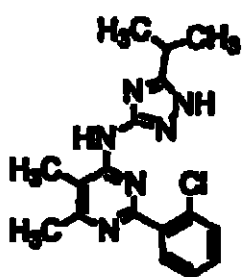
IX-23



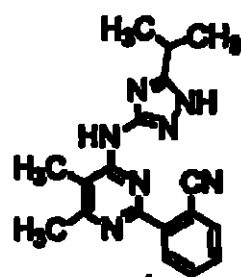
IX-24



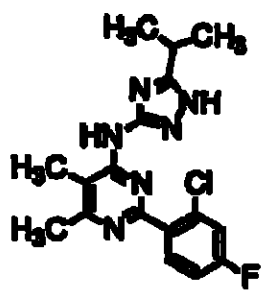
IX-25



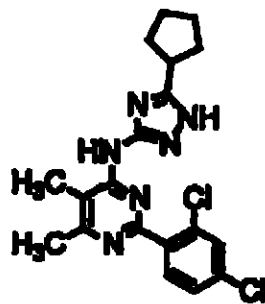
IX-26



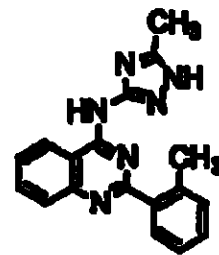
IX-27



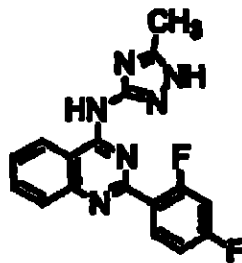
IX-28



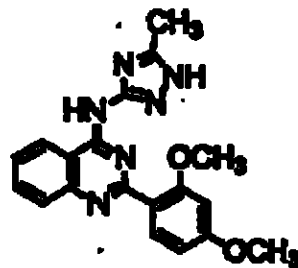
IX-29



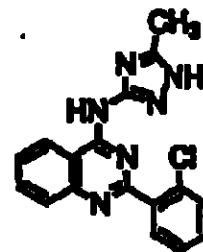
IX-30



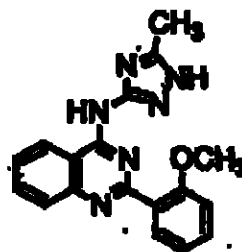
IX-31



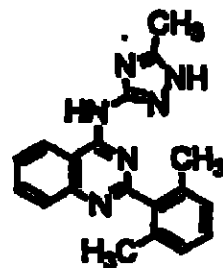
IX-32



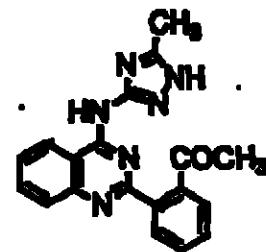
IX-33



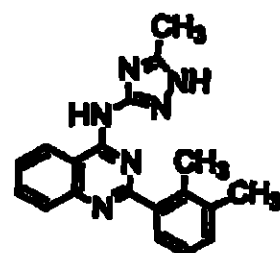
IX-34



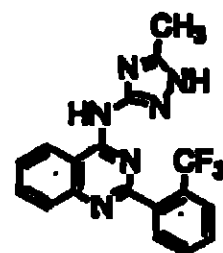
IX-35



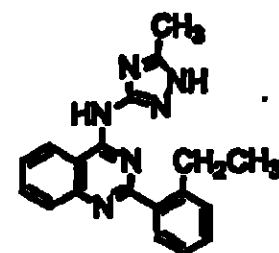
IX-36



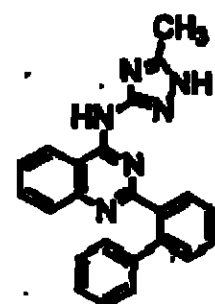
IX-37



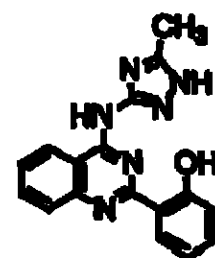
IX-38



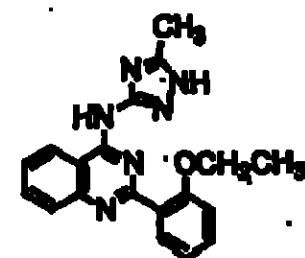
IX-39



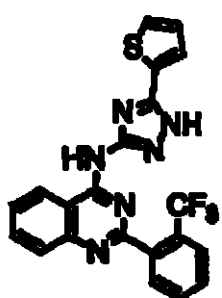
IX-40



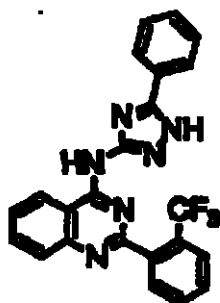
IX-41



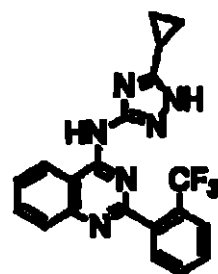
IX-42



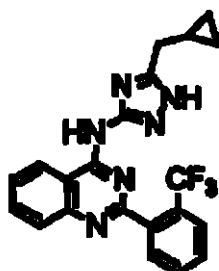
IX-43



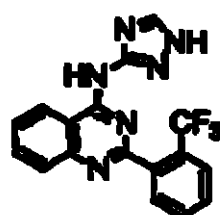
IX-44



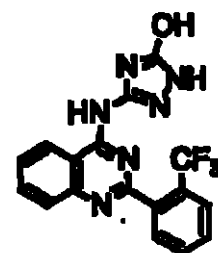
IX-45



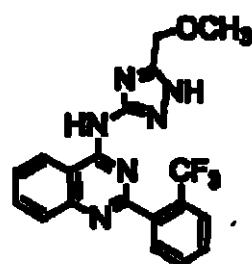
IX-46



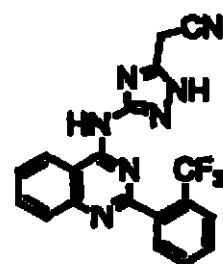
IX-47



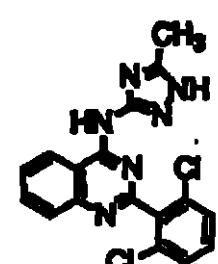
IX-48



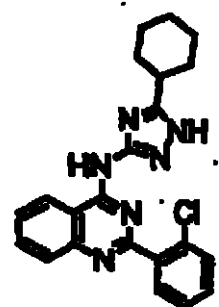
IX-49



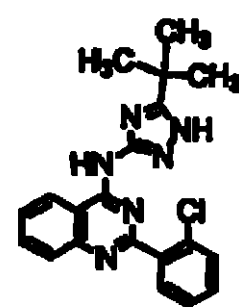
IX-50



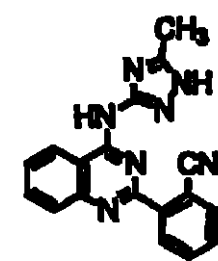
IX-51



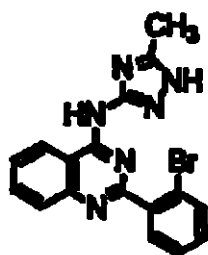
IX-52



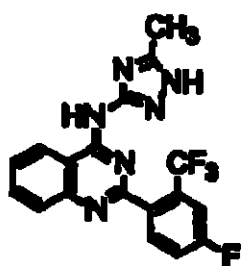
IX-53



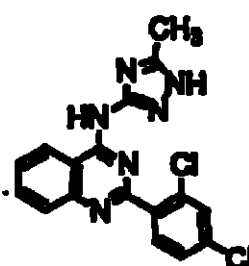
IX-54



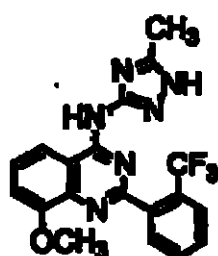
IX-55



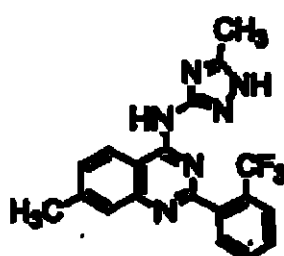
IX-56



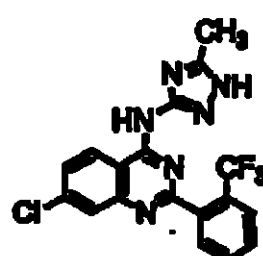
IX-57



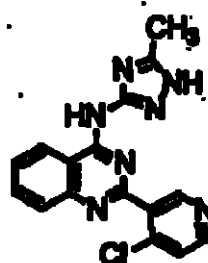
IX-58



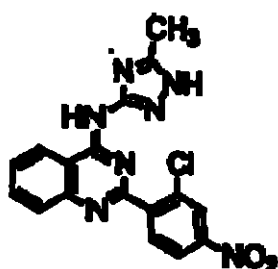
IX-59



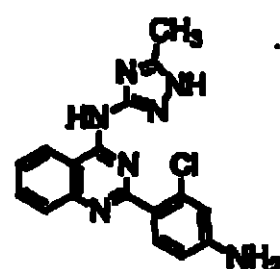
IX-60



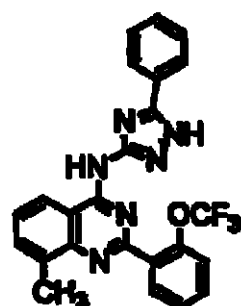
IX-61



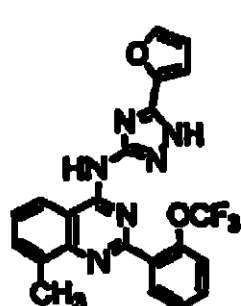
IX-62



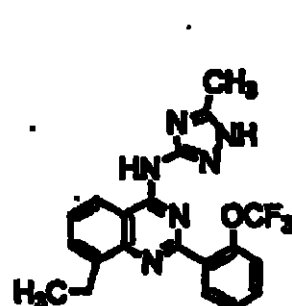
IX-63



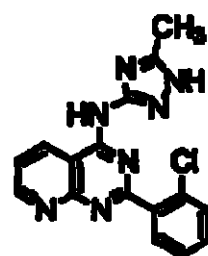
IX-64



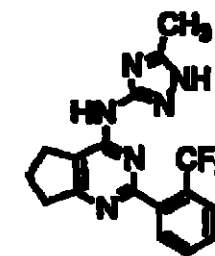
IX-65



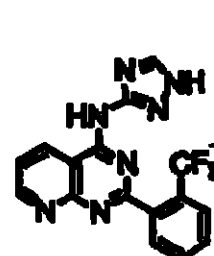
IX-66



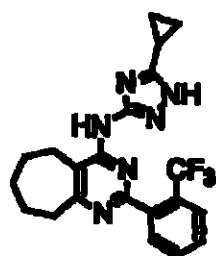
IX-67



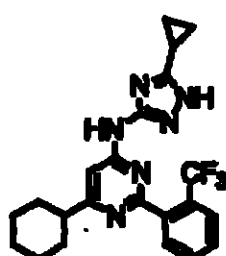
IX-68



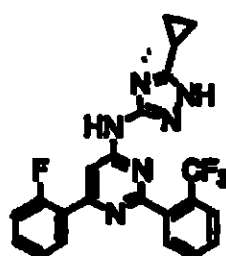
IX-69



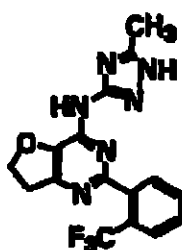
IX-70



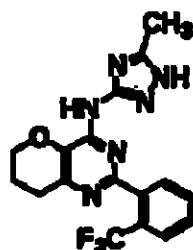
IX-71



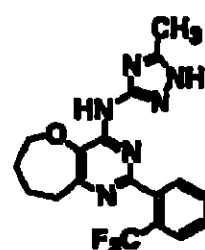
IX-72



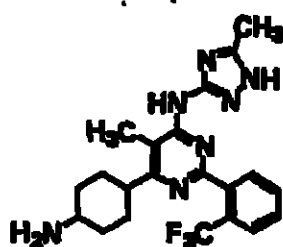
IX-73



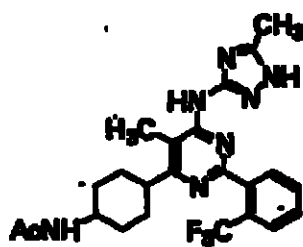
IX-74



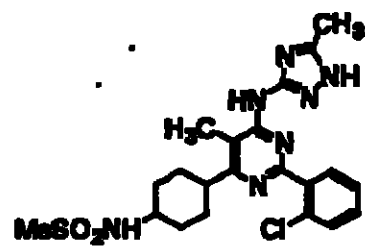
IX-75



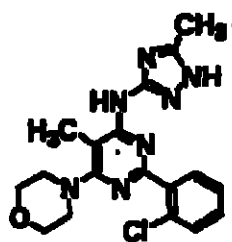
IX-76



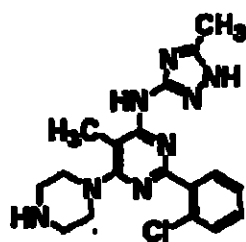
IX-77



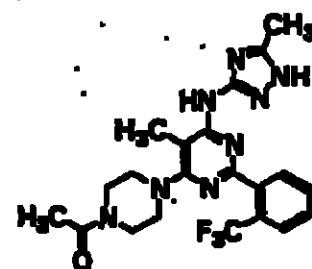
IX-78



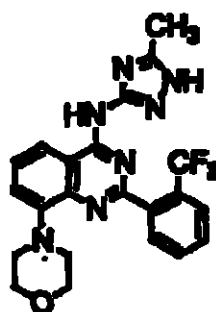
IX-79



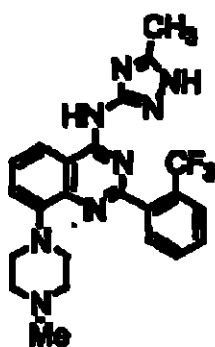
IX-80



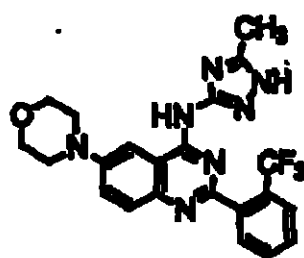
IX-81



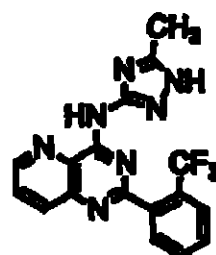
IX-82



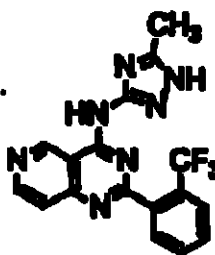
IX-83



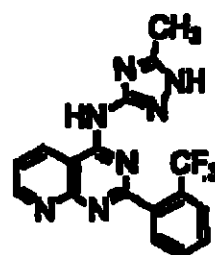
IX-84



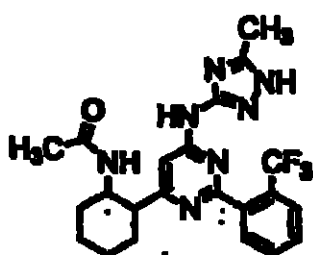
IX-85



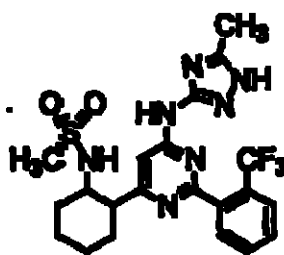
IX-86



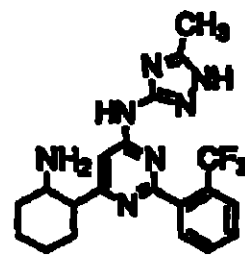
IX-87



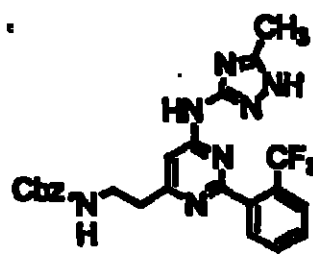
IX-88



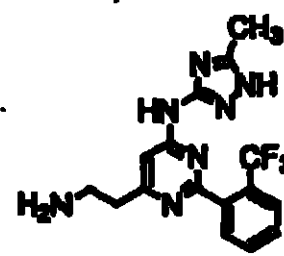
IX-89



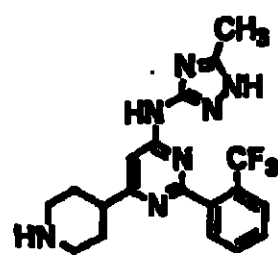
IX-90



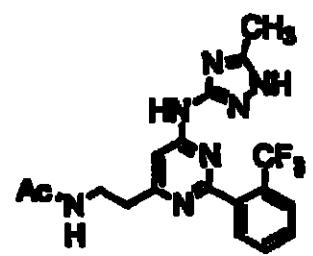
IX-91



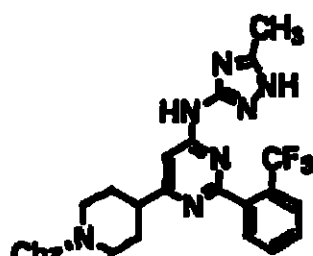
IX-92



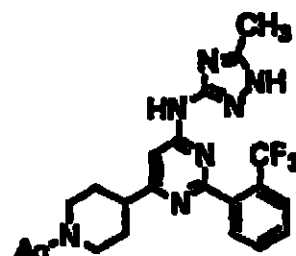
IX-93



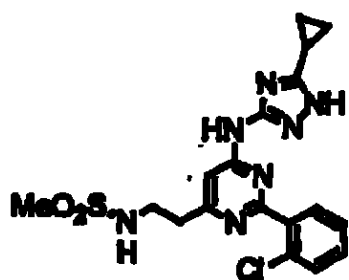
IX-94



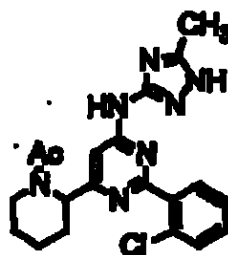
IX-95



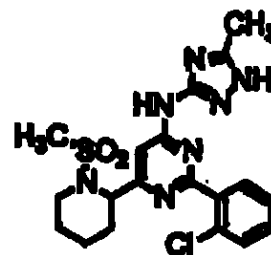
IX-96



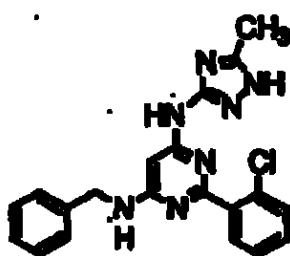
IX-97



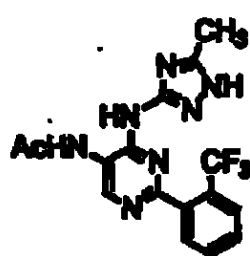
IX-98



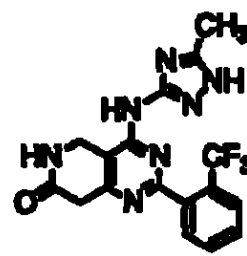
IX-99



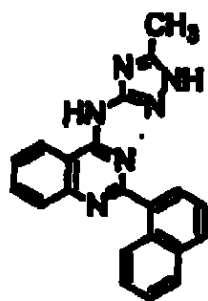
IX-100



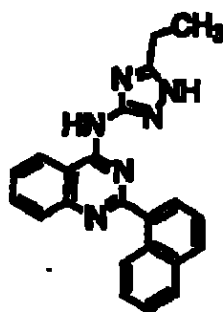
IX-101



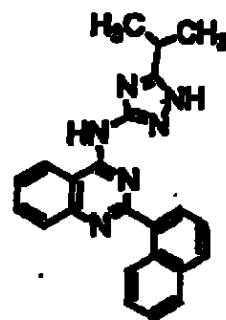
IX-102



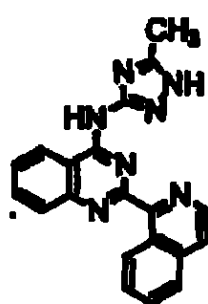
IX-103



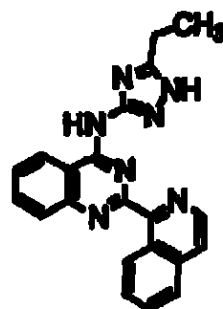
IX-104



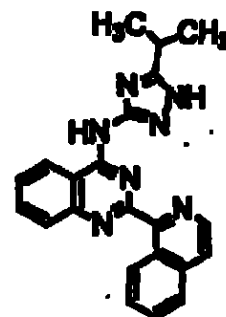
IX-105



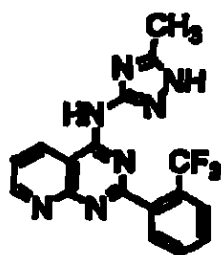
IX-106



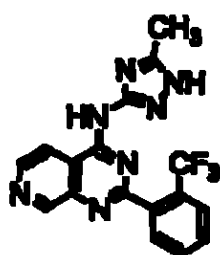
IX-107



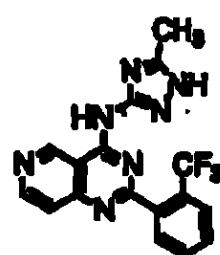
IX-108



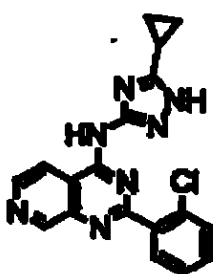
IX-109



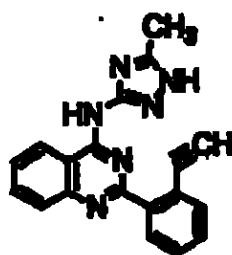
IX-110



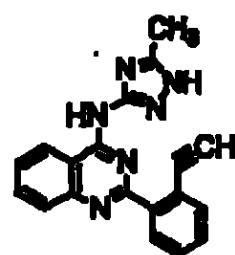
IX-111



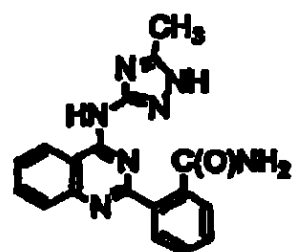
IX-112



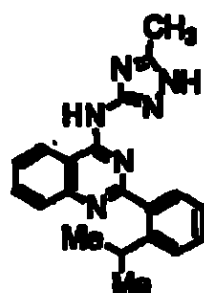
IX-113



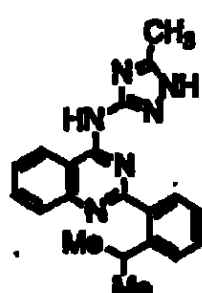
IX-114



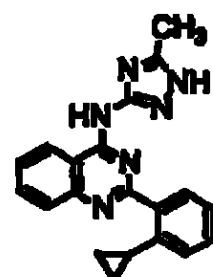
IX-115



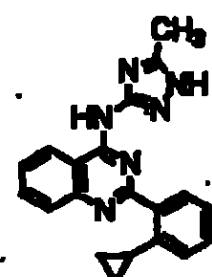
IX-116



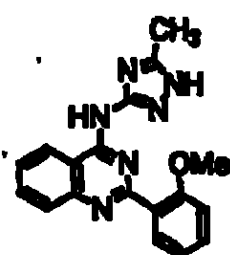
IX-117



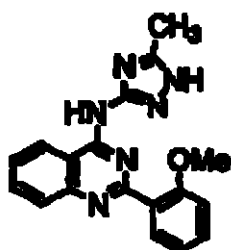
IX-118



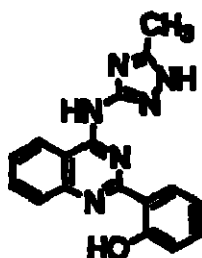
IX-119



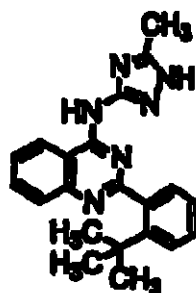
IX-120



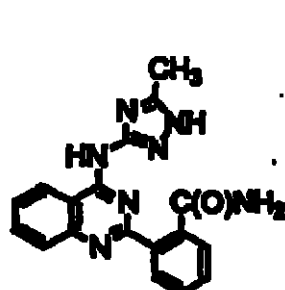
IX-121



IX-122



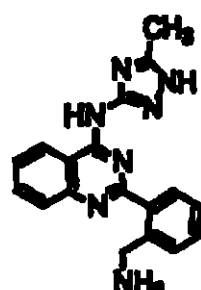
IX-123



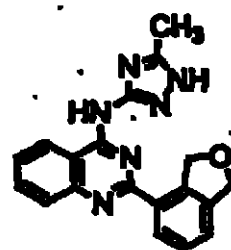
IX-124



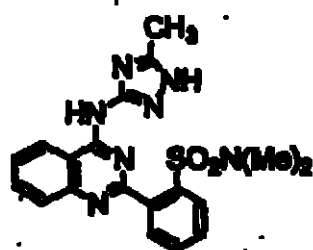
IX-125



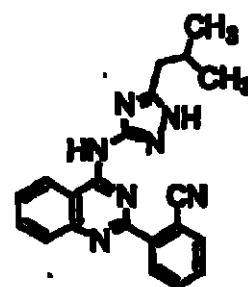
IX-126



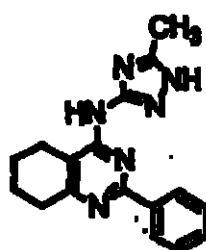
IX-127



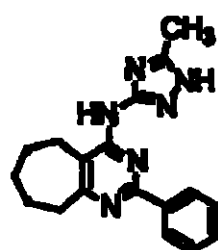
IX-128



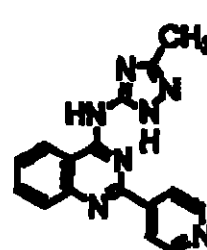
IX-129



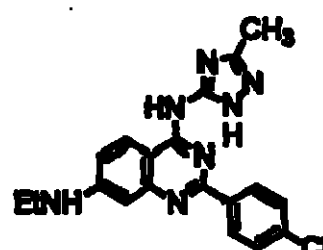
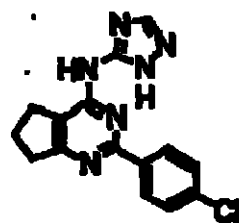
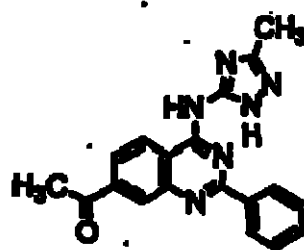
IX-130



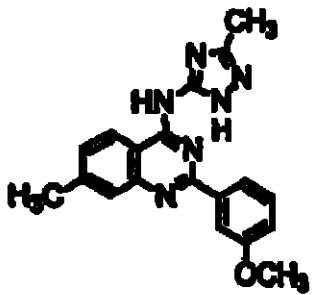
IX-131



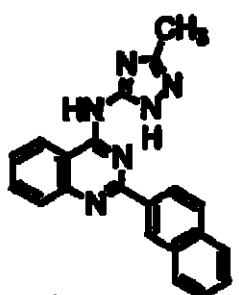
IX-132



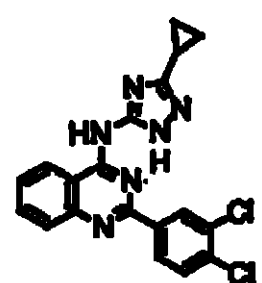
IX-133



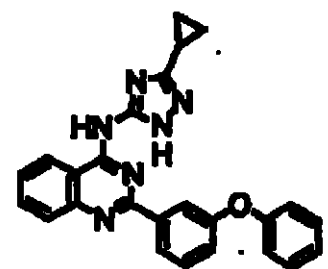
IX-136



IX-139

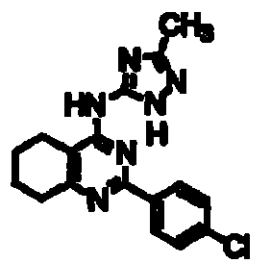


IX-142

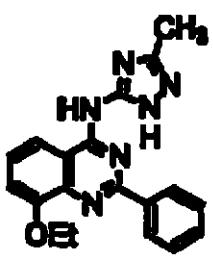


IX-145

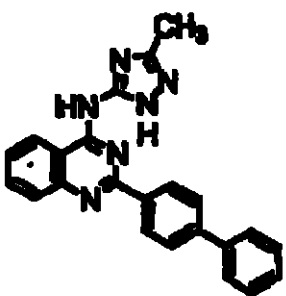
IX-134



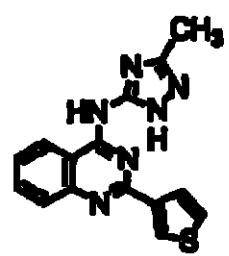
IX-137



IX-140

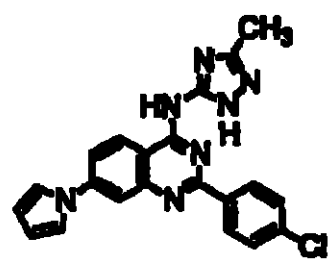


IX-143

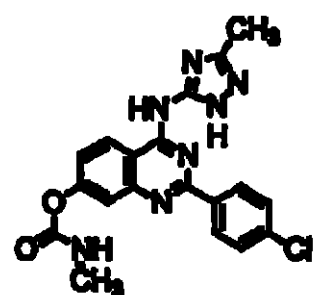


IX-146

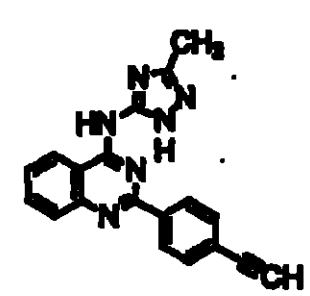
IX-135



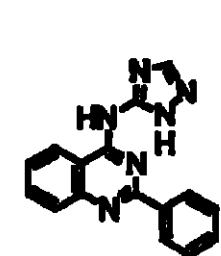
IX-138



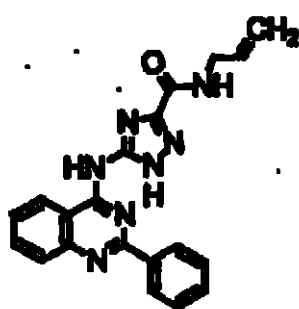
IX-141



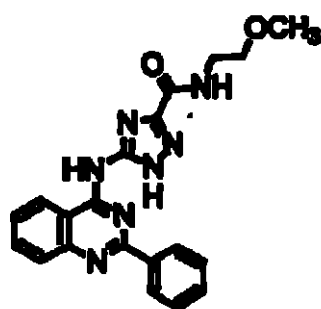
IX-144



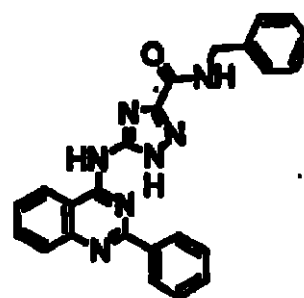
IX-147



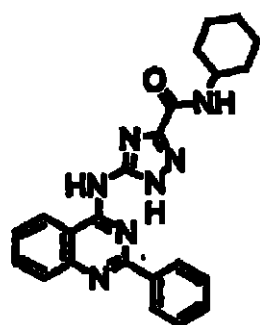
IX-148



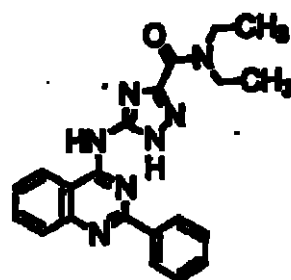
IX-149



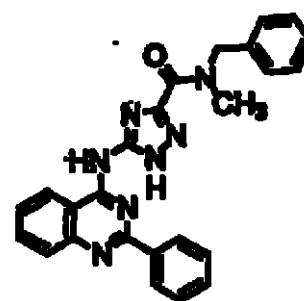
IX-150



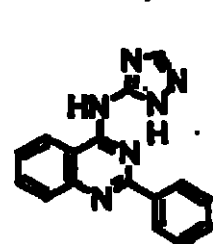
IX-151



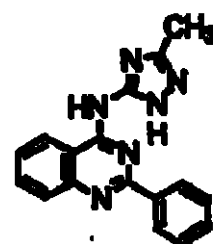
IX-152



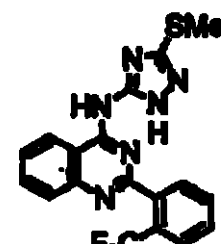
IX-153



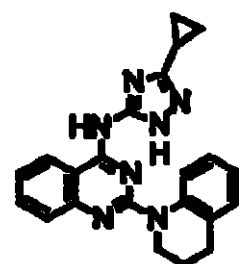
IX-154



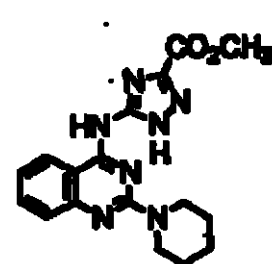
IX-155



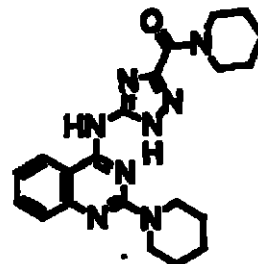
IX-156



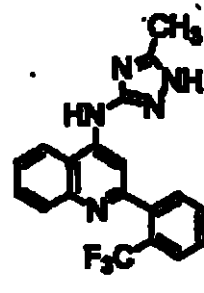
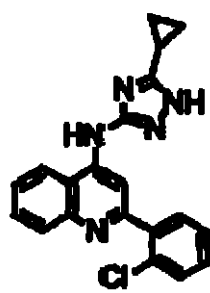
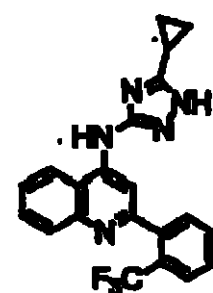
IX-157



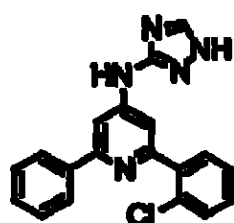
IX-158



IX-159

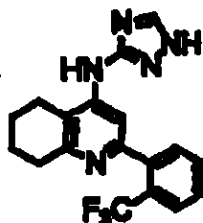


IX-160



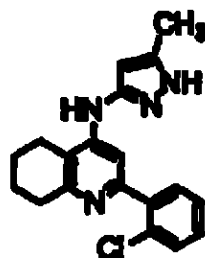
IX-163

IX-161

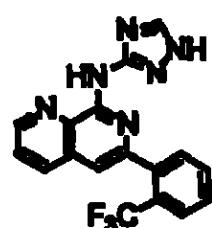


IX-164

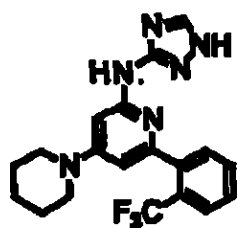
IX-162



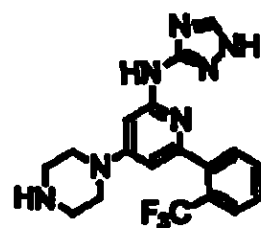
IX-165



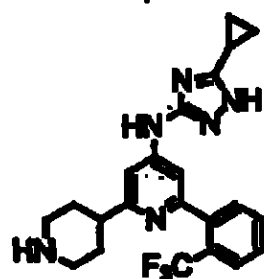
IX-166



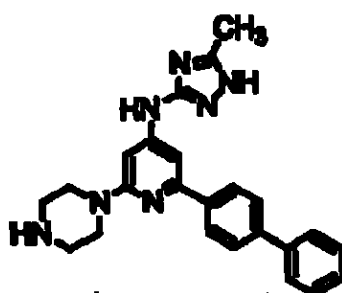
IX-167



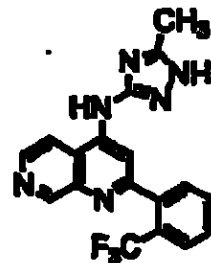
IX-168



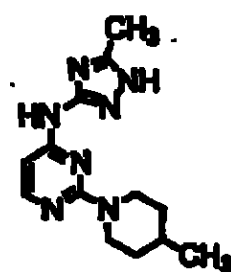
IX-169



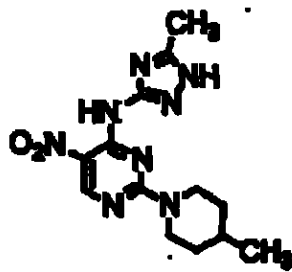
IX-170



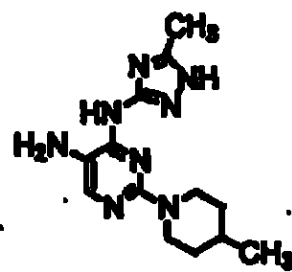
IX-171



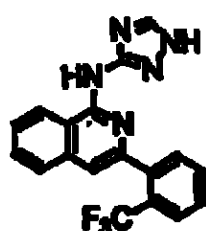
IX-172



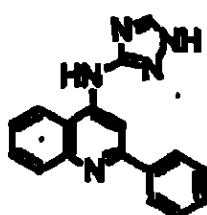
IX-173



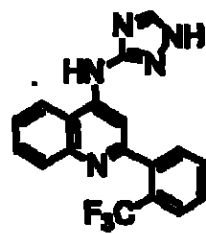
IX-174



IX-175



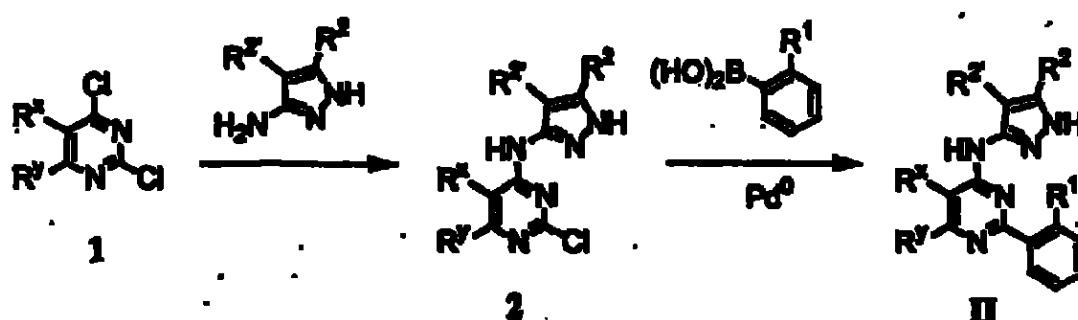
IX-176



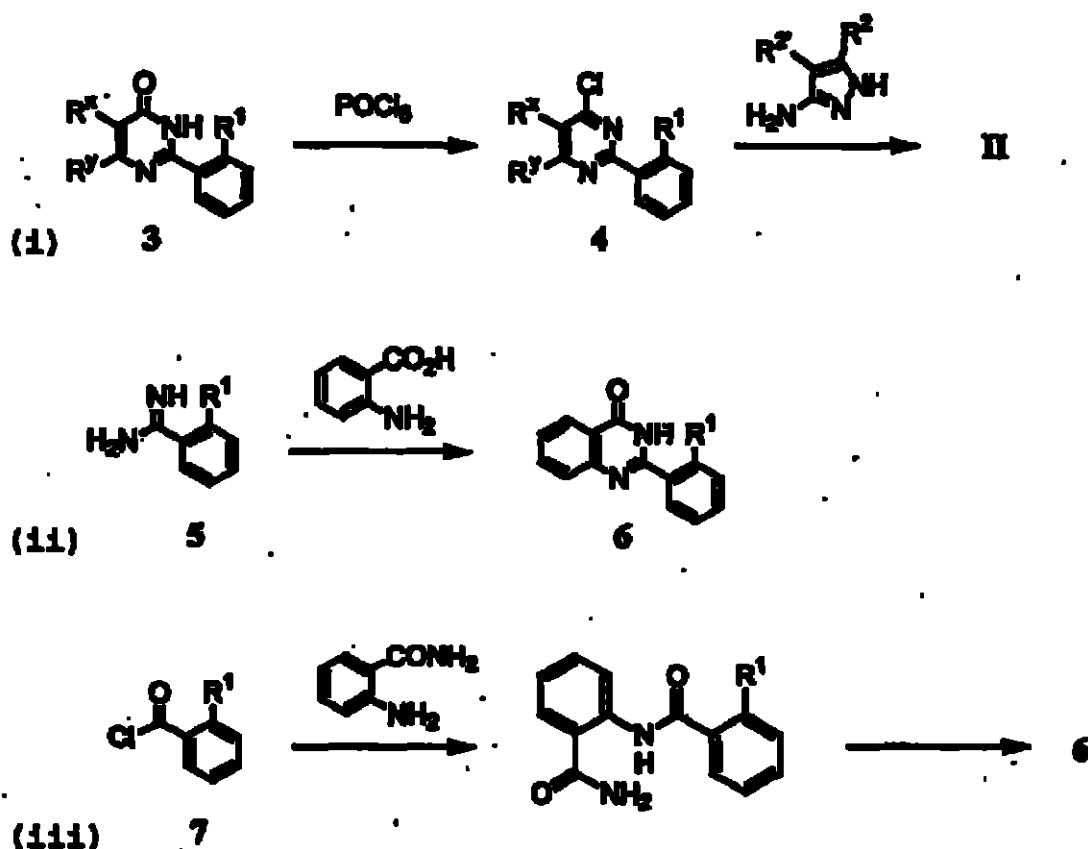
IX-177

materia que los compuestos que tienen otros grupos de Anillo C pueden ser obtenidos en una forma similar. Los métodos análogos a los métodos A-F son también útiles para preparar otros compuestos de esta invención. Los Métodos F-I siguientes son particularmente útiles para preparar los compuestos de las fórmulas III o IV.

Método A



El método A es una ruta general para la preparación de compuestos en donde el anillo C es un anillo arilo o heteroarilo. La preparación de la dicloropirimidina 1 de partida puede ser llevada a cabo en una forma similar a aquella descrita en *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 9, 1982, 3121-3124. El cloro en la posición 4 del intermediario 1 puede ser reemplazado por un aminopirazol o aminoindazol para proporcionar el intermediario 2 en una forma similar a aquella descrita en *J. Med. Chem.*, 38, 3547-3557 (1995). El anillo C es entonces introducido empleando un ester borónico bajo catalisis de paladio (ver *Tetrahedron*, 48, 37, 1992, 8117-8126). Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento.

Método B

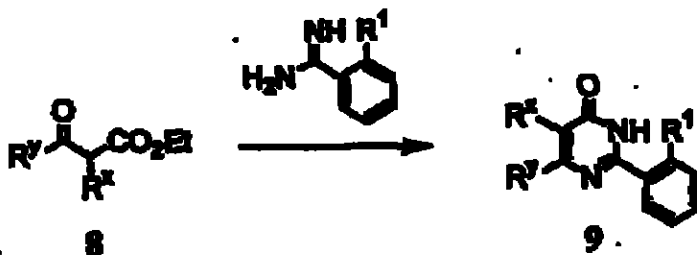
Los métodos B a F describen rutas en donde el sistema de anillo pirazol es introducido después de que el Anillo C y la porción de anillo de pirimidina han sido primero construidos. Un intermediario versatil es el 4-cloropirimidina 4, el cual es fácilmente obtenido a partir de la pirimidinona 3, tal como se muestra en el Método B (i). Esta secuencia de reacción es generalmente aplicable para una variedad de grupos de Anillos C incluyendo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Ver *J. Med. Chem.*, 38, 3547-3557 (1995).

Para los sistemas de anillo quinazolina (en donde R^x y R^y son tomados juntos para formar un anillo benzo), el intermediario útil 6 puede ser obtenido mediante

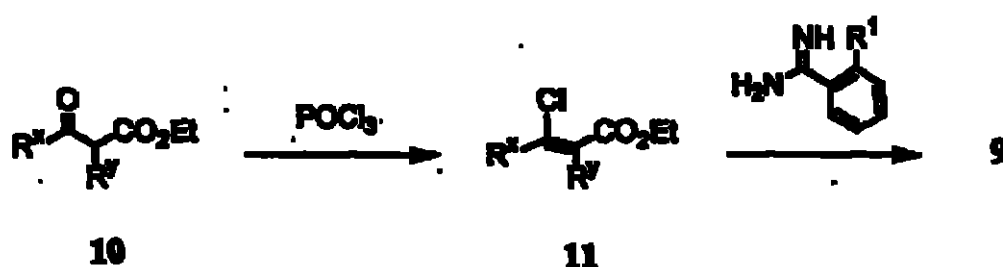
A una suspensión del producto anterior (12 mmol) en POCl_3 (120 mmol) se adiciona tri-n-propilamina (24 mmol). La mezcla es calentada bajo reflujo por 1 h. Después de remover el exceso de POCl_3 por evaporación, el residuo es disuelto en acetato de etilo, y lavado con NaOH 1N (dos veces) y agua (dos veces). La capa orgánica es secada bajo MgSO_4 , el solvente es evaporado al vacío, y el producto crudo es purificado por cromatografía flash (eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexano) para dar 4-cloro-2-aril quinazolina.

A una solución de 4-cloro-2-aril quinazolina (0.16 mmol) en DMF (o THF, etanol) (1 mL) se adiciona el aminopirazol o el aminoindazole deseados (0.32 mmol). La mezcla es calentada en DMF (o THF bajo reflujo) a 100 a 110 °C por 16 h (o en etanol a 130-160 °C por 16 horas) y luego vertida en agua (2 mL). El precipitado es recolectado por filtración y purificado mediante HPLC.

Método C



Método D(1)

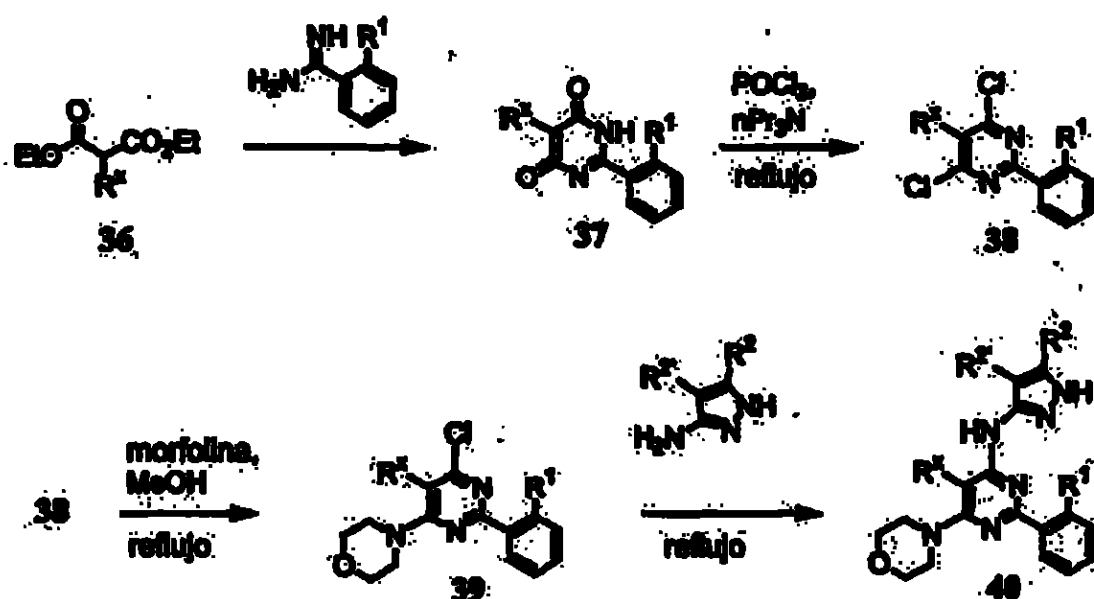


Los anteriores métodos C y D(i) emplean β -cetoesteres 8 y 10, respectivamente, como precursores de pirimidinona. El patrón de substitución de los grupos R^x y R^y en el anillo pirimidinona será invertido si un clorocrotonato 11 (*Synth. Comm*, (1986), 997-1002), es condensado en lugar del β -cetoester 10 correspondiente, con la benzamidina deseada. Estos métodos son ilustrados por el siguiente procedimiento general.

A una solución de un β -cetoester (5.2 mmol) y cloruro de amidinio (5.7 mmol) en etanol (5 mL) se adiciona etóxido de sodio (7.8 mmol). La mezcla es calentada bajo reflujo por 7-14 horas. Después de la evaporación, el residuo resultante es disuelto en agua, acidificado con HCl concentrado a pH 6, y luego filtrado para obtener un producto sólido 2-aril-3H-pirimidin-4-ona (rendimiento 75-87%), el cual puede ser purificado mediante una columna de cromatografía flash, si se necesita. A esta pirimidinona (3.7 mmol) se adiciona POCl_3 (4 mL) y $n\text{-Pr}_3\text{N}$ (1.4 mL). La mezcla es calentada bajo reflujo por 1 hora. Después de la evaporación del exceso de POCl_3 , el residuo es disuelto en acetato de etilo, lavado con

solución 1N de NaOH (tres veces) y NaHCO₃ (una vez), y secado sobre MgSO₄. El solvente es removido al vacío y el residuo es purificado mediante cromatografía de columna flash eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexano para dar 2-aril-4-cloro-pirimidina como una jarabe amarillo pálido. Este producto crudo puede ser tratado con 3-aminopirazol o 3-aminoindazol, tal como se describió anteriormente.

Método D(ii)



El anterior método D(ii) muestra una ruta general para la preparación de los compuestos de la presente invención, tal como el compuesto 40, en donde R^2 es $\text{N(R}^4)_2$. Ver *Il Farmaco*, 52 (1) 61-65 (1997). El desplazamiento del grupo 6-cloro es ejemplificado aquí empleando morfolina. Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento.

en una forma substancialmente similar a aquella describa anteriormente en los Métodos A y B.

Método E

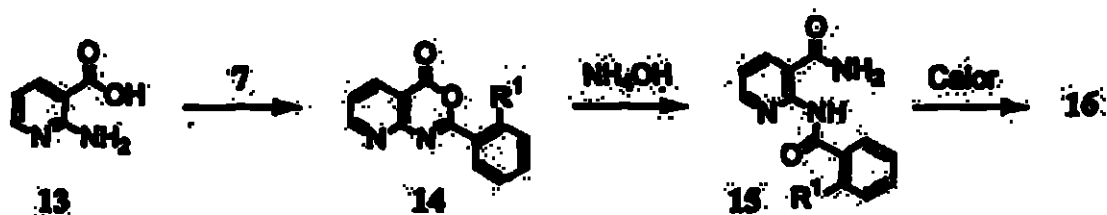


Tal como se muestra mediante el Método E, un isocianato de acilo 12 puede ser condensado con una enamina para proporcionar una pirimidinona 9 (*J. Org. Chem* (1993), 58, 414-418; *J. Med. Chem.*, (1992), 35, 1515-1520; *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 313-214). Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento general.

La enamina es preparada de acuerdo a W. White, et al, *J. Org Chem.* (1967), 32, 213-214. El isocianato de acilo es preparado de acuerdo a G Bradley, et al, *J. Med. Chem.* (1992), 35, 1515-1520. Luego la reacción de acoplamiento sigue el procedimiento de S Kawamura, et al, *J. Org. Chem.*, (1993), 58, 414-418. A la enamina (10 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se adición gota a gota durante 5 min una solución de isocianato de acilo (10 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Después de agitar por 0.5 h, se adiciona ácido acético (30 mL), seguido por acetato de amonio (50 mmol). La mezcla es mantenida en reflujo por 2 h con remoción continua de

tetrahidrofurano. La reacción es enfriada a temperatura ambiente y es vertida en agua (100 mL). El precipitado es filtrado, lavado con agua y eter y secado para proporcionar la 2-aril-3H-pirimidin-4-ona.

Método F

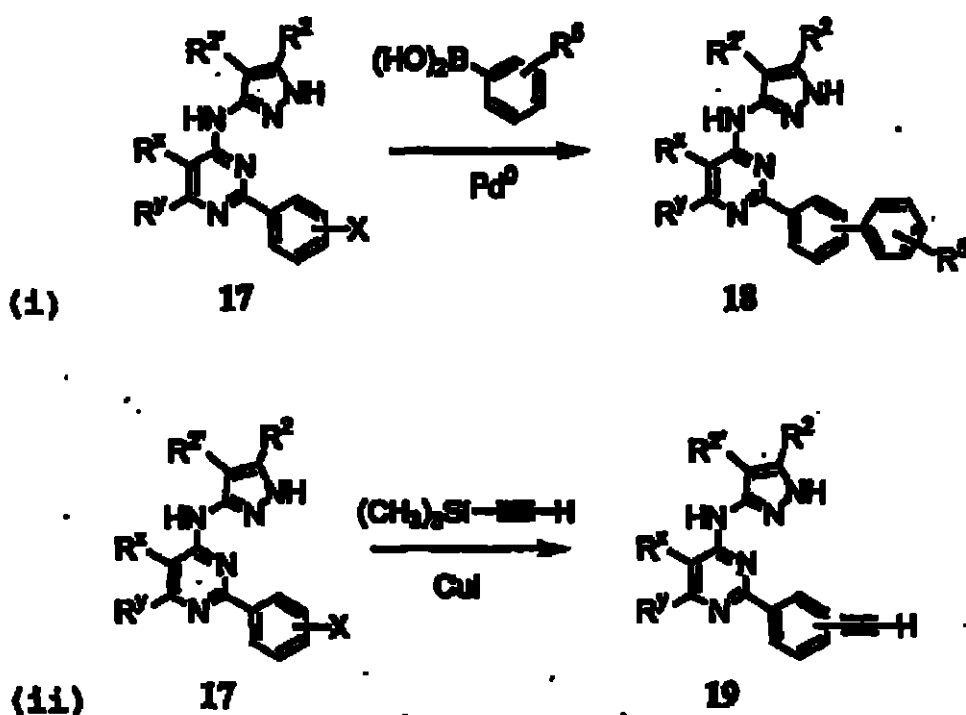


El método F muestra una ruta general para la preparación de los compuestos de la presente invención en donde R^x y R^y son tomados juntos para formar un anillo de 5-8 miembros, parcialmente insaturado, saturado o insaturado, que tiene 1-3 heteroátomos. La condensación de un ácido 2-amino-carboxílico, tal como el ácido 2-amino-nicotínico 13, y un cloruro ácido 7 proporciona una oxazinona 14. El tratamiento de 14 con hidróxido de amonio suministrará la benzamida 15 que puede ser ciclizada a un 2-(substituido)-pirido[2,3d] [1, 3]pirimidin-4-ona 16. Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento.

El 2- (Trifluorometil)benzoil cloruro (4.2 ml, 29.2 mmol) se adicionó gota a gota a una solución de ácido 2-aminonicotínico (2.04 g, 14.76 mmol) en 20 ml of piridina. La mezcla de reacción es calentada a 158 °C

El solvente THF empleado en la etapa previa puede ser reemplazado por otros solventes orgánicos tales como etanol, N, N-dimetilformamida, o dioxano.

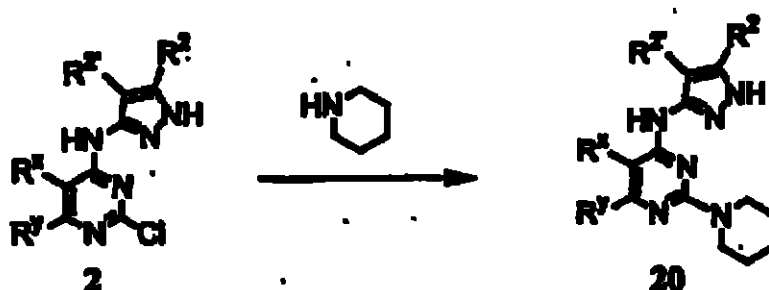
Método H



El Método H muestra rutas en las cuales un grupo aril del Anillo D que lleva un halógeno (X es Br o I) puede ser convertido a otros compuestos de fórmula III. El Método H(i) muestra un acoplamiento del ácido fenilborónico al Anillo D para proporcionar el compuesto 18 y el Método H(ii) muestra un acoplamiento de acetileno para proporcionar el compuesto 19. El sustituyente X en el compuesto 17 puede ser bromo o yodo. Estos métodos son ilustrados por los siguientes procedimientos.

residuo es purificado por cromatografía flash (gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar [2-(4-etinilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina como un sólido blanco (68 mg, 70%): ^1H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.65 (2H, d), 7.84 (2H, m), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.24 (1H, s); EM 326.1 (M+H) $^+$.

Método I

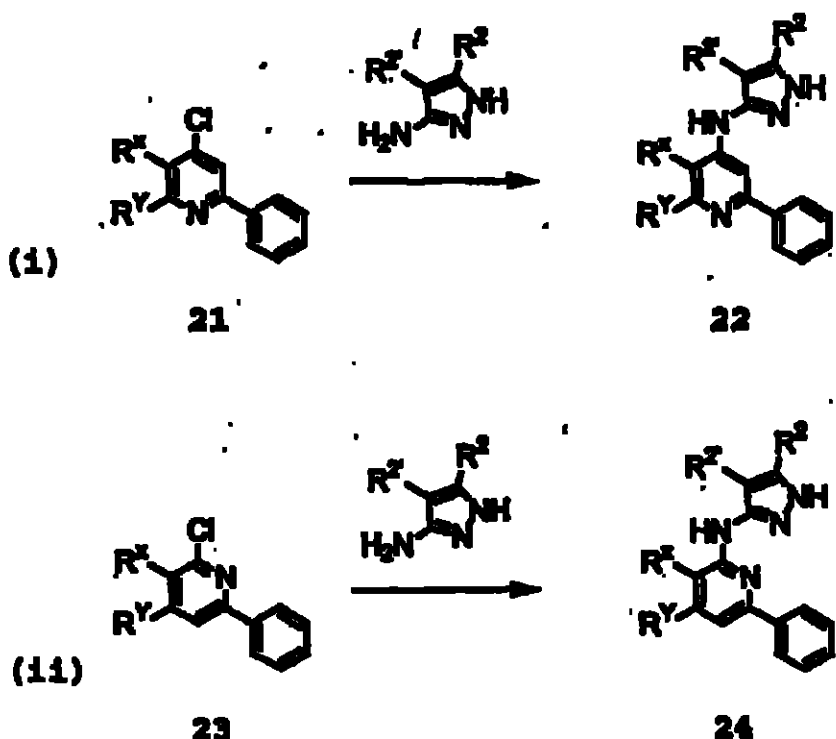


El anterior Método I muestra una ruta general para la preparación de los compuestos de la presente invención en donde el anillo D es un anillo heteroarilo o heterociclilo directamente unido a la posición 2 de la pirimidina mediante un átomo de nitrógeno. El desplazamiento del grupo 2-cloro, ejemplificado aquí empleando piperidina, puede ser llevado a cabo en una forma similar a aquella descrita en *J. Med. Chem.*, 38, 2763-2773 (1995) y *J. Chem. Soc.*, 1766-1771 (1948). Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de (2-cloro-quinazolin-4-il)(1H-indazol-3-il)-amina (1 equivalente, 0.1-0.2 mmol) en N, N-

dimetilacetamida (1 ml) se adiciona la amina deseada (3 equivalentes). La mezcla resultante es mantenida a 100 °C por 6 h y luego purificada por HPLC en fase reversa.

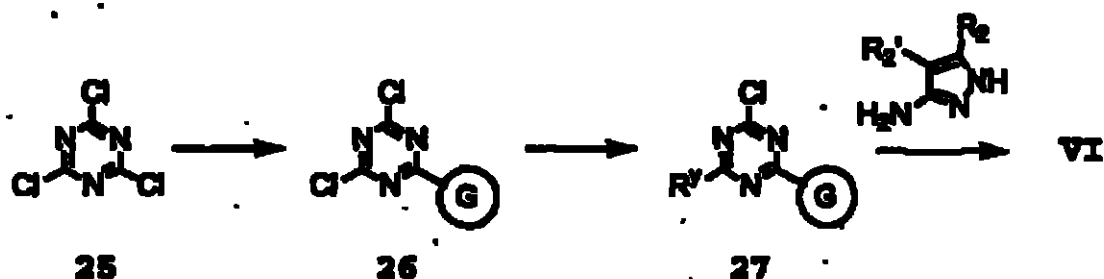
Método J



El anterior método J muestra la preparación de los compuestos de fórmula V mediante el desplazamiento de un grupo cloro de un anillo piridil apropiadamente sustituido. El método J(i) es una ruta para preparar los compuestos de fórmula Va (ver *Indian J. Chem. Sect. B*, 35, 8, 1996, 871-873). El método J(ii) es una ruta para preparar los compuestos de fórmula Vb (ver *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 12, 1998, 2449-2458). Por conveniencia, las cloropiridinas 21 y 23 son mostradas con un sustituyente fenilo que corresponde al Anillo D de la fórmula V. Sería claro para una persona versada en la materia que el método J es también útil para preparar

El residuo fue extraído dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas. El crudo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, gradiente DCM-MeOH) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro; ¹H RMN (MeOD) δ 2.23 (3H, s), 5.61 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H ; d); EM 301.2 (M+H)⁺.

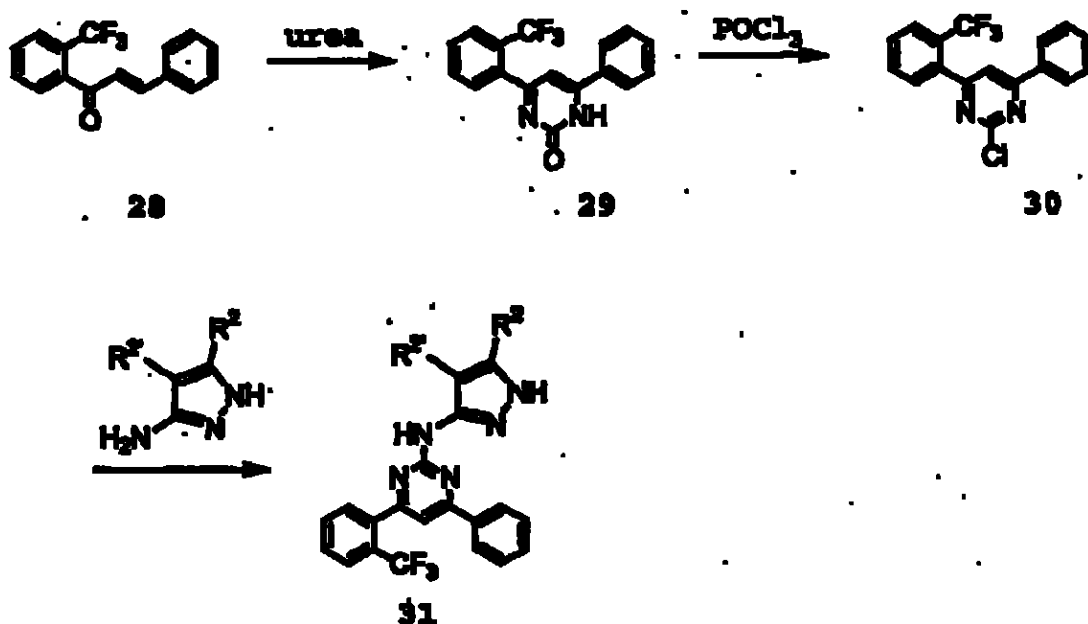
Método K



El método K muestra una ruta para la preparación de los compuestos de fórmula VI. Un material de partida versátil es el 2,4,6-tricloro-[1,3,5]triazina 25, en el cual los sustituyentes cloro pueden ser secuencialmente desplazados. El desplazamiento de uno de estos cloros por un reactivo arilo de Grignard o un ácido aril borónico se describe en la solicitud de patente PCT WO 01/25220 y *Helv. Chim. Acta*, 33, 1365 (1950). El desplazamiento de uno de los cloros por un anillo heteroarilo se describe en WO 01/25220 ; *J. Het. Chem.*, 11, 417 (1974); y *Tetrahedron* 31, 1879 (1975). Estas reacciones proporcionan una 2,4-dicloro-(6-

substituida)[1,3,5]triazina 26 que es un intermediario útil para la preparación de los compuestos de fórmula VI. Alternativamente, el intermediario 26 puede ser obtenido al crear el anillo triazina por métodos conocidos. Ver la patente US 2,832,779; y la patente US 2,691,020 junto con *J. Am. Chem. Soc.* 60, 1656 (1938). A su vez, uno de los cloros del 26 pueden ser desplazados como se describió anteriormente para proporcionar 2-cloro-(4,6-disubstituida)[1,3,5]triazine 27. El tratamiento del 27 con un aminopirazol apropiado proporciona el compuesto deseado de fórmula VI.

Método L



El método L muestra una ruta para preparar los compuestos de la fórmula VII. Por propósitos ilustrativos, la trifluorometilchalcona 28 es usada como un material de partida; sin embargo, sería claro para una persona versada en la materia que otros anillos pueden ser

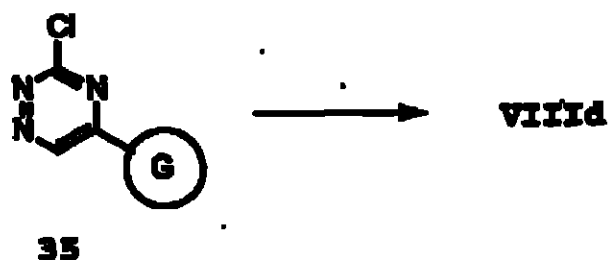
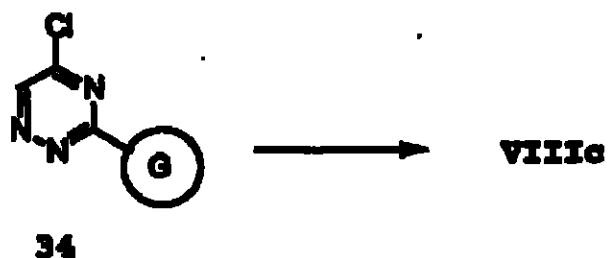
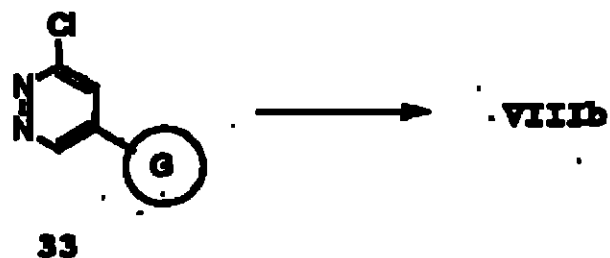
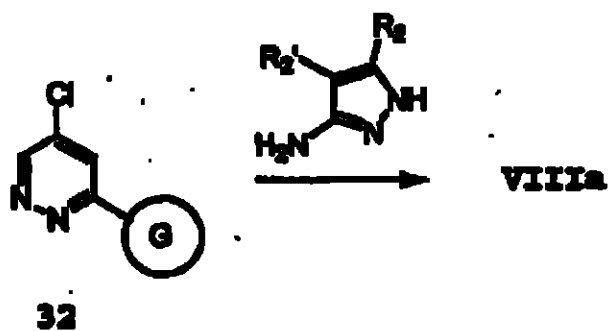
empleados en lugar de los anillos trifluorometilfenil y fenil del compuesto 28.

Las chalconas substituidas pueden ser preparadas por métodos conocidos, por ejemplo, tal como se describe en la *Indian J. Chemistry*, 32B, 449 (1993). La condensación de una chalcona con urea proporciona la pirimidinona 29, que puede ser tratada con POCl_3 para proporcionar la cloropirimidina 30. Ver *J. Chem. Eng. Data*, 30 (4) 512 (1985) y *Egypt. J. Chem.*, 37 (3), 283 (1994). En un enfoque alternativo al compuesto 30, uno de los anillos arilo unidos a la pirimidina es introducido por desplazamiento del grupo 4-cloro del 2,4-dicloro-(6-aril)-pirimidina mediante un ácido aril borónico empleando un catalizador de paladio tal como el $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ en la presencia de una base tal como carbonato de sodio como se describe en *Bioorg. Med. Lett.*, 9 (7), 1057 (1999). El desplazamiento del cloro del compuesto 30 por un aminopirazol apropiado proporciona los compuestos de esta invención, tal como el 31. La última etapa de este método es ilustrada mediante el siguiente procedimiento.

[4-(4-Metilpiperidin-1-il)-pirimidin-2-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina. A una solución de 2-cloro-4-(4-metilpiperidin-1-il)-pirimidina (preparada empleando un procedimiento similar a aquel reportado en *Eur. J. Med. Chem.*, 26 (7) 729 (1991)) (222 mg, 1.05 mmol) en BuOH (5 mL) se adicionó 3-amino-5-metil-2H-pirazol (305mg, 3.15 mmol) y la mezcla de reacción fue luego calentada bajo

reflujo durante la noche. El solvente fue evaporado y el residuo disuelto en una mezcla etanol/agua (1/3,4 mL). Se adicionó Carbonato de Potasio (57mg, 0.41 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La suspensión resultante fue filtrada, lavada con agua, dos veces, y enjuagada con éter, dos veces, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (143mg, 50%) : pf 193-195 C ; ^1H RMN (DMSO) δ 0.91 (3H, d), 1.04 (2H, m), 1.67 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.83 (2H, t), 4.31 (2H, m), 6.19 (2H, m), 7.87 (1H, d), 8.80 (1H, br s), 11.71 (1H, s); IR (sólido) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; EM 273.3 (M+H) $^+$.

Método M

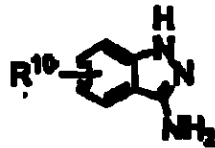


El Método M proporciona rutas para obtener compuestos de fórmula VIII. Un procedimiento general para el desplazamiento del cloro de un 4-cloro-6-substituido-piridazina, 32, con un pirazol apropiadamente substituido para proporcionar VIIIa se describe en *J. Het. Chem.*, 20, 1473 (1983). Reacciones analógicas pueden ser llevadas a cabo como sigue: (a) con 3-cloro-5-substituida-piridazine, 33, para proporcionar VIIIb se describe en *J.*

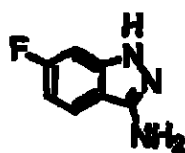
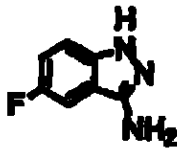
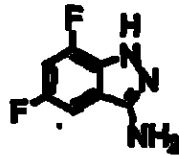
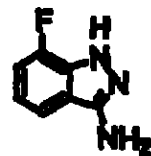
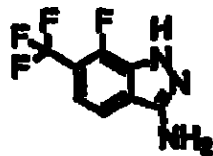
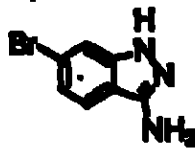
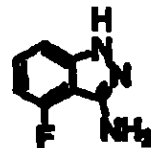
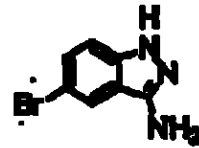
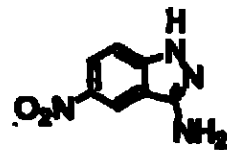
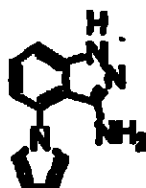
Med. Chem., 41 (3), 311 (1998); (b) con 5-cloro-3-substituida[1,2,4]triazina, 34, para proporcionar VIIIC se describe en *Heterocycles*, 26 (12), 3259 (1987); y (c) con 3-cloro5-substituida-[1,2,4]triazina, 35, para proporcionar VIIId se describe en *Pol. J. Chem.*, 57,7, (1983); *Indian J. Chem. Sect. B*, 26,496 (1987); y *Agric. Biol. Chem.*, 54 (12), 3367 (1990). Un procedimiento alternativo para los compuestos de la fórmula VIIIC se describe en *Indian J. Chem. Sect. B*, 29 (5), 435 (1990).

Los compuestos de la fórmula IX son preparados por métodos substancialmente similares a aquellos descritos anteriormente para los compuestos que contienen pirazol de la fórmula 1. Los métodos A-J pueden ser empleados para preparar los compuestos que contienen triazol de la fórmula IX mediante el reemplazo del compuesto amino-pirazol con un compuesto amino-triazol. Tales métodos son específicamente ejemplificados por los Ejemplos Sintéticos 415-422 indicados más adelante. El intermediario amino-triazol puede ser obtenido mediante métodos descritos en *J. Org. Chem. USSR*, 27, 952-957 (1991).

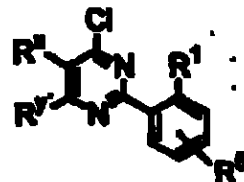
Ciertos intermediarios sintéticos que son útiles para preparar los inhibidores de protein quinasa de esta invención son nuevos. En consecuencia, otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto 3-aminoindazol de fórmula A:

**A**

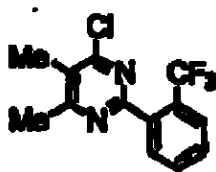
en donde R^{10} es de uno a tres sustituyentes que son cada uno independientemente seleccionados de fluoro, bromo, haloalquilo C_{1-6} , nitro, o 1-pirrolilo. Ejemplos de tales compuestos incluyen los siguientes:

**A1****A2****A3****A4****A5****A6****A7****A8****A9****A10**

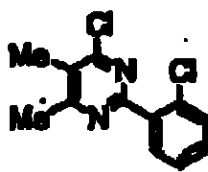
Otro aspecto de la invención se relación con un compuesto 4-cloropirimidina de fórmula B:

**B**

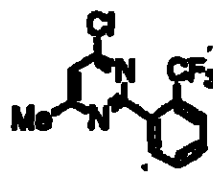
en donde R^x and R^y son como se definieron anteriormente;
 R^1 se selecciona de Cl, F, CF_3 , CN, o NO_2 ; y es de uno a
tres substituyentes que son cada uno independientemente
seleccionados de H, Cl, F, CF_3 , NO_2 , o CN; con la
condición de que R^1 y R^5 no sean simultáneamente Cl.
Ejemplos de compuestos de la fórmula B son mostrados a
continuación:



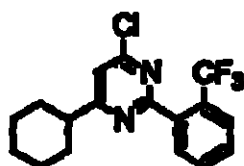
B1



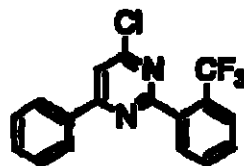
B2



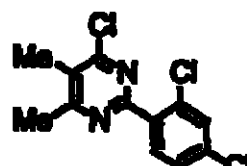
B3



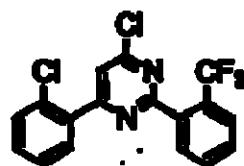
B4



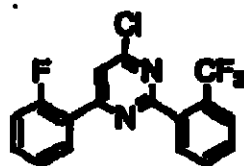
B5



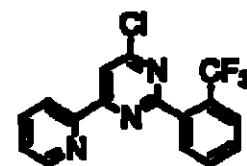
B6



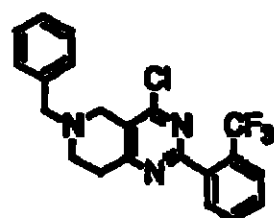
B7



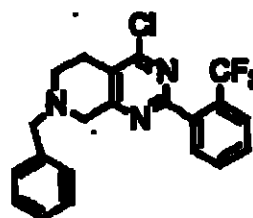
B8



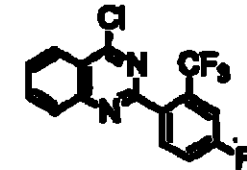
B9



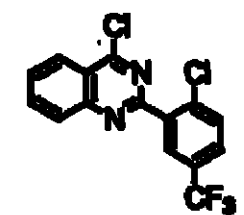
B10



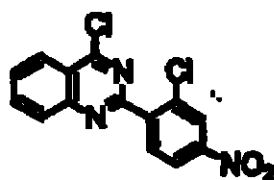
B11



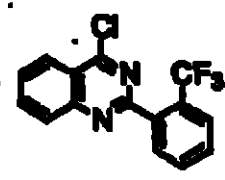
B12



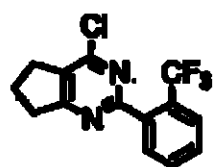
B13



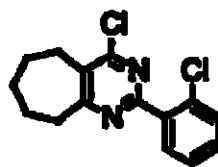
B14



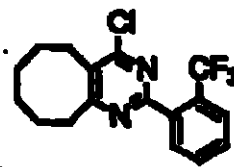
B15



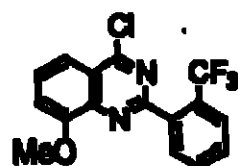
B16



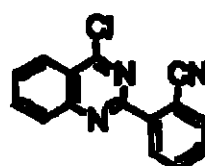
B17



B18

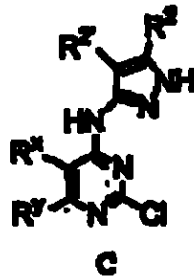


B19

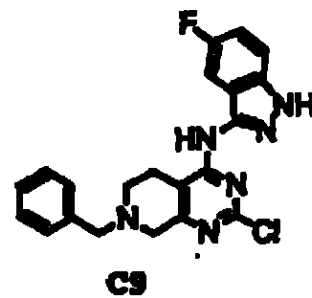
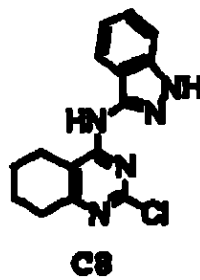
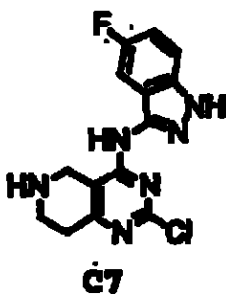
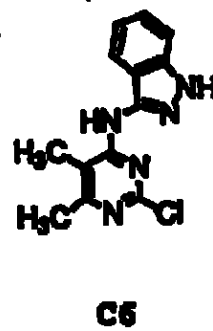
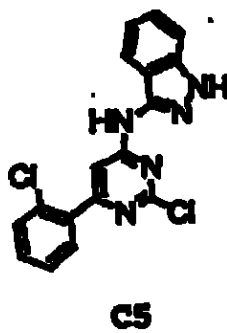
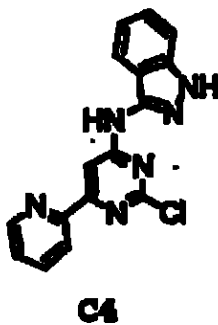
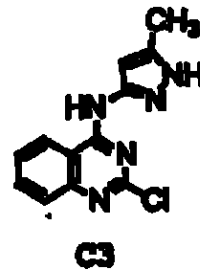
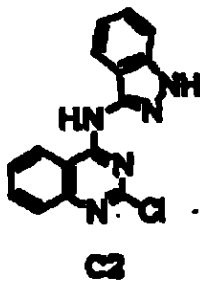
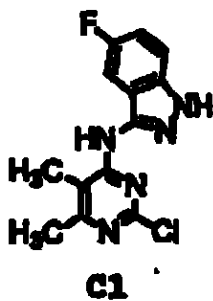


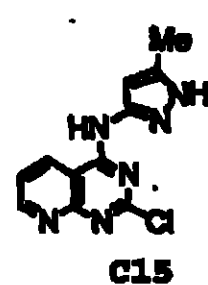
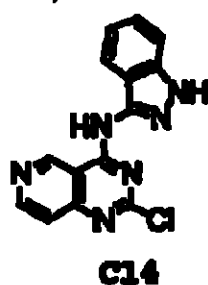
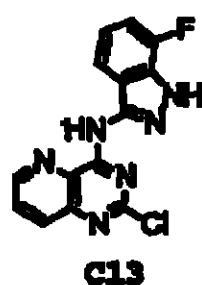
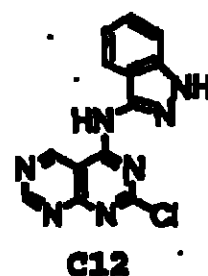
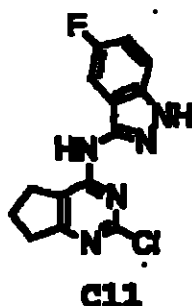
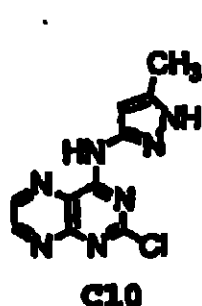
B20

Otro aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de la fórmula C:

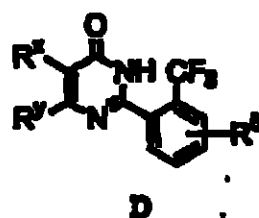


en donde R^x , R^y , R^2 , y R^2' son como se definieron anteriormente. Ejemplos de compuestos de la fórmula C son mostrados a continuación:

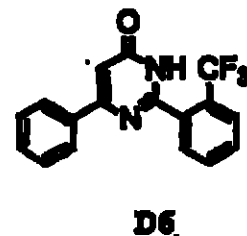
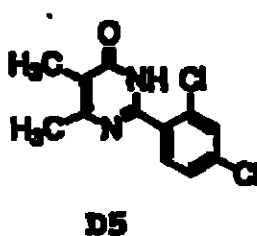
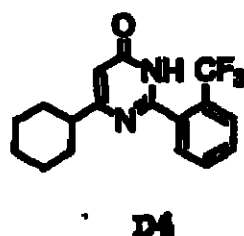
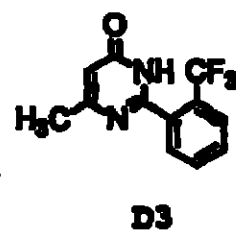
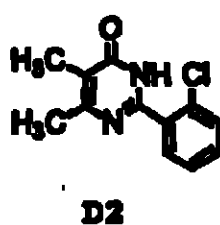
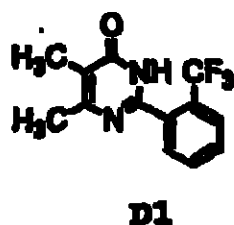


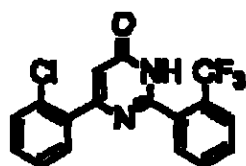


Aún otro aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de la fórmula D:

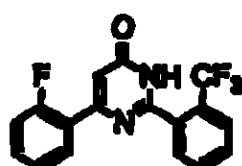


en donde R^3 , R^x y R^y son como se definieron anteriormente. Ejemplos de compuestos de la fórmula D y otros intermediarios pirimidinona útiles son mostrados a continuación:

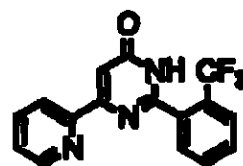




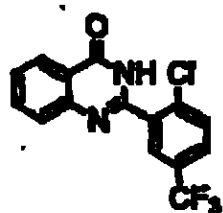
D7



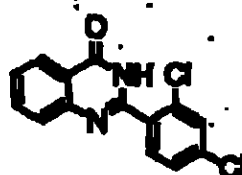
D8



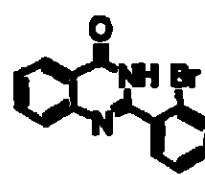
D9



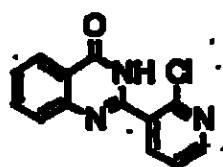
D10



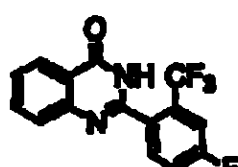
D11



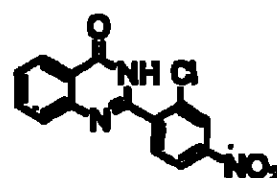
D12



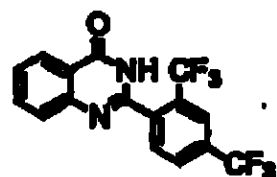
D13



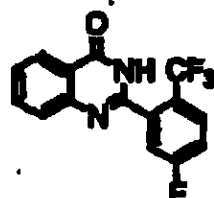
D14



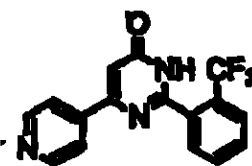
D15



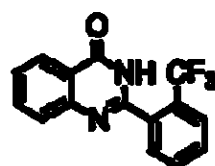
D16



D17



D18



D20

Para que la invención aquí descrita pueda ser más completamente entendida, los siguientes ejemplos son indicados. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no son para ser interpretados como limitantes de esta invención en cualquier manera.

EJEMPLOS SINTETICOS

Los siguientes métodos de HPLC fueron empleados en el análisis de los compuestos como se especifica en los Ejemplos Sintéticos indicados más adelante. Tal como se usa aquí, el término " R_t " hace referencia al tiempo de retención observado para el compuesto usando el método de HPLC especificado.

HPLC-Método A:

Columna: C18, 3 μ m, 2.1 X 50 mm, "Iluminación" mediante Cromatografía de Jones

Gradiente: 100% agua (que contiene 1% acetonitrilo, 0.1% TFA) a 100% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 4.0 min, mantenido a 100% acetonitrilo por 1.4 min y retornando a las condiciones iniciales. Tiempo total de corrida 7.0 min.

Velocidad de Flujo: 0.8 mL/min.

HPLC-Método B:

Columna: C18, 5 μ m, 4.6 X 150 mm "Dynamax" de Rainin

Gradiente: 100% agua (que contiene 1% acetonitrilo, 0.1% TFA) a 100% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 20 min, mantenido a 100% acetonitrilo por 7.0 min y retornando a las condiciones iniciales. Tiempo total de corrida 31.5 min.

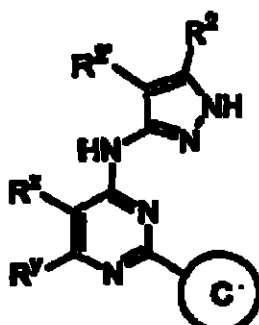
Velocidad de Flujo: 1.0 mL/min.

HPLC-Método C:

Columna: Ciano, 5 μ m, 4.6 X 150 mm "Microsorb" de Varian.

Nosotros reivindicamos:

1. Un compuesto de fórmula II:



II

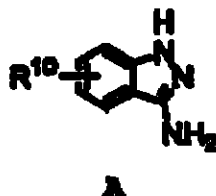
o un derivado o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde;

El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto sustituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, T-V- R^6 , fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo

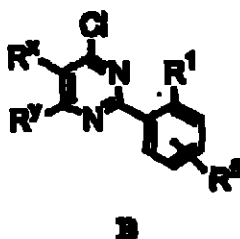
26. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicha enfermedad es cáncer.

27. Un compuesto de fórmula A:



en donde R^{10} es de uno a tres substituyentes que son cada uno independientemente seleccionados de fluoro, bromo, haloalquilo C_{1-6} , nitro, o 1-pirrolilo.

28. Un compuesto de fórmula B:



en donde:

R^1 se selecciona de Cl, F, CF_3 , CN, o NO_2 ;

R^5 es de uno a tres substituyentes que son cada uno independientemente seleccionados de H, Cl, F, CF_3 , NO_2 , o CN; con la condición de que R^1 y R^5 no sean simultáneamente Cl;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T- R^3 , o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o

parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por $T-R^3$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4 ;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

R^3 es seleccionado de $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

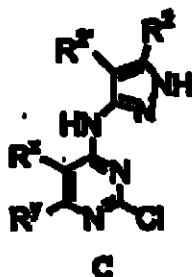
cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} , arilo C_6-10 , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R^1 es CF_3 .

30. Un compuesto de fórmula C:



en donde:

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de $-R$, $-T-W$, R^6 , o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4 ;

R^2 y R^7 son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^2 y R^7 son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno,

azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por $T-R^3$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4 ;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

V es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, o $-CON(R^6)-$;

R^3 es seleccionado de $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

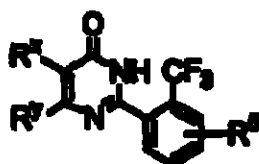
cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} , arilo C_6-10 , un anillo heteroarilo que

tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;
cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-\text{CON}(R^7)_2$, o $-\text{SO}_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;
cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R^x y R^y son cada uno metilo, o R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahydroquinazolina.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con el anillo pirazol para formar un anillo indazol.

33. Un compuesto de fórmula D:



D

en donde:

R^x y R^y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por $T-R^3$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado es substituido por R^4 ;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

R^3 es seleccionado de $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} , arilo C_6-10 , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2(\text{alifático } C_{1-6} \text{ opcionalmente sustituido})$, $-\text{CON}(R^7)_2$, o $-\text{SO}_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^5 es independientemente seleccionado de $-R$, halógeno, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})R$, $-\text{CO}_2R$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})R$, $-\text{SO}_2R$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(R^4)_2$, $-\text{CON}(R^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(R^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})R$, $-\text{N}(R^4)\text{COR}$, $-\text{N}(R^4)\text{CO}_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-\text{N}(R^4)\text{N}(R^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(R^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(R^4)\text{CON}(R^4)_2$, $-\text{N}(R^4)\text{SO}_2\text{N}(R^4)_2$, $-\text{N}(R^4)\text{SO}_2R$, o $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^4)_2$.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en donde R^x y R^y son cada uno metilo, o R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahydroquinazolina.

148
627

TRADUCCION OFICIAL No. 009/2003 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la Traductora lo mismo que la presente.----

Traducción de un Poder escrito en Inglés, y sus respectivas autenticaciones.

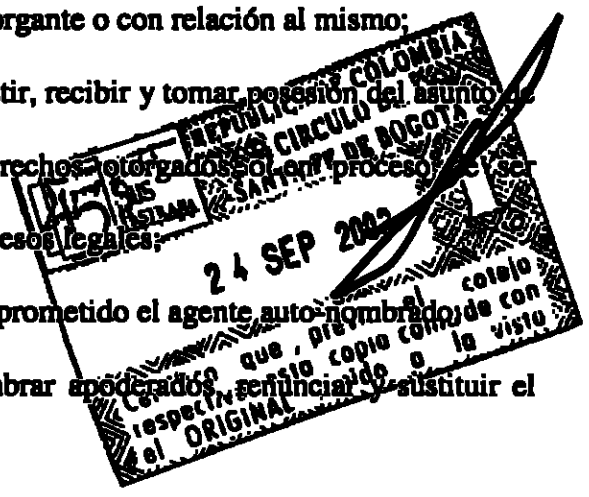
PODER

La organización VERTEX PHARMACEUTICALS INC., que actualmente cumple con su objeto, actuando por medio de su representante legal, formada y existente de conformidad con las leyes de los Estados Unidos de América, con oficinas registradas en el número 130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América, por medio del presente nombra a Ernesto Cavelier, con TPA 11.519, Bernardo Rodríguez Ossa, con TPA 41.858, Alvaro Parra Gómez, con TPA 47.452 y Helena Camargo Williamson, con TPA 76.985, todos ellos con oficinas situadas en la Carrera 9 No. 74-08, Oficina 504, Bogotá, D.C., Colombia, en el mismo orden, como sus apoderados reales y verdaderos, para representarla ante cualquier persona, entidades administrativas o judiciales, árbitros, mediadores, tribunal o corte de arbitramento o conciliación, o ante cualquier autoridad con el objeto de obtener y mantener la protección de los derechos de propiedad industrial y la acción en defensa de dichos derechos, estando facultados para ese objeto para:

1. Solicitar, seguir los respectivos procesos y obtener o registrar patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y signos y denominaciones de origen, y su renovación y prórroga, cesión de los mismos, registro de cambio de nombre y domicilio, y de contratos y licencias sobre los mismos, y para el registro de la cesión de contratos de tecnología;

TRADUCCION OFICIAL No. 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRÈTE OFICIAL
RESOLUCION No. 2183. ABRIL 17. 1988

2. Solicitar la protección de los derechos de autor, y sus secretos y conocimientos industriales, seguir los procesos respectivos, obtenerlos, y registrarlos;
3. Solicitar, seguir los procesos respectivos, y obtener el registro sanitario y los permisos para sus productos, y licencias de operación, así como las renovaciones o prórrogas de los mismos, su cesión, el registro del cambio de nombre o domicilio, y el registro de contratos y licencias con relación a los mismos;
4. Registrar oposiciones, observaciones, demandas, peticiones de reposición o reconsideración, apelaciones, acciones de cancelación administrativas o judiciales, acciones de nulidad, acciones de protección del consumidor, protección de secretos industriales y demás acciones relacionadas con los derechos derivados de los asuntos antes mencionados y contra la competencia desleal y la restricción de comercio, acciones relacionadas con la obtención o explotación de licencias, así como la intervención en procesos civiles, comerciales, criminales, contencioso administrativos, y policivos, todos con relación a las acciones o procesos iniciados por el otorgante o por terceros contra el otorgante o con relación al mismo;
5. Conciliar, cancelar, dirimir, transigir, desistir, recibir y tomar posesión del asunto de litigio y renunciar o desistir de los derechos otorgados en el proceso, y admitir los hechos en los procesos legales;
6. Ratificar o no, los actos a que se haya comprometido el agente auto-nombrado con el otorgante;
7. Recibir notificaciones de procesos y nombrar apoderados, renunciando a la presente poder y revocar sustituciones.



El otorgante pagará a cada uno de los apoderados por los costos, demandas, gastos y obligaciones de cualquier naturaleza, en que cada uno de los apoderados haya incurrido

009/2003
TRADUCCION OFICIAL NO. 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO. 2195, ABRIL 17. 1989
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

157
629

con relación a este poder y ratificará y confirmará todos los actos a que se hayan comprometido los apoderados con relación a este poder, con excepción de los casos de incumplimiento, negligencia o actos que hayan sido llevados a cabo en oposición a las instrucciones expresas del otorgante.

Este poder estará regido e interpretado por las leyes de la República de Colombia, que lo rigen en su totalidad.

Dado y firmado en Cambridge, Massachusetts, el día 3 de abril del 2003.

Por: (firmado) (firma ilegible)

Kenneth S. Boger

Vicepresidente Principal y Asesor Legal General

Vertex Pharmaceuticals, Inc.

Hay un Certificado Notarial, que dice así:

CERTIFICADO DE NOTARIO PUBLICO

Yo, Victoria M. Clifford, suscrita Notaria Pública, debidamente autorizada, admitida, habiendo prestado juramento, en ejercicio, por medio del presente certificado: (1) que el día 3 de abril del 2003, compareció personalmente ante mí, Kenneth S. Boger, quien me presentó el anterior poder y quien lo identificó bajo su nombre y firma; (2) que he tenido a mi vista los documentos que atestiguan que VERTEX PHARMACEUTICALS INC. existe y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de Massachusetts; (3) que la persona que firma el poder está debidamente autorizada para ello, como representante legal de VERTEX PHARMACEUTICALS INC.



TRADUCCION OFICIAL NO. 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO. 2100, ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma y Sello:

(firmado) Victoria M. Clifford

Mi comisión vence el 6 de marzo del 2009.

Hay un sello en relieve que dice: VICTORIA M. CLIFFORD - Notaria Pública -
Massachusetts.

Hay un sello en relieve del ESTADO DE MASSACHUSETTS.

*(Este documento deberá ser debidamente legalizado hasta por un Cónsul colombiano o
por Apostilla).*

Adjunto se halla un Certificado que dice:

ESTADO DE MASSACHUSETTS

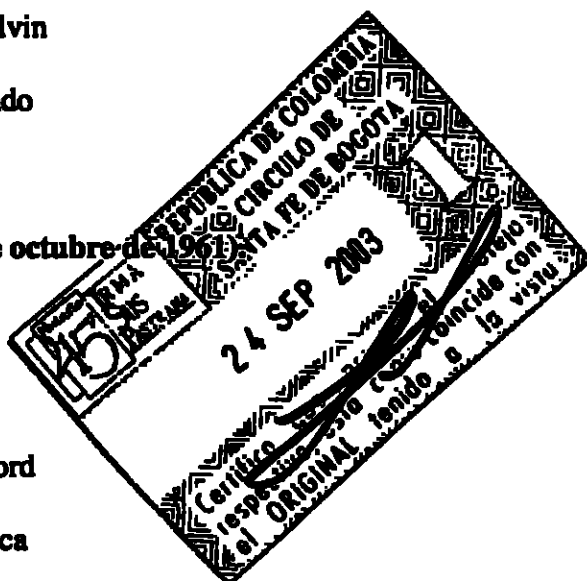
William Francis Galvin

Secretario del Estado

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por la Sra. Victoria M. Clifford
3. quien ha actuado en calidad de Notaria Pública
4. en el Estado de Massachusetts, cuya comisión vence el 3/6/2009



CERTIFICADO

5. en Boston, Massachusetts
6. el 4/23/2003 a las 3:06:14 PM

TRADUCCION OFICIAL No. 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2195, ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

- 7. por el Secretario del Estado
- 8. 44638
- 9. firmado bajo el Gran Sello del Estado
- 10. Firma

(firmado) William Francis Galvin

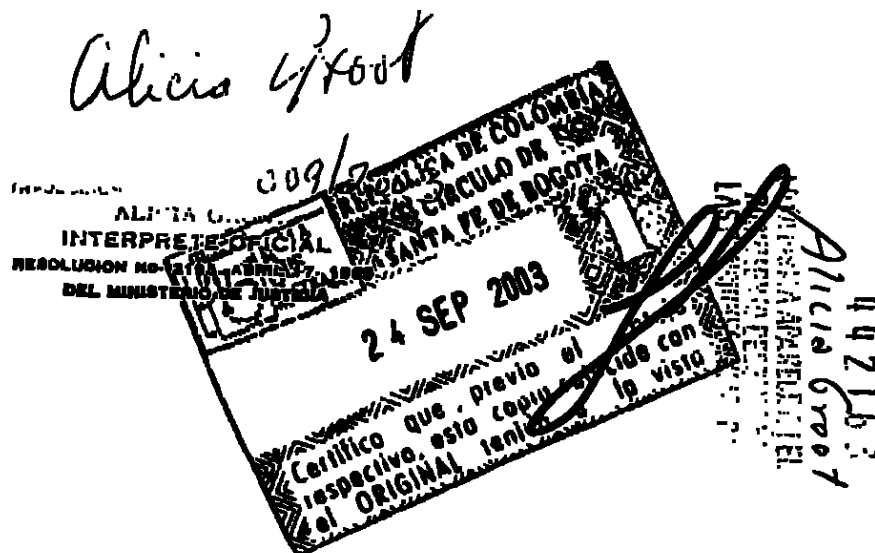
Secretario del Estado

En relieve, Gran Sello del Estado de Massachusetts.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, Mayo 12 del 2003.

AG.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES

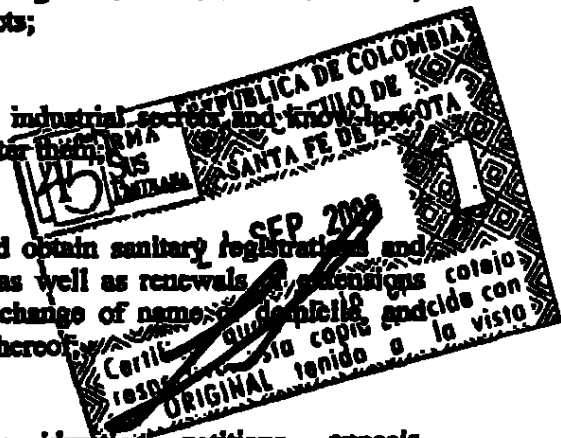
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 MAY 13 A 11:03
1845
BOGOTA, D.C. 17 MAY 2003
CALLE DE BOGOTA 74

159
632**POWER OF ATTORNEY**

The organization VERTEX PHARMACEUTICALS INC., at present carrying out its purpose, acting through its legal representative, formed and existing according to the laws of United States of America, with registered offices at 130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts, United States of America, hereby appoints Ernesto Caveller, with TPA 11.519, Bernardo Rodriguez Ossa, with TPA 41.858, Alvaro Parra Gómez, with TPA 47.452 and Helena Camargo Williamson with TPA 76.985, all of them with offices at Cra. 9 No. 74-08 Of. 504, Bogotá DC, Colombia, in this same order, as its true and lawful attorneys, to represent it before any person, administrative or judicial entities, arbitrator, mediator, court or board of arbitration or conciliation, or before any authority for the purpose of obtaining and maintaining the protection of its industrial property rights and acting in the defense of such rights, being empowered for such purpose to:

1. Apply for, follow the respective proceedings and obtain or register patents of invention, utility models, industrial designs, plant varieties, trademarks, slogans, names and signs and denominations of origin, and their renewal and extension, assignment thereof, registration of change of name and domicile, and of agreements and licenses thereon, and for registration of transfer of technology contracts;
2. Apply for protection of its authors rights, and its industrial secrets and know-how, follow the respective proceedings, obtain, and register them;
3. Apply for, follow the respective proceedings, and obtain sanitary registrations and permits for its products, and operating licences, as well as renewals, extensions thereof, assignment of the same, registration of change of name, domicile and address, registration of agreements and licences in relation thereof;
4. File oppositions, observations, claims, reconsideration petitions, appeals, administrative or judicial cancellation actions, nullity actions, consumer protection actions, protection of industrial secrets and other actions related to rights derived from the above mentioned matters and against unfair competition and restraint of trade, actions related to obtaining or exploiting licenses, as well as intervention in civil, commercial, criminal, administrative contentious and police proceedings, all in relation to actions or proceedings initiated by the grantor or by third parties against or in relation to the grantor;
5. Conciliate, cancel, settle, compromise, desist, receive and take possession of the subject matter of litigation and renounce or desist rights granted or in the process of being granted, and admit the facts in legal proceedings;
6. Ratify or not the acts undertaken by a self-appointed agent;



TRADUCCION OFICIAL 009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2198, ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

7. Receive service of process and appoint attorneys, resign and substitute the present power of attorney and revoke the substitutions.

The grantor shall pay each and every one of the attorneys for the costs, claims, expenses and liabilities of any nature, incurred by each one of the attorneys in relation with this power of attorney and shall ratify and confirm all acts undertaken by the attorneys in relation with this power of attorney, except in the cases of default, negligence or acts carried out in contradiction to the express instructions of the grantor.

This power of attorney shall be ruled and interpreted by the laws of the Republic of Colombia, which governs it in its entirety.

Given and signed at CAMBRIDGE, MA today, the 3rd of APRIL of 2003

By:

Kenneth S. Boger
Senior Vice President and General Counsel
Vertex Pharmaceuticals, Inc.

NOTARY PUBLIC CERTIFICATE

I Victoria M. Clifford the undersigned Notary Public, duly sworn, practicing in do hereby certify: (1) that on the 3rd day of APRIL 2003, personally appeared before me Kenneth S. Boger who did produce to me the preceding power of attorney and did identify to me under his name and signature; (2) that I have seen the documents that attest that VERTEX PHARMACEUTICALS INC. exists and exercises its legal purpose according to the laws of Massachusetts; (3) that the person who signs the power of attorney is duly authorized to do it, as legal representative of VERTEX PHARMACEUTICALS INC.

Signature and seal:

Victoria M. Clifford

NOTARY PUBLIC COMMISSION MARCH 6, 2009

(This document should be duly legalized up to a Colombian Consul or by Apostille)

009/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO. 2198, ABRIL 17, 1988
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document...

2. has been signed by Ms. Victoria M. Clifford

3. acting in the capacity Notary Public

4. in the state of Massachusetts, whose commission expires on

3/6/2009

CERTIFIED

5. at Boston, Massachusetts

6. on 4/23/2003 3:06:14 PM

7. by the secretary of the Commonwealth

8. 44638

9. signed under the



10. Signature

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

TRADUCCION: 009/203
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2183, ABRIL 17, 1988
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCION OFICIAL No. 014/2003 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la Traductora lo mismo que la presente.-----

Traducción de una fotocopia de un documento de Traspaso y sus respectivas autenticaciones, dos de ellas en original.

VPI/00-129-1PCT

PCT (Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

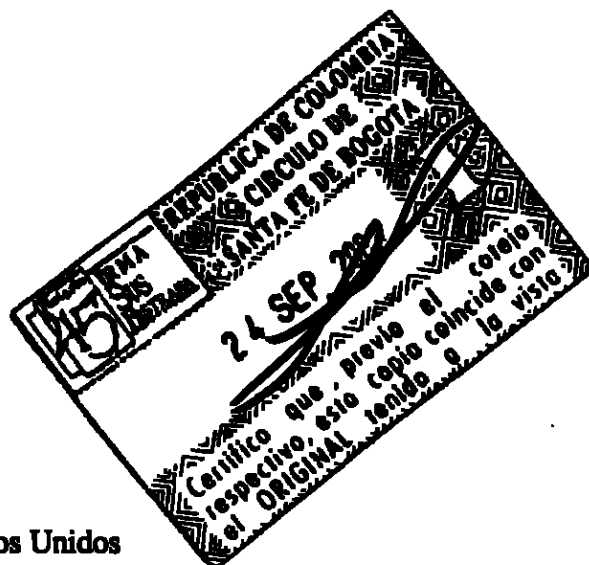
TRASPASO

Yo/Nosotros,

- 1) Robert Davies,
- 2) David Bebbington,
- 3) Ronald Knegtel,
- 4) Marion Wannamaker,
- 5) Pan Li,
- 6) Cornelia Forster,
- 7) Albert Pierce,
- 8) David Kay,

domiciliados, respectivamente, en

- 1) 65 Orient Avenue - Arlington, MA 02474, Estados Unidos
- 2) 6 Linden Close, Newbury Berkshire - Reino Unido, R6141QA, Reino Unido
- 3) 3 Bath Court, Bath Street - Abingdom, Reino Unido, OX1X1EE, Reino Unido
- 4) 375 Harvard Road - Stow, MA 01775, Estados Unidos
- 5) 15 Mystic View Terrace - Arlington, MA 02474, Estados Unidos

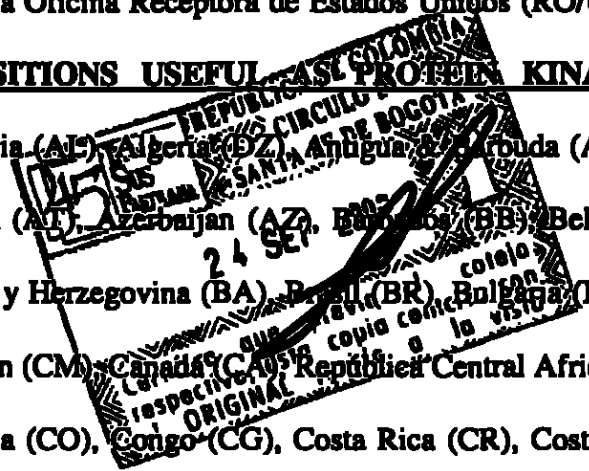


TRADUCCION OFICIAL No. 014/2003
ALICIA OROOT
INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION No. 2195, ABRIL 17. 1999
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

58
636

- 6) 8 Nancy Avenue - Pelham, NH 03076, Estados Unidos
7) 123 Orchard Street, Apt. #36 - Somerville, MA 02144, Estados Unidos
8) 4 Church Path - Purton Wiltshire, Reino Unido, SN5 9DR

por causa buena y válida, cuyo recibo se reconoce en el presente, hemos traspasado, vendido y transferido, y por medio del presente traspasamos, vendemos y transferimos a VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes del Estado de Massachusetts y que tiene su oficina y sede de negocios en 130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts 02139-4242, sus sucesores y cesionarios: (1) la totalidad del derecho, título e interés en todos los países del mundo, en todas y a todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en mi/nuestra Solicitud de Patente Internacional, presentada de conformidad con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes en la Oficina Receptora de Estados Unidos (RO/US), intitulados "PYRAZOLE COMPOSITIONS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS" y que designan a Albania (AL), Argelia (DZ), Armenia (AM), Australia (AU), Austria (AT), Azerbaijón (AZ), Bahamas (BS), Barbuda (AG), Armenia (AM), Australia (AU), Austria (AT), Azerbaijón (AZ), Bahamas (BS), Belarus (BY), Bélgica (BE), Benin (BJ), Bosnia y Herzegovina (BA), Brasil (BR), Bulgaria (BG), Burkina Faso (BF), Belize (BZ), Camerún (CM), Canadá (CA), República Central Africana (CF), Chad (TD), China (CN), Colombia (CO), Congo (CG), Costa Rica (CR), Costa de Marfil (CI), Croacia (HR), Cuba (CU), Chipre (CY), República Checa (CZ), República Democrática del Pueblo de Corea (KP), Dinamarca (DK), Dominica (DM), Estonia (EE), Finlandia (FI), Francia (FR), Gabón (GA), Gambia (GM), Georgia (GE), Alemania (DE), Ghana (GH), Grecia (GR), Grenada (GD), Guinea (GN), Guinea Bissau (GW), Hungría (HU), Islandia (IS), India (IN), Indonesia (ID), Irlanda (IE), Israel (IL), Italia (IT), Japón

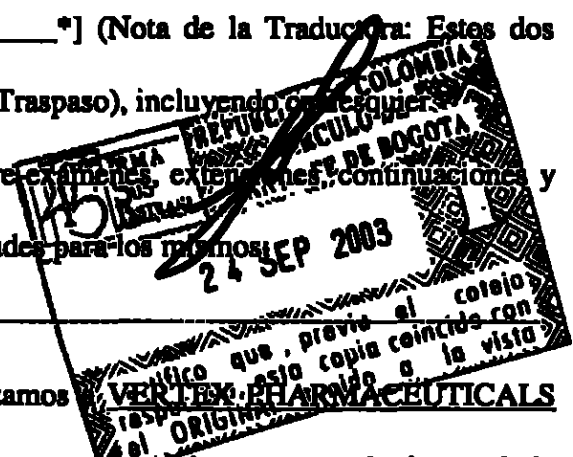


053
637

(JP), Kazakstan (KZ), Kenia (KE), Kyrgyzstan (KG), Latvia (LV), Lesotho (LS), Liberia (LR), Liechtenstein (LI), Lituania (LT), Luxemburgo (LU), Madagascar (MG), antiguamente República Yugoslava de Macedonia (MK), Malawi (MW), Mali (ML), Mauritania (MR), México (MX), Mónaco (MC), Mongolia (MN), Marruecos (MA), Mozambique (MZ), Países Bajos (NL), Nueva Zelandia (NZ), Nigeria (NE), Noruega (NO), Polonia (PL), Portugal (PT), República de Corea (KR), República de Moldova (MD), Rumania (RO), Federación Rusa (RU), Santa Lucía (LC), Senegal (SN), Sierra Leona (SL), Singapur (SG), Eslovaquia (SK), Eslovenia (SI), Sud Africa (ZA), España (ES), Sri Lanka (LK), Sudán (SD), Swaziland (SZ), Suecia (SE), Suiza (CH), Tajikistan (TJ), Tanzania (TZ), Togo (TG), Trinidad y Tobago (TT), Turquía (TR), Turkmenistan (TM), Uganda (UG), Ucrania (UA), Emiratos Arabes Unidos (AE), Reino Unido (GB), Estados Unidos de América (US), Uzbekistan (UZ), Viet Nam (VN), Yugoslavia (YU), y Zimbabwe (ZW), (posteriormente identificados como Solicitud Internacional de Patente _____, presentada [_____]*) (Nota de la Traductora: Estos dos

espacios aparecen en blanco en la fotocopia del Traspaso), incluyendo cualquier renovación, reactivaciones, re-expediciones, re-exámenes, extensiones, continuaciones y divisiones de los mismos, y cualesquiera solicitudes para los mismos

- Yo/nosotros por medio del presente autorizamos VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED y sus representantes a insertar en este instrumento el número de la Solicitud Internacional de Patente y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED sea oficialmente notificada al respecto



(2) el derecho pleno y completo para presentar solicitudes de patente a nombre de VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, su designado, o en mi/nuestro nombre en VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, o el que haya elegido el designado, sobre las anteriores invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo; (3) el pleno derecho, título e interés en y a todas las Patentes que pueda expedir sobre las mencionadas invenciones, descubrimientos y solicitudes en cualquier país del mundo y cualesquiera renovaciones, revalidaciones, re-expediciones, re-exámenes y extensiones de las mismas, y cualesquiera patentes de confirmación, registro e importación de las mismas; y (4) el pleno derecho, título e interés en y a todos los Derechos de Convención y Tratado de todas clases, incluyendo, sin limitación, todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y a la(s) siguiente(s) solicitud(es) de prioridad:

60/232,795
Solicitud No.

Estados Unidos
País

Septiembre 15, 2000
Fecha de Radicación

60/257,887
Solicitud No.

Estados Unidos
País

Diciembre 21, 2000
Fecha de Radicación

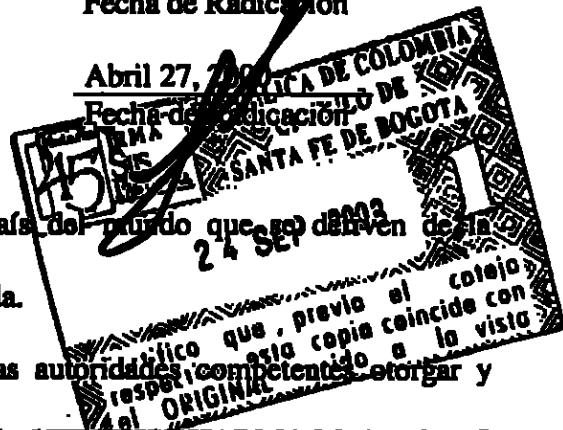
60/286,949
Solicitud No.

Estados Unidos
País

Abril 27, 2001
Fecha de Radicación

y todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo que se deriven de la Aplicación Internacional de Patente arriba identificada.

Yo/Nosotros autorizo(amos) y solicit(o)(amos) a las autoridades competentes otorgar y expedir las Patentes en cualquier país del mundo de VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED como la cesionaria del pleno derecho, título e interés a las mismas, tan

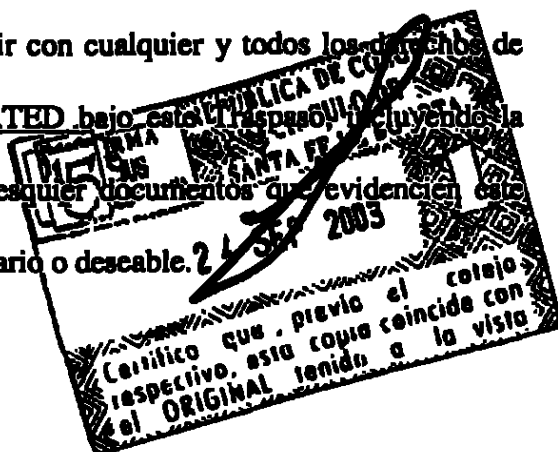


167
639

plena y completamente como si hubieran sido tenidas y disfrutadas por mi/nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiera hecho.

Yo/Nosotros acept(o)(amos), en cualquier momento, a solicitud de VERTEX PHARMATEUTICALS INCORPORATED cualquier solicitud de patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de los mismos, y cualesquier solicitudes de patentes para confirmación, registro e importación basadas en las Patentes expedidas sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, revalidaciones, re-expediciones, re-exámenes y extensiones de las mismas.

Yo/Nosotros además aceptamos, en cualquier momento, a solicitud de VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED firmar y entregar a VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED los documentos adicionales, si existen, que sean necesarios o deseables para asegurar la protección de la patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y, en otra forma, hacer lo necesario para dar pleno efecto y cumplir con cualquier y todos los derechos de VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED bajo esta ~~traspaso~~ ~~venta~~ ~~transferencia~~ ~~de~~ ~~la~~ ~~firma~~, entrega y la consecución de todos y cualesquier documentos que evidencien este traspaso, transferencia y venta, tal como sea necesario o deseable.



CEDENTES:

(1) (firmado) Robert Davies

Robert Davies

(2) (firmado) David (ilegible)

David Bebbington

(3) (firmado) (firma ilegible)

Ronald Knegtel

(4) (firmado) (firma ilegible)

Marion Wannamaker

(5) (firmado) (firma ilegible)

Pan Li

(6) (firmado) Cornelia (ilegible)

Cornelia Forster

(7) (firmado) Albert Pierce

Albert Pierce

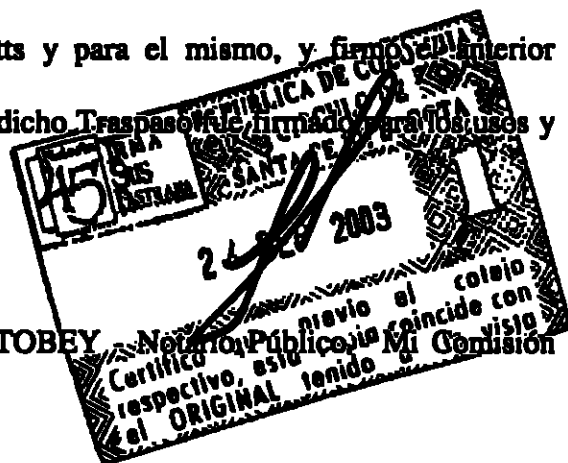
(8) (firmado) David Kay

David Kay

El día 4 de septiembre del 2001, Robert Davies (1) compareció personalmente ante mí, Notario Público en el Estado de Massachusetts y para el mismo, y firmó el anterior Traspaso y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue firmado para los usos y objetos expresados en él.

(firmado) Phyllis A. Tobey

Hay un sello en tinta que dice: PHYLLIS A. TOBEY, Notario Público, vence el 8 de mayo del 2003.



El día 15 de octubre del 2001, David Bebbington (2) compareció personalmente ante mí, Notario Público en la Ciudad de Abingdon, Inglaterra, y para la misma, y firmó el anterior

163
641

Traspaso y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue firmado para los usos y objetos expresados en él.

(firmado) (firma ilegible)

Notario Público

Mi comisión es Vitalicia.

Hay un sello en tinta que dice: NIGEL P. S. SHAW - NOTARIO PUBLICO, Walton House, 15 Ock Street, Abingdon, Oxfordshire - Inglaterra OX14 5AN.

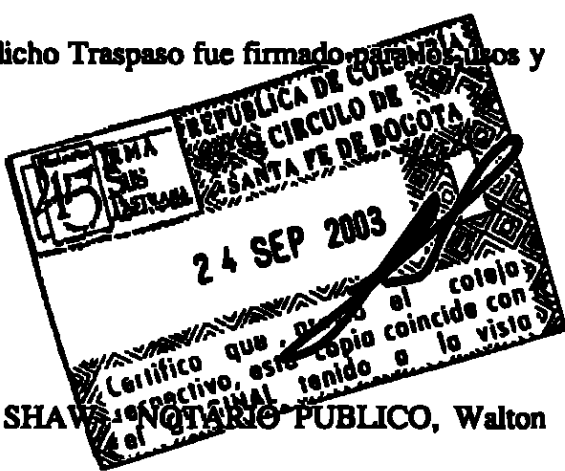
El día 15 de octubre del 2001, Ronald Knegtel (3) compareció personalmente ante mí, Notario Público en la ciudad de Abingdon, Inglaterra y para la misma, y firmó el anterior Traspaso y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue firmado para los usos y objetos expresados en él.

(firmado) (firma ilegible)

Notario Público

Mi comisión es Vitalicia.

Hay un sello en tinta que dice: NIGEL P. S. SHAW - NOTARIO PUBLICO, Walton House, 15 Ock Street, Abingdon, Oxfordshire, Inglaterra OX14 5AN



El día 21 de septiembre del 2001, Marion Wannamaker (4) compareció personalmente ante mí, Notario Público en el Estado de Massachusetts y para el mismo, y firmó el anterior Traspaso y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue firmado para los usos y objetos expresados en él.

(firmado) Phyllis A. Tobey

TRADUCCION ESPECIAL NO. 014/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO. 2193, ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

642

Notario Público

Hay un sello en tinta que dice: PHYLLIS A. TOBEY - Notario Público - Mi comisión
vence el 8 de mayo del 2003.

El día 19 de septiembre del 2001, Pan Li (5) compareció personalmente ante mí, Notario
Público del Estado de Massachusetts y para el mismo, y firmó el anterior Traspaso y
reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue firmado para los usos y objetos
expresados en él.

(firmado) Phyllis A. Tobey

Notario Público

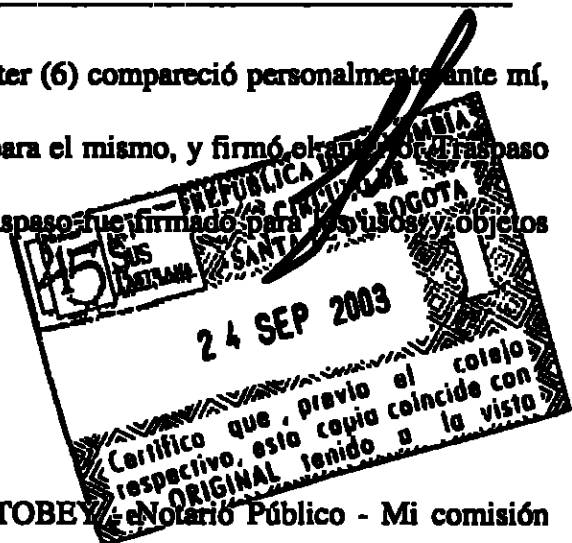
Hay un sello en tinta que dice: PHYLLIS A. TOBEY - Notario Público - Mi comisión
vence el 8 de mayo del 2003.

El día 19 de septiembre del 2001, Cornelia Forster (6) compareció personalmente ante mí,
Notario Público del Estado de Massachusetts y para el mismo, y firmó el anterior Traspaso
y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue firmado para los usos y objetos
expresados en él.

(firmado) Phyllis A. Tobey

(Notario Público)

Hay un sello en tinta que dice: PHYLLIS A. TOBEY - Notario Público - Mi comisión
vence el 8 de mayo del 2003.



El día 19 de septiembre del 2001, Albert Pierce (7) compareció personalmente ante mí,

Notario Público en el Estado de Massachusetts y para el mismo, y firmó el anterior Traspaso y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue firmado para los usos y objetos expresados en él.

(firmado) Phyllis A. Tobey

Notario Público

Hay un sello en tinta que dice: PHYLLIS A. TOBEY - Notario Público - Mi comisión vence el 8 de mayo del 2003.

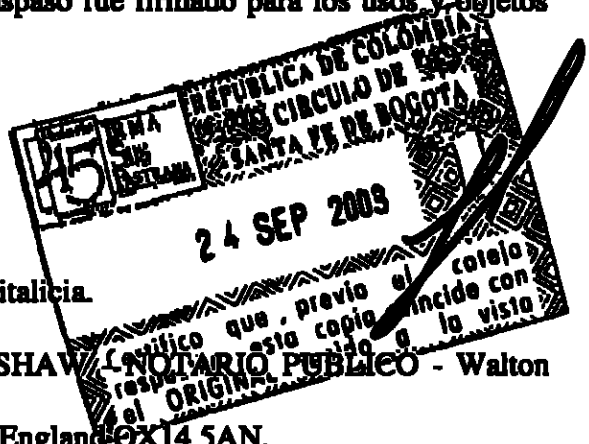
El día 15 de octubre del 2001, David Kay (8) compareció personalmente ante mí, Notario Público en la ciudad de Abingdon, Inglaterra, y para la misma, y firmó el anterior Traspaso y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue firmado para los usos y objetos expresados en él.

(firmado) (firma ilegible)

Notario Público

Hay un sello en tinta que dice: Mi Comisión es vitalicia.

Hay un sello en tinta que dice: NIGEL P. S. SHAW, NOTARIO PÚBLICO - Walton House, 15 Ock Street - Abingdon, Oxfordshire - England OX14 5AN.



Aparece la mitad (ilegible) de un Sello.

Adjunto se encuentra un certificado que dice:

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D763793

Fecha: Julio 10, 2002.

166
644

Este documento lleva la firma/sello de N.P.S. Shaw

Quien ha actuado en calidad de Notario Público

Firmado por: J. Garbrah

(firma ilegible)

Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad.

Para Asuntos Extranjeros y de la Comunidad.

Hay un sello que dice: OFICINA DE ASUNTOS EXTRANJEROS Y DE LA
COMUNIDAD - LONDRES.

Adjunta se encuentra una certificación, en español, del Consulado General de Chile en
Londres, Gran Bretaña.

(firmado) (firma ilegible)

Patricio Damm Van Der Valk

Consul General



Esta Certificación aparece debidamente sellada, con timbre adherido del Servicio
Consular de Chile, por valor de US\$10.

Adjunto se halla un certificado que dice así:

ESTADO DE MASSACHUSETTS

William Francis Galvin

Secretario del Estado

C 270768

Boston, Junio 26, 2002

Por medio del presente certifico que en la fecha de este testimonio adjunto al presente,

CGP
645

Phyllis A. Tobey

cuyo nombre está firmado en el adjunto certificado de reconocimiento, prueba o testimonio, era en el momento de recibirlo, **NOTARIO PUBLICO** para dicho Estado, debidamente comisionado y constituido; que a sus actos y testimonios, como tal, se dan y deben darse plena fe y crédito judicial y extrajudicialmente; que como tal Notario Público, estaba por ley autorizado para recibir declaraciones, administrar juramentos y recibir reconocimientos o escrituras o traspasos de tierras, propiedades o bienes y demás instrumentos en todo el Estado que deban registrarse de conformidad con la ley.

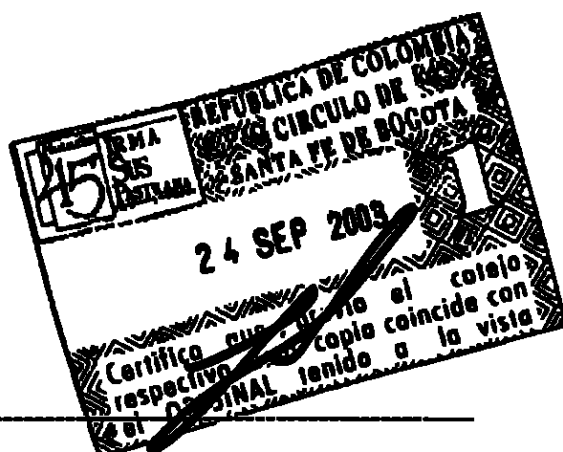
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto en el presente el **GRAN SELLO DEL ESTADO** en la fecha que se ha escrito arriba.

(firmado) William Francis Galvin

William Francis Galvin

Secretario del Estado

Hay un sello ilegible.



Adjunta se encuentra una certificación, en español, expedida por el Consulado de Chile, en Brighton, Massachusetts,

(firmado) Paul William Garber S.

PAUL WILLIAM GARBER SCHICK

Consul Honorario.

Fecha: Junio 27 del 2002.

Esta Certificación se encuentra debidamente sellada, y con timbre adherido del Servicio Consular de Chile, por valor de US\$10.

168
C46

Adjunta se halla una certificación que dice así:

RECONOCIMIENTO DE CESIONARIO:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Por: (firmado) (firma ilegible)

Andrew S. Marks

Asesor Jefe de Patentes

El día 20 de octubre del 2001, Andrew S. Marks compareció personalmente ante mí, Notario Público en el Estado de Massachusetts y para el mismo, y reconoció debidamente el Traspaso firmado a nombre del Cesionario.

(firmado) Phyllis A. Tobey

Notario Público

Hay un sello en tinta que dice: PHYLLIS A. TOBEY - Notario Público - Mi Comisión vence el 8 de mayo del 2003.

En original se encuentra la siguiente certificación:

Por medio del presente atestiguo que las anteriores firmas son copias fieles de las firmas originales. Dichas firmas fueron dadas libremente y como acto y signo libre de cada uno de los individuos.

(firmado) (ilegible) M. Clifford

Victoria M. Clifford

Notaria Pública

Mi Comisión vence el 6 de marzo del 2009.



TRADUCCION OFICIAL No. 014/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2198, ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

169
647

Hay un sello en relieve que dice: VICTORIA M. CLIFFORD - NOTARIA PUBLICA -
Massachusetts.

Hay un sello en relieve del Estado de Massachusetts.

Adjunta se halla una certificación (en original) que dice así:

ESTADO DE MASSACHUSETTS

William Francis Galvin

Secretario del Estado

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por la sra. Victoria M. Clifford

3. quien ha actuado en calidad de Notaria Pública

4. en el Estado de Massachusetts, cuya comisión vence el 3/6/2009

5. en Boston, Massachusetts

6. el 4/23/2003 3:06:37 PM

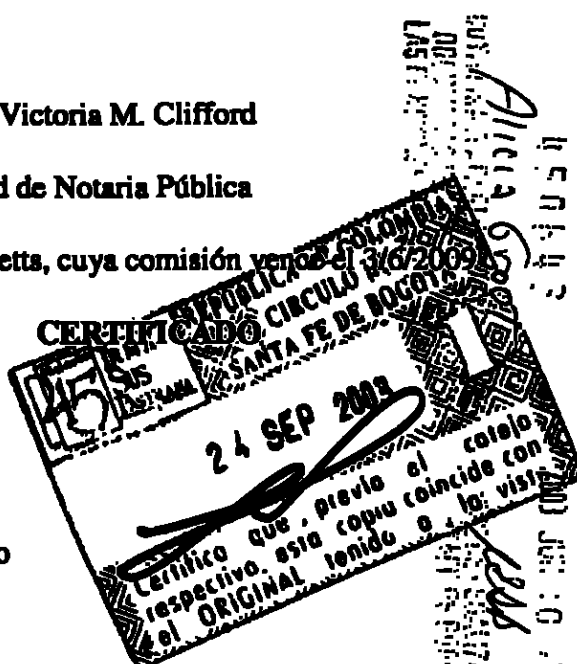
7. por el Secretario del Estado

8. 44639

9. firmado bajo el Gran Sello del Estado

10. Firma: William Francis Galvin

William Francis Galvin



014/2003
TRADUCCION OFICIAL NO. 014/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO. 2198, ABRIL 17, 1988
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

648

Secretario del Estado

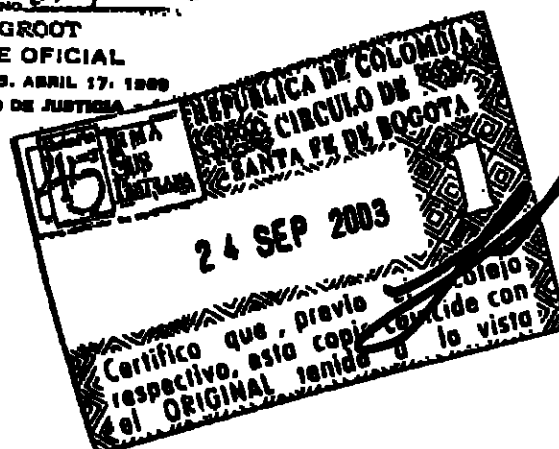
SELLO EN RELIEVE DEL ESTADO DE MASSACHUSETTS.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA del documento en referencia.

Bogotá, Junio 9 del 2003.

AG.

Alicia Groot
014/2003
TRADUCCION OFICIAL No. 014/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2195, ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



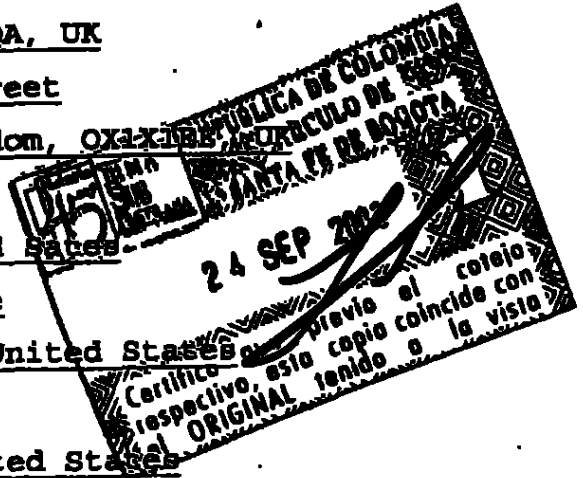
PCT
ASSIGNMENT

I/We,

- (1) Robert Davies,
- (2) David Bebbington,
- (3) Ronald Knegtel,
- (4) Marion Wannamaker,
- (5) Pan Li,
- (6) Cornelia Forster,
- (7) Albert Pierce,
- (8) David Kay,

residing, respectively, at

- (1) 65 Orient Avenue
Arlington, MA 02474, United States
- (2) 6 Linden Close, Newbury Berkshire
United Kingdom, R6141QA, UK
- (3) 3 Bath Court, Bath Street
Abingdom, United Kingdom, OX1 1JH
- (4) 375 Harvard Road
Stow, MA 01775, United States
- (5) 15 Mystic View Terrace
Arlington, MA 02474, United States
- (6) 8 Nancy Avenue
Pelham, NH 03076, United States



- 122
650
- (7) 123 Orchard Street, Apt. #36
Somerville, MA 02144, United States
- (8) 4 Church Path, Purton Wiltshire
United Kingdom, SN5 9DR

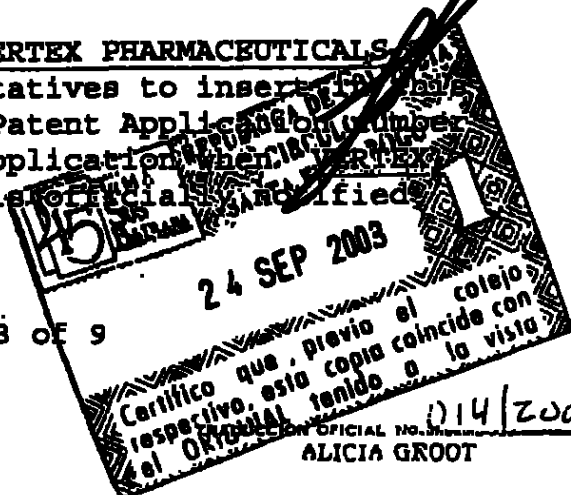
for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to, and do hereby assign, sell and transfer to VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, a corporation organized and existing under the laws of the COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS and having an office and a place of business at 130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139-4242, its successors and assigns: (1) the entire right, title and interest in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in my/our International Patent Application, filed under the Patent Cooperation Treaty in the United States Receiving Office (RO/US), entitled: "PYRAZOLE COMPOSITIONS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS" and designating Albania (AL), Algeria (DZ), Antigua & Barbuda (AG), Armenia (AM), Australia (AU), Austria (AT), Azerbaijan (AZ), Barbados (BB), Belarus (BY), Belgium (BE), Benin (BJ), Bosnia and Herzegovina (BA), Brazil (BR), Bulgaria (BG), Burkina Faso (BF), Belize (BZ), Cameroon (CM), Canada (CA), Central African Republic (CF), Chad (TD), China (CN), Colombia (CO), Congo (CG), Costa Rica (CR), Cote d'Ivoire (CI), Croatia (HR), Cuba (CU), Cyprus (CY), Czech Republic (CZ), Democratic People's Republic of Korea (KP), Denmark (DK), Dominica (DM), Estonia (EE), Finland (FI), France (FR),

173
651

Gabon (GA), Gambia (GM), Georgia (GE), Germany (DE),
Ghana (GH), Greece (GR), Grenada (GD), Guinea (GN),
Guinea Bissau (GW), Hungary (HU), Iceland (IS), India
(IN), Indonesia (ID), Ireland (IE), Israel (IL), Italy
(IT), Japan (JP), Kazakstan (KZ), Kenya (KE), Kyrgyzstan
(KG), Latvia (LV), Lesotho (LS), Liberia (LR),
Liechtenstein (LI), Lithuania (LT), Luxembourg (LU),
Madagascar (MG), former Yugoslav Republic of Maced nia
(MK), Malawi (MW), Mali (ML), Mauritania (MR), Mexico
(MX), Monaco (MC), Mongolia (MN), Morocco (MA),
Mozambique (MZ), Netherlands (NL), New Zealand (NZ),
Niger (NE), Norway (NO), Poland (PL), Portugal (PT),
Republic of Korea (KR), Republic of Moldova (MD), Romania
(RO), Russian Federation (RU), Saint Lucia (LC), Senegal
(SN), Sierra Leone (SL), Singapore (SG), Slovakia (SK),
Slovenia (SI), South Africa (ZA), Spain (ES), Sri Lanka
(LK), Sudan (SD), Swaziland (SZ), Sweden (SE),
Switzerland (CH), Tajikistan (TJ), Tanzania (TZ), Togo
(TG), Trinidad and Tobago (TT), Turkey (TR), Turkmenistan
(TM), Uganda (UG), Ukraine (UA), United Arab Emirates
(AE), United Kingdom (GB), United States of America (US),
Uzbekistan (UZ), Viet Nam (VN), Yugoslavia (YU), and
Zimbabwe (ZW), [subsequently identified as International
Patent Application _____, filed [_____]*,
including any renewals, revivals, reissues,
reexaminations, extensions, continuations and divisions

* I/We hereby authorize VERTEX PHARMACEUTICALS
INCORPORATED and its representatives to insert in said
instrument the International Patent Application number
and the filing date of said application. VERTEX
PHARMACEUTICALS INCORPORATED is officially notified
thereof.

Page 3 of 9



277
652

thereof, and any substitute applications therefor; (2) the full and complete right to file patent applications in the name of VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, its designee, or in my/our names at VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, or its designee's election, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world; (3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue on the aforesaid inventions, discoveries and applications in any country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof, and any patents of confirmation, registration and importation of the same; and (4) the entire right, title and interest in and to all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the following priority application(s):

<u>60/232,795</u> application no.	<u>United States</u> country	<u>September 15, 2000</u> filing date
<u>60/257,887</u> application no.	<u>United States</u> country	<u>December 21, 2000</u> filing date
<u>60/286,949</u> application no.	<u>United States</u> country	<u>April 27, 2000</u> filing date

and all rights of priority in any country of the world deriving from the above-identified International Patent Application.

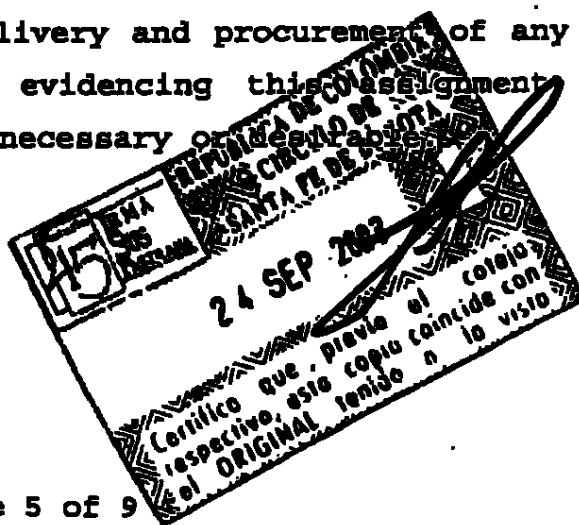
I/We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue Letters Patent in any country through the world to VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED as the assignee of the

178
653

entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me/us had this assignment, sale and transfer not been made.

I/We agree, at any time, upon the request of VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED to execute and to deliver to VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing in said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

I/We further agree, at any time, upon request of VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED to execute and to deliver to VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect any and all rights of VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment transfer and sale as may be necessary or desirable.



Page 5 of 9

TRADUCCION OFICIAL NO. 014/2003
ALICIA GROOT

196
654

ASSIGNORS:

Robert Davies (1)
Robert Davies

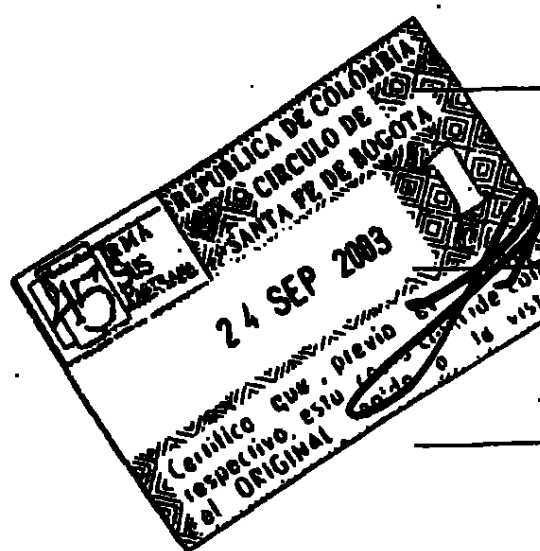
David Bebbington (2)
David Bebbington

Ronald Kriestel (3)
Ronald Kriestel

Marion Wannamaker (4)
Marion Wannamaker

Pan Li (5)
Pan Li

Cornelia Forster (6)
Cornelia Forster



Albert Pierce (7)
Albert Pierce

David Kay (8)
David Kay

179
655

On this September 14 day of September 14, 2001,
Robert Davies (1) personally appeared before me, a Notary
Public in and for the Commonwealth of Massachusetts,
and executed the foregoing Assignment and duly
acknowledged to me that such Assignment was executed for
the uses and purposes therein expressed.

Phyllis A. Tobey
Notary Public

PHYLLIS A. TOBEY
Notary Public

My Commission Expires May 8, 2003

On this 15th day of October, 2001,
David Bebbington (2) personally appeared before me, a
Notary Public in and for the town of Abington, England,
and executed the foregoing Assignment and duly
acknowledged to me that such Assignment was executed for
the uses and purposes therein expressed.

NIGEL P. S. SHAW
NOTARY PUBLIC,
Walton House, 15 Ock Street
Abingdon, Oxfordshire
England OX14 5AN

Nigel P. S. Shaw
Notary Public

My Commission Expires with 15th

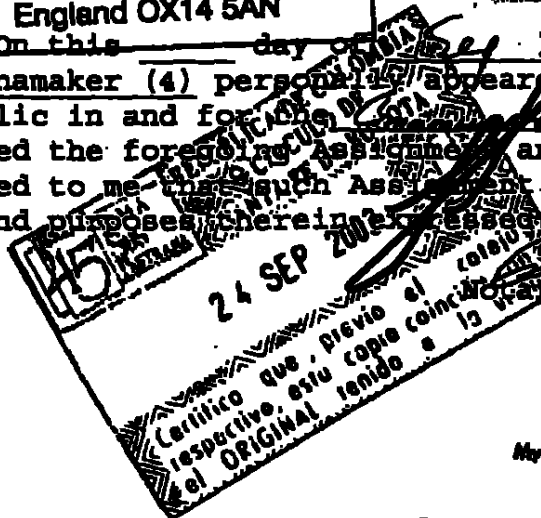
On this 15th day of October, 2001,
Ronald Knegtel (3) personally appeared before me, a
Notary Public in and for the town of Abington, England,
and executed the foregoing Assignment and duly
acknowledged to me that such Assignment was executed for
the uses and purposes therein expressed.

NIGEL P. S. SHAW
NOTARY PUBLIC,
Walton House, 15 Ock Street
Abingdon, Oxfordshire
England OX14 5AN

Nigel P. S. Shaw
Notary Public

My Commission Expires with 15th

On this 21st day of September, 2001,
Marion Wannamaker (4) personally appeared before me, a
Notary Public in and for the Commonwealth of Massachusetts,
and executed the foregoing Assignment and duly
acknowledged to me that such Assignment was executed for
the uses and purposes therein expressed.



Phyllis A. Tobey
Notary Public

PHYLLIS A. TOBEY
Notary Public

My Commission Expires May 8, 2003

014/12.003

A8
656

On this Sept. 19 day of Sept., 2001,
Pan Li (5) personally appeared before me, a Notary Public
in and for the Commonwealth of Massachusetts,
and executed the foregoing Assignment and duly
acknowledged to me that such Assignment was executed for
the uses and purposes therein expressed.

Phyllis A. Tobey
Notary Public

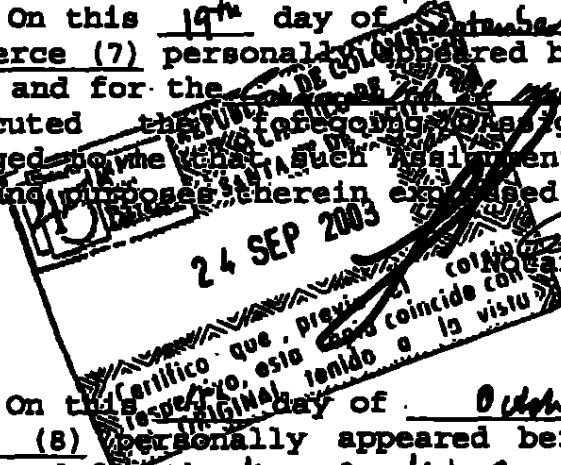
PHYLLIS A. TOBEY
Notary Public
My Commission Expires May 8, 2003

On this 19 day of Sept., 2001,
Cornelia Forster (6) personally appeared before me, a
Notary Public in and for the Commonwealth of Massachusetts,
and executed the foregoing Assignment and duly
acknowledged to me that such Assignment was executed for
the uses and purposes therein expressed.

Phyllis A. Tobey
Notary Public

PHYLLIS A. TOBEY
Notary Public
My Commission Expires May 8, 2003

On this 19th day of September, 2001,
Albert Pierce (7) personally appeared before me, a Notary
Public in and for the Commonwealth of Massachusetts,
and executed the foregoing Assignment and duly
acknowledged to me that such Assignment was executed for
the uses and purposes therein expressed.



Phyllis A. Tobey
Notary Public

PHYLLIS A. TOBEY
Notary Public
My Commission Expires May 8, 2003

On this 19th day of October, 2001,
David Kay (8) personally appeared before me, a Notary
Public in and for the State of New York,
and executed the foregoing Assignment and duly
acknowledged to me that such Assignment was executed for
the uses and purposes therein expressed.

Nigel P. S. Shaw
Notary Public

NIGEL P. S. SHAW
NOTARY PUBLIC,
Walton House, 15 Ock Street
Abingdon, Oxfordshire
England OX14 5AN

My Commission expires with life

Page 8 of 9

014/2003
TRADUCCION OFICIAL NO. 1000
ALICIA GROOT

179
657

ACKNOWLEDGEMENT OF ASSIGNEE:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

By:


Andrew S. Marks
Chief Patent Counsel

On this 20th day of October, 2001,
Andrew S. Marks personally appeared before me, a Notary
Public in and for the Commonwealth of Massachusetts, and
duly acknowledged the executed Assignment on behalf of
the Assignee.

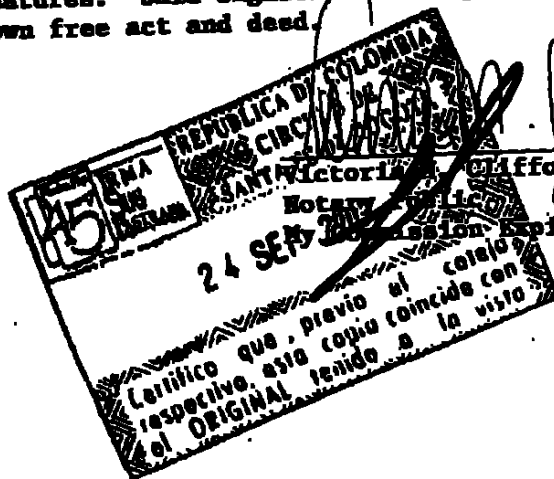

Notary Public

DEVILIS A. TONNE

Notary Public

My Commission Expires: May 8, 2003

I hereby attest that the above signatures are true copies of the
original signatures. Said signatures were given freely and of each
individuals own free act and deed.



287

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. D763793

Date 10 July, 2002

This document bears
the signature / seal of
N P S Shaw

Acting in the capacity of Notary Public

Signed by: J. Garbrah



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

[Handwritten signature]



TRADUCCION OFICIAL No. 014/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2105, ABRIL 17, 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

658

659



CONSULADO GENERAL DE CHILE EN
LONDRES, GRAN BRETAGNA

El Cónsul General de Chile *certifica* la
autenticidad de la firma de don *J. GALBANA*
Quin de Korojoff

Actuación No. *1813* Arancel Ant. No. *4-70*
Derechos, US\$ *12-00* Diferencia 10% *1-20*
Total percibido en US\$ *13-20*
Pagado en moneda del país *19-00*
LONDRES, *1* de *Julio* de *2002*



Patricio Dames Van der Valk
PATRICIO DAMES VAN DER VALK
CONSUL GENERAL

REPUBLICA DE COLOMBIA
CIRCULO DE
SANTA FE DE BOGOTA
24 SEP 2003

Certifico que, previo el cotejo
respectivo, esta copia coincide con
el ORIGINAL tenido a la vista



TRADUCCION OFICIAL No. *014/2003*
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2198. ABRIL 17. 1999

182
660

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

C 270768

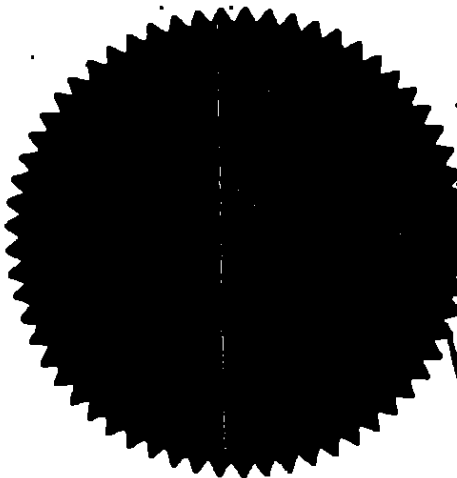
Boston, June 26, 2002

I hereby certify that at the date of attestation hereunto annexed,

Phyllis A. Tobey

whose name is signed to the attached certificate of acknowledgment, proof or affidavit, was at the time of taking the same, a NOTARY PUBLIC for the said Commonwealth duly commissioned and constituted; that to his/her acts and attestations, as such, full faith and credit are and ought to be given in and out of Court; that as such Notary Public, he/she was by law authorized to take depositions, to administer oaths and take acknowledgments or deeds or conveyances of lands, tenements or hereditaments and other instruments throughout the Commonwealth to be recorded according to law.

In testimony of which, I have hereunto affixed the
Great Seal of the Commonwealth
on the date above written.



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

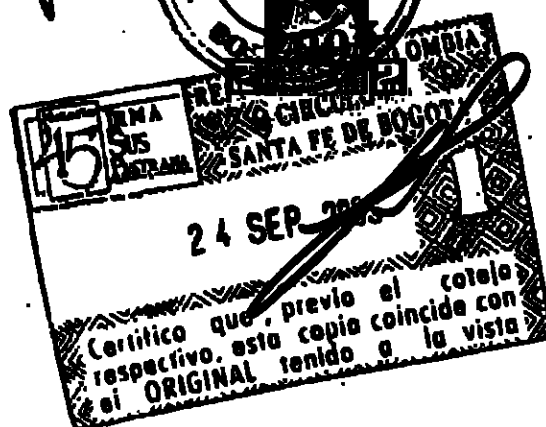
TRADUCCION OFICIAL NO. 014/2003
ALICIA GRCOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO. 8188, ABRIL 17, 1988
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

183
661

Consulado de Chile
One Bernardo O'Higgins Circle
Brighton, MA 02135-7840

Nº 530... Art. 4/10 Derechos US\$ 12.-
El infrascrito, Cónsul de Chile en Boston,
certifica la autenticidad de la firma del Sr.
William French Galvin, Secretario del
Estado de Massachusetts, EE.UU. BOSTON

William French Galvin
PAUL WILLIAM GARBER SCHICK
27 JUN 2002 Cónsul Honorario



TRADUCCION OFICIAL N.º 014/2003
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2100. ABRIL 17. 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Th Comm nwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de la Hane du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document...

2. has been signed by Ms. Victoria M. Clifford

3. acting in the capacity Notary Public

4. in the state of Massachusetts, whose commission expires on

3/6/2009

CERTIFIED

5. at Boston, Massachusetts

6. on 4/23/2003 3:06:37 PM

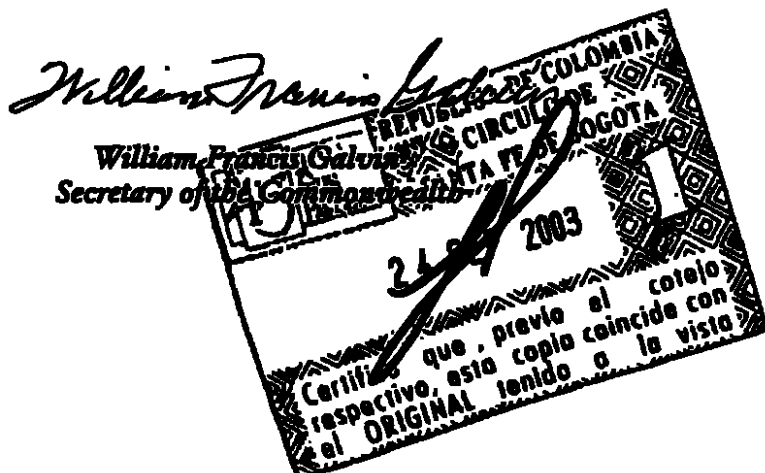
7. by the secretary of the Commonwealth

8. 44639

9. signed under the

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature



014/2003
REDUCCION OFICIAL NO. P.
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION NO. 2109. ABRIL 17. 1999
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

202063

2° EXAMEN DE FORMA SOLICITUD PCT, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° 03-21895

673

Concepto Técnico N° 597

Clasificación Internacional de Patentes:

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de Patente:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO: 202063

Bogotá D C, 17 de agosto de 2004

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ERNESTO CAVELIER FRANCO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	03-21895
	Solicitud internacional	PCT/US01/28940
	Fecha inicio fase nacional	2003-04-15
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1360
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

23 AGO. 2004

ALIX CARMENZA GÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.