



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

03-67377

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-67377

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "Pirido - Pirimidinas 6 - Sustituidos"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/495 A61K31/505
C07D 487/04 A61K31/519

71. SOLICITANTE

F. Hoffmann - La Roche AG

DOMICILIO

Basile, Suiza

74. APODERADO

Alicia Herrera Picante
Jose Antonio Herrera
T.P. 10.784
Cod. 90231

22. BOGOTÁ, D. C.,

6 Agosto 2003

PETITORIO



03 067377 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 03067377 00000000 Folios: 398
 Fecha (IMP): 2003-08-06 16:09:36
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124 Grenzacherstrasse,
 CH-4070 Basle, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681

TP 10.784

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CHEN, Jian, Jeffrey; DUNN, James, Patrick; GOLDSTEIN, David, Michael; STAHL, Christoph, Martin.

Dirección: 3323 Geneva Drive, Santa Clara, CA 95051; 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022;
 5283 Roxburghe Court, San Jose, CA 95138; 28 Lerchenstrasse, 79104 Freiburg.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/01106

Fecha: 04-02-2002

Publicación Internacional No. WO 02/064594 A2

Fecha: 22-08-2002

⑥

Título (54) "PIRIDO-PIRIMIDINAS 6-SUSTITUIDAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04 AGIK 31/519.

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

12-02-2001

30-11-2001

(31) Número de Solicitud

60/268,375

60/334,854

⑨

Comprobante de Pago No. 03-52,878

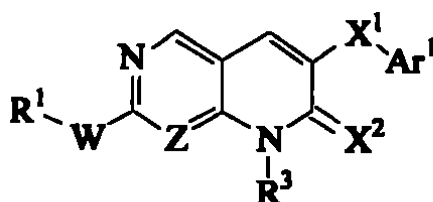
Fecha: Julio 29, 2003

10

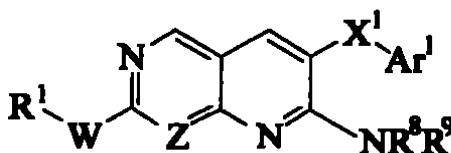
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arts Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue presentado originalmente en fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



Fórmula I



Fórmula II

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

21
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03067377 00000000 Folios: 398
Fecha (AMD): 2003-08-06 16:09:36
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 52,878
FECHA : JULIO 29 DE 2003

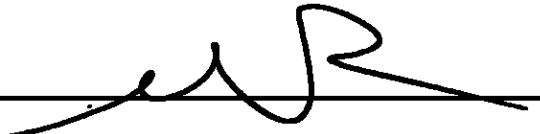
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13438910	29/07/2003	2,442,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

**JOSE ANTONIO LLOREDA****T.P. No. 10.784****Código 231**

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

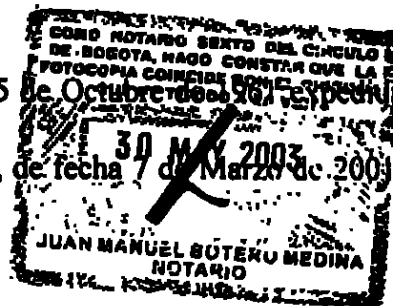
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 en Ginebra en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Puyana
ANGELA A. PUYANA
 Traductor e Intérprete Jurado
 Resol. No. 0177 del 97 MinJusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 2 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Reconocimiento No 509 Almaguilla

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

fu

421808

cuagol

OTVA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INICIALES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 APR 26 08:08

Jefe de Negociación
SANTIAGO DE BURGOS

30 MAY 2003

ANTONIO MEDINA

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

F.Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

of 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative and judicial proceedings; to draw up specifications and the corresponding propositions and appeals; to pay of emoluments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts; to comply with all legal requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit, for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceeding is to be passed over to the courts, we authorize them to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

WLD EXECUTE OTHER SIDE

ATC, Hope



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterzeichnet von Lic., im B. Beringer
3. in seiner Eigenschaft als ch. Gen.
4. sie ist versehen mit dem öffentlichen Stempel des Landes Gemeinde

5. in Basel am 7. März 1980
6. durch den Kantonskanzler des Kantons Basel-Stadt
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt
8. unter Nr. 2-72913
9. Siegel/Stempel :  10. Unterschrift : [Signature]



NOTARIO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Ciudad de Basilea (ss)
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 compareció
Dr. F. Czekay y Dr. W. Spoden a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
son Asistentes de Gerencia de F.Hoffmann-La

Roche AG la compañía nombrada
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Suiza
domiciliada en la ciudad de
Basilea, Condado de
Estado de Suiza, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, en fecha Jun. 15/89, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la Corporación declarada juramentada es
prueba suficiente de la veracidad de lo que sobre ella
versa son ciertos.



Not. Not. Nr. 50/2001

Folio 7 Arte final
Folio 8 Extracto Publicación
Folio 9 Tarjeta Autor
Folio 10 Tarjeta Temática

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland
State of (ss)
County of

On this day of March , 2001
Dr. F. Czekay and Dr. W. Spoden
to me known and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that they are the
Assistant Manager and Holder of F.Hoffmann-La

Roche AG, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland
and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basel, under date of
15th day of June 1989, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Handwritten signature

Expediente No		03067377	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	2	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Sobre de Manila sin Arte Final			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/01106

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/519 A61K31/4375 A61P29/00 A61P25/00 //(C07D471/04,239:00, 221:00), (C07D471/04, 221:00, 221:00) Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 279 565 A (WELLCOME FOUND) Agosto 24, 1988 (1988-08-24) reivindicaciones 1, 6 -----	1, 41
A	WO 96 15128 A (WARNER LAMBERT CO) Mayo 23, 1996 (1996-05-23) citado en la solicitud reivindicaciones 1, 46 -----	1, 31
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional Octubre 7 de 2002		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 14/10/2002
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Alfaro, Faus, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/01106

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 42 esta dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

43
b

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/01106

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	0279565	A	24-08-1988	AT	70977	T	15-01-1992
				AU	606128	B2	31-01-1991
				AU	1135788	A	11-08-1988
				CA	1302273	A1	02-06-1992
				DE	3867251	D1	13-02-1992
				EP	0279565	A1	24-08-1988
				ES	2039610	T3	01-10-1993
				GR	3003880	T3	16-03-1993
				JP	2527782	B2	28-08-1996
				JP	63216884	A	09-09-1988
				US	4818759	A	04-04-1989
				ZA	8800830	A	25-10-1989
WO	9615128	A	23-05-1996	US	5733913	A	31-03-1998
				AT	190978	T	15-04-2000
				AU	711426	B2	14-10-1999
				AU	4107896	A	06-06-1996
				BG	63162	B1	31-05-2001
				BG	101326	A	30-04-1998
				CN	1169726	A, B	07-01-1998
				CZ	9701390	A3	18-02-1998
				DE	69515898	D1	27-04-2000
				DE	69515898	T2	17-08-2000
				DK	790997	T3	21-08-2000
				EP	0790997	A2	27-08-1997
				ES	2146782	T3	16-08-2000
				FI	971953	A	12-05-1997
				GR	3033439	T3	29-09-2000
				HU	76853	A2	29-12-1997
				IL	115970	A	20-06-1999
				JP	10509452	T	14-09-1998
				MD	970187	A	28-02-1999
				NO	972198	A	13-05-1997
				NZ	296456	A	29-09-1999
				PL	320169	A1	15-09-1997
				PT	790997	T	30-06-2000
				SI	790997	T1	30-06-2000
				SK	60997	A3	06-05-1998
				US	5952342	A	14-09-1999
				WO	9615128	A2	23-05-1996
				ZA	9509675	A	29-05-1996
				CA	2199964	A1	23-05-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/EP 02/01106

11

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/519 A61K31/4375 A61P29/00
A61P25/00 //(C07D471/04,239:00,221:00),(C07D471/04,221:00,
221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 279 565 A (WELLCOME FOUND) 24 August 1988 (1988-08-24) claims 1,6	1,41
A	WO 96 15128 A (WARNER LAMBERT CO) 23 May 1996 (1996-05-23) cited in the application claims 1,46	1,31

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2002

Date of mailing of the international search report

14/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/01106

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 42 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01106

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0279565	A	24-08-1988	AT 70977 T	15-01-1992
			AU 606128 B2	31-01-1991
			AU 1135788 A	11-08-1988
			CA 1302273 A1	02-06-1992
			DE 3867251 D1	13-02-1992
			EP 0279565 A1	24-08-1988
			ES 2039610 T3	01-10-1993
			GR 3003880 T3	16-03-1993
			JP 2527782 B2	28-08-1996
			JP 63216884 A	09-09-1988
			US 4818759 A	04-04-1989
			ZA 8800830 A	25-10-1989
WO 9615128	A	23-05-1996	US 5733913 A	31-03-1998
			AT 190978 T	15-04-2000
			AU 711426 B2	14-10-1999
			AU 4107896 A	06-06-1996
			BG 63162 B1	31-05-2001
			BG 101326 A	30-04-1998
			CN 1169726 A ,B	07-01-1998
			CZ 9701390 A3	18-02-1998
			DE 69515898 D1	27-04-2000
			DE 69515898 T2	17-08-2000
			DK 790997 T3	21-08-2000
			EP 0790997 A2	27-08-1997
			ES 2146782 T3	16-08-2000
			FI 971953 A	12-05-1997
			GR 3033439 T3	29-09-2000
			HU 76853 A2	29-12-1997
			IL 115970 A	20-06-1999
			JP 10509452 T	14-09-1998
			MD 970187 A	28-02-1999
			NO 972198 A	13-05-1997
			NZ 296456 A	29-09-1999
			PL 320169 A1	15-09-1997
			PT 790997 T	30-06-2000
			SI 790997 T1	30-06-2000
			SK 60997 A3	06-05-1998
			US 5952342 A	14-09-1999
			WO 9615128 A2	23-05-1996
			ZA 9509675 A	29-05-1996
			CA 2199964 A1	23-05-1996

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Agosto 22 de 2002 (22.08.2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/064594 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 487/04, 471/04, 519/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/01106

(22) Fecha de Registro Internacional: Febrero 4 de 2002 (04.02.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/268,375 Febrero 12 de 2001 (12.02.2001)
60/334,654 Noviembre 30 de 2001 (30.11.2001)

US
US

Publicado:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de ese reporte

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124, Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: CHEN, Jian, Jeffrey; 3323 Geneva Drive, Santa Clara, CA 95051 (US). DUNN, James, Patrick; 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022 (US). GOLDSTEIN, David, Michael; 5283 Roxburghe Court, San Jose, CA 95138 (US). STAHL, Christoph, Martin; 28 Lerchenstrasse, 79104 Freiburg (DE).

(74) Agente: BRAUN, Axel; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(54) Título: "PIRIDO-PIRIMIDINAS 6-SUSTITUIDAS"

(57) Resumen: La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I y II: en donde R¹, R³, W, Z, X¹, X², Ar¹, R^a, y R^b son como se han definido aquí, los procesos e intermediarios para su preparación y su uso para el tratamiento de trastornos mediados por p38.

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

(19) World Intellectual Property Organization
 International Bureau



(43) International Publication Date
 22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
 WO 02/064594 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04, 471/04, 519/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/01106

(22) International Filing Date: 4 February 2002 (04.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
 60/268,375 12 February 2001 (12.02.2001) US
 60/334,654 30 November 2001 (30.11.2001) US

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
 124, Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: CHEN, Jian, Jeffrey; 5323 Geneva Drive,
 Santa Clara, CA 95051 (US). DUNN, James, Patrick; 270
 Portola Court, Los Altos, CA 94022 (US). GORDSTEIN,
 David, Michael; 5283 Roxburghe Court, San Jose, CA
 95138 (US). STAHL, Christoph, Martin; 28 Lerchen-
 strasse, 79104 Freiburg (DE).

(74) Agent: BRAUN, Axel; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070
 Basle (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
 AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
 CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
 GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
 LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
 MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
 SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
 ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
 KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
 Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
 European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
 GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
 NE, SN, TD, TG).

Published:
 — without international search report and to be republished
 upon receipt of that report

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

(54) Title: 6-SUBSTITUTED PYRIDO-PYRIMIDINES

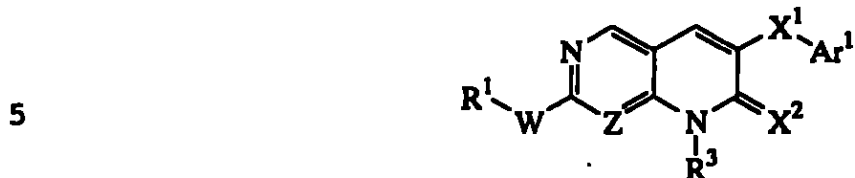
(57) Abstract: The present invention provides compounds of the Formula I and II: Formula II wherein R¹, R², W, Z, X¹, X², A¹, A²,
 R³ and R⁴ are as defined herein, processes and intermediates for their preparation and their use for the treatment of p38 mediated
 disorders.

WO 02/064594 A2

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
PRESENTADO ORIGINALMENTE EN FASE
INTERNACIONAL**

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I o II



Fórmula I



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en donde:

- 15 Z es N o CH;
 W es NR²;
 X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S,
 CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o al-
 quilo) ó C=O;
 X² es O o NR⁷;
20 Ar¹ es arilo o heteroarilo;
 R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxycarbonilo, ari-
 loxicarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquilocarboni-
 nilo o -R²¹-R²² donde R²¹ es alquilenos o -C(=O)- y R²² es
 alquilo o alcóxido;
25 R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquí-
 lo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquí-
 lalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquí-
 lo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterocí-

clilo, heterocicliclilalquilo, R^{12} -SO₂-heterocicloamino (donde R^{12} es haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroalquilo), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (donde Y^1 e Y^2 son independiente-
5 hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), (heterocicliclil)(cicloalquil)alquilo o (heterocicliclil)(heteroaril)-alquilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-
10 quilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileno-C(O)- R^{31} (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (donde Y^3 es -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ o S(O)₂NR³⁵;
15 R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroal-
20 quilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, -C(O)- R^{81} (donde R^{81} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- o di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R^8 y R^9
25 juntos forman =CR⁸²R⁸³ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

22
19

2. El compuesto de la reivindicación 1,
en donde:

Z es N o CH;

W es NR^2 o O;

5 X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S,
 CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o al-
quilo) o C=O;

X^2 es O o NR^7 ;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

10 R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralqui-
lo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo hete-
roalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, hete-
roalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalqui-
15 lo, $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (donde Y^1 y Y^2 son independientemente
ausente o un grupo alquilenos y R^{11} es hidrógeno, alquil,
haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino
dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (hete-
rociclil)(heteroaril)alquilo;

20 R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-
quilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cia-
noalquilo, alquilenos- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alqui-
lo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialqui-
lamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$
25 (donde Y^3 es $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$;
 R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y
 R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil,
heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R⁷ es hidrógeno o alquil ; y

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, -C(O)-R⁸¹ (donde R⁸¹ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcóxilo, ariloxilo, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R⁸ y R⁹ juntos forman =CR⁸²R⁸³ (donde R⁸² y R⁸³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde Z es N.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde W es NH.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde X¹ es O ó CH₂.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde X¹ es O.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R¹ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R¹ es cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo o heterocicli-

34
21

10.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 es heterociclilo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 es heteroalquilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^1 es hidroxialquilo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde Ar^1 es fenilo 2-sustituido, fenilo 4-sustituido o fenilo 2,4-disustituido.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde Ar^1 es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo o 2,4-difluorofenilo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula I, en donde X^2 es O y R^3 es metilo, propilo o ciclopropilo, preferiblemente metilo.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula I, en donde X^2 es NR^7 y R^3 es metilo, propilo o ciclopropilo, preferiblemente metilo.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula II, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es alquilo, alquilsulfonilo o $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino).

18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

19. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1

25
22

es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahidr -2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-propil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

20. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-ciclopropil-2-(tetrahidr -2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

21. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1 es 2,4-difluorofenilo y R^1 es 1,3-dimetil-3-hidroxi-butil, es decir, 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

22. El compuesto de la reivindicación 21 que es 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

23. El compuesto de la reivindicación 21 que es 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(R),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

24. El compuesto de la Reivindicación 1 de Fórmula I, en donde:

R^2 es acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloxyarbonilo o $-R^{21}-R^{22}$ donde R^{21} es alquilenos o $-C(=O)-$ y R^{22} es alquilo o alcóxilo.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R^1 es heteroalquilo o heterociclilo.

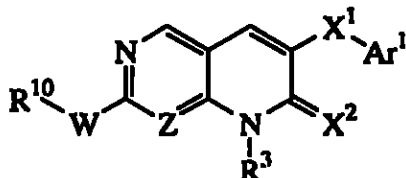
26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde, R^1 es heterociclilo.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde X^1 es O, X^2 es O y R^3 es metilo.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en donde R^2 es acilo.

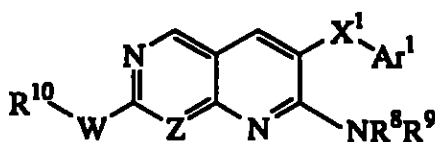
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24-28, en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo, R^1 es tetrahi-
5 dro-2H-piran-4-ilo y R^2 es acetilo

30. Un compuesto de Fórmula I' o II''



10

Fórmula I'



Fórmula II''

15 en donde:

Z es N o CH;

W es S, S(O), S(O)₂ o O;

X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S, o CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o al-
20 quilo) ó C=O;

; X^2 es O ó NR^7 ;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

R^{10} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o ci-
cloalquilalquilo, o $R^{10}W$ juntos forman un grupo saliente o
25 hidroxilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-
alquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cia-
noalquilo, alquilenó-C(O)- R^{31} (donde R^{31} es hidrógeno, alqui-

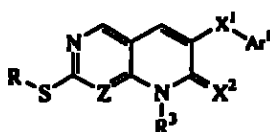
1, hidroxilo, alcoxil, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (donde Y^3 es $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$, o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R^8 y R^9 juntos forman $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

31. Una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, si se desea y uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

32. Un proceso para preparar un compuesto sulfuro de la fórmula:



25

en donde:

Z es N o CH ;

X^1 es O , NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S , CR^5R^6

(donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno alquilo)

$C=O$;

X^2 es O;

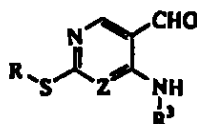
Ar^1 es arilo o heteroarilo;

5 R es alquilo o arilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, acilo, alquileno- $C(O)-R^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (donde Y^3 es $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ o $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido);

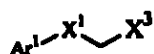
dicho método comprende los pasos de:

contactar un aldehído de fórmula:



20

; con un compuesto arilo de fórmula:



en donde

25 X^3 es $-C(=O)-OR'$ y R' es alquilo,

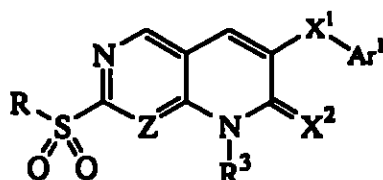
bajo condiciones suficientes para producir dicho compuesto sulfuro.

33. El proceso de la reivindicación 32, en donde Z,

X^1 , Ar^1 o R^3 es como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

34. El proceso de reivindicación 33, en donde R^3 es hidrógeno.

5 35. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 32-34 comprendiendo además la producción de un compuesto sulfonil de fórmula:



10

en donde

R , Z , R^3 , X^1 , X^2 y Ar^1 son como se especifica en las reivindicaciones 32-34, que comprende la exposición de dicho compuesto sulfuro en condiciones oxidantes para producir dicho compuesto sulfonil.

15

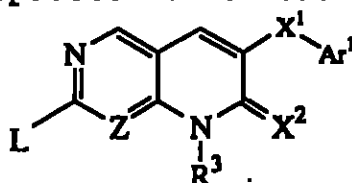
36. El proceso de la reivindicación 35, en donde dichas condiciones oxidantes comprenden MCPBA, Oxona®, peroato o especies de peróxido de renio.

37. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1-29

20

que comprende los pasos de:

contactar un compuesto de Fórmula IV:



25

donde Z , R^3 , X^1 , X^2 y Ar^1 son como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 1-29; y

L es un grupo saliente;

con una amina R^1R^2NH con R^1 y R^2 con el mismo significado que R^1 y R^2 en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 bajo condiciones de desplazamiento nucleofílico.

38. El proceso de la reivindicación 37, en donde L es un grupo $RS(O)_n$ - donde R es un grupo alquilo o fenilo y n es un número entero de 0 a 2.

39. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 siempre que se prepare por un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 37.

40. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 30 preparado por un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 32-36.

41. El uso de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o 39 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por p38 específicamente en donde dicho trastorno mediado por p38 es artritis, enfermedad de Crohns, síndrome de intestino irritable, síndrome de dolor respiratorio adulto o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o dicho trastorno mediado por p38 es la enfermedad de Alzheimer.

42. Un método para el tratamiento de trastornos mediados por p38 específicamente en donde dicho trastorno mediado por p38 es artritis, enfermedad de Crohns, síndrome de intestino irritable, síndrome de dolor respiratorio adulto o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o dicho trastorno mediado por p38 es la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como el

37
8

-239-

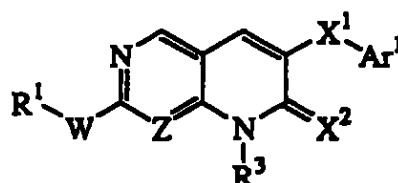
reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o
39.

43. La invención como se ha descrito hasta aquí.

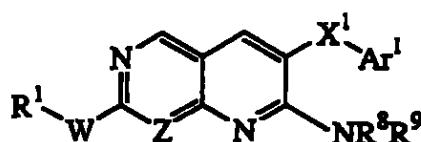
5

Claims

1. A compound of the formula I or II



Formula I



Formula II

- 10 or pharmaceutically acceptable salts thereof,
wherein:

Z is N or CH;

W is NR²;

- 15 X¹ is O, NR⁴ (where R⁴ is hydrogen or alkyl), S, or CR⁵R⁶ (where
R⁵ and R⁶ are independently hydrogen or alkyl) or C=O;

X² is O or NR⁷;

Ar¹ is aryl or heteroaryl;

- R² is hydrogen, alkyl, acyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl,
heteroalkylcarbonyl, heteroalkyloxy carbonyl or -R²¹-R²² where R²¹ is alkylene or
20 -C(=O)- and R²² is alkyl or alkoxy;

R¹ is hydrogen, alkyl, haloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl,
heteroaralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkylsubstituted cycloalkyl,
heterosubstituted cycloalkyl, heteroalkyl, cyanoalkyl, heterocyclyl, hetero-
cyclylalkyl, R¹²-SO₂-heterocycloamino (where R¹² is haloalkyl, aryl, aralkyl,

heteroaryl or heteroaralkyl), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (where Y^1 and Y^2 are independently either absent or an alkylene group and R^{11} is hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino), (heterocyclyl)(cycloalkyl)alkyl or (heterocyclyl)(heteroaryl)alkyl;

5 R^3 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, heteroalkyl, cyanoalkyl, alkylene- $C(O)-R^{31}$ (where R^{31} is hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino), amino, monoalkylamino, dialkylamino or $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (where Y^3 is $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ or $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} and R^{35} are independently hydrogen or
10 alkyl; and R^{33} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl or optionally substituted phenyl) or acyl;

R^7 is hydrogen or alkyl; and

R^8 and R^9 are independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $-C(O)-R^{81}$
15 (where R^{81} is alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl, alkoxy, aryloxy, amino, mono- or di-alkylamino, arylamino or aryl(alkyl)amino) or R^8 and R^9 together form $=CR^{82}R^{83}$ (where R^{82} and R^{83} are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl or optionally substituted phenyl).

20 or pharmaceutically acceptable salts thereof,

2. The compound of claim 1,

wherein:

Z is N or CH;

25 W is NR^2 or O;

X^1 is O, NR^4 (where R^4 is hydrogen or alkyl), S, or CR^5R^6 (where
 R^5 and R^6 are independently hydrogen or alkyl) or $C=O$;

X^2 is O or NR^7 ;

Ar¹ is aryl or heteroaryl;

30 R^2 is hydrogen or alkyl;

R^1 is hydrogen, alkyl, haloalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkylsubstituted cycloalkyl, heterosubstituted cycloalkyl, heteroalkyl, cyanoalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (where Y^1 and Y^2 are independently either absent or an alkylene group and R^{11} is hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino), (heterocyclyl)(cycloalkyl)alkyl or (heterocyclyl)(heteroaryl)alkyl;

R^3 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, heteroalkyl, cyanoalkyl, alkylene- $C(O)-R^{31}$ (where R^{31} is hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino), amino, monoalkylamino, dialkylamino or $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (where Y^3 is $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ or $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} and R^{35} are independently hydrogen or alkyl; and R^{33} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl or optionally substituted phenyl) or acyl;

R^7 is hydrogen or alkyl; and

R^8 and R^9 are independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $-C(O)-R^{81}$ (where R^{81} is alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl, alkoxy, aryloxy, amino, mono- and di-alkylamino, arylamino or aryl(alkyl)amino) or R^8 and R^9 together form $=CR^{82}R^{83}$ (where R^{82} and R^{83} are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl or optionally substituted phenyl).

3. The compound of claim 1 or 2, wherein Z is N.

4. The compound of any one of claims 1 to 3, wherein W is NH.

5. The compound of any one of claims 1-4, wherein Ar^1 is optionally substituted phenyl.

6. The compound of any one of claims 1-5, wherein X^1 is O or CH_2 .

7. The compound of any one of claims 1-6, wherein X^1 is O.

38
32

200

8. The compound of any one of claims 1-7 wherein R^1 is aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkylsubstituted cycloalkyl, heterosubstituted cycloalkyl, heteroalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl.

5 9. The compound of any one of claims 1-8, wherein R^1 is heteroalkylsubstituted cycloalkyl, heterosubstituted cycloalkyl, heteroalkyl or heterocyclyl.

10 10. The compound of any one of claims 1-9, wherein R^1 is heterocyclyl.

11. The compound of any one of claims 1-9, wherein R^1 is heteroalkyl.

15 12. The compound of any one of claims 1-11, wherein R^1 is hydroxyalkyl.

20 13. The compound of any one of claims 1-12, wherein Ar^1 is 2-substituted-phenyl, 4-substituted-phenyl or 2,4-disubstituted-phenyl.

14. The compound of any one of claims 1-13, wherein Ar^1 is 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 2-fluoro-4-methylphenyl or 2,4-difluorophenyl.

25 15. The compound of any one of claims 1-14 of Formula I, wherein X^2 is O and R^3 is methyl, propyl or cyclopropyl, preferably methyl.

30 16. The compound of any one of claims 1-14 of Formula I, wherein X^2 is NR^7 and R^3 is methyl, propyl or cyclopropyl, preferably methyl.

17. The compound of any one of claims 1-14 of Formula II, wherein R^8 is hydrogen and R^9 is alkyl, alkylsulfonyl or $-C(O)-R^{81}$ (where R^{81} is alkyl, alkoxy, aryloxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino).

5 18. The compound of claim 15, wherein Ar^1 is 2,4-difluoro-phenyl and R^1 is tetrahydro-2H-pyran-4-yl, i.e., 6-(2,4-difluorophenoxy)-8-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one.

10 19. The compound of claim 15, wherein Ar^1 is 2,4-difluoro-phenyl and R^1 is tetrahydro-2H-pyran-4-yl, i.e., 6-(2,4-difluorophenoxy)-8-propyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one.

15 20. The compound of claim 15, wherein Ar^1 is 2,4-difluoro-phenyl and R^1 is tetrahydro-2H-pyran-4-yl, i.e., 6-(2,4-difluorophenoxy)-8-cyclopropyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one.

20 21. The compound of claim 15, wherein Ar^1 is 2,4-difluorophenyl and R^1 is 1,3-dimethyl-3-hydroxy-butyl, i.e., 6-(2,4-Difluoro-phenoxy)-2-(3-hydroxy-1,3-dimethyl-butylamino)-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

22. The compound of claim 21 that is 6-(2,4-Difluoro-phenoxy)-2-(3-hydroxy-1(S),3-dimethyl-butylamino)-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

25 23. The compound of claim 21 that is 6-(2,4-Difluoro-phenoxy)-2-(3-hydroxy-1(R),3-dimethyl-butylamino)-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

24. The compound of Claim 1 of Formula I, wherein:

34 3

202

R^2 is acyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, heteroalkylcarbonyl, heteroalkyloxycarbonyl or $-R^{21}-R^{22}$ where R^{21} is alkylene or $-C(=O)-$ and R^{22} is alkyl or alkoxy.

5 25. The compound of claim 24, wherein R^1 is heteroalkyl or heterocyclyl.

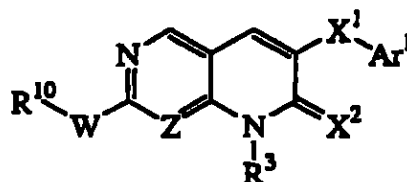
26. The compound of claim 25, wherein, R^1 is heterocyclyl.

10 27. The compound of any one of claims 24-26, wherein X^1 is O, X^2 is O and R^3 is methyl.

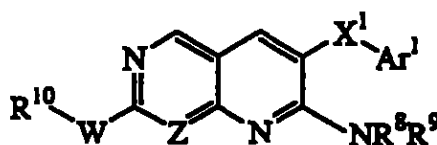
28. The compound of any one of claims 25-27, wherein R^2 is acyl.

15 29. The compound of any one of claims 24-28, wherein Ar^1 is 2,4-difluoro-phenyl, R^1 is tetrahydro-2H-pyran-4-yl and R^2 is acetyl

30. A compound of formula I' or II'



Formula I'



Formula II'

wherein:

Z is N or CH;

W is S, S(O), S(O)₂ or O;

25

38
35

X^1 is O, NR^4 (where R^4 is hydrogen or alkyl), S, or CR^5R^6 (where R^5 and R^6 are independently hydrogen or alkyl) or $C=O$;

X^2 is O or NR^7 ;

Ar^1 is aryl or heteroaryl;

5 R^{10} is alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl, or $R^{10}W$ together form a leaving group or hydroxy;

R^3 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, heteroalkyl, cyanoalkyl, alkylene- $C(O)-R^{31}$ (where R^{31} is hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino), amino, 10 monoalkylamino, dialkylamino or $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (where Y^3 is $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$, or $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} and R^{35} are independently hydrogen or alkyl; and R^{33} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl or optionally substituted phenyl) or acyl;

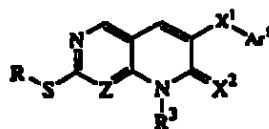
R^7 is hydrogen or alkyl; and

15 R^8 and R^9 are independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $-C(O)-R^{81}$ (where R^{81} is alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl, alkoxy, aryloxy, amino, mono- and di-alkylamino, arylamino or aryl(alkyl)amino) or R^8 and R^9 together form $=CR^{82}R^{83}$ (where R^{82} and R^{83} are independently hydrogen, 20 alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl or optionally substituted phenyl).

31. A composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient, if desired and one or more compounds of any one of claims 1-29 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

25

32. A process for preparing a sulfide compound of the formula:



wherein:

Z is N or CH;

X^1 is O, NR^4 (where R^4 is hydrogen or alkyl), S, CR^5R^6 (where R^5 and R^6 are independently hydrogen or alkyl) or $C=O$;

X^2 is O;

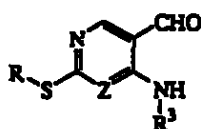
Ar^1 is aryl or heteroaryl;

R is alkyl or aryl;

R^3 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, haloalkyl, heteroalkyl, cyanoalkyl, acyl, alkylene- $C(O)-R^{31}$ (where R^{31} is hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino), amino, monoalkylamino, dialkylamino or $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (where Y^3 is $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ or $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} and R^{35} are independently hydrogen or alkyl; and R^{33} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroalkyl or optionally substituted phenyl);

said method comprising the steps of:

contacting an aldehyde of the formula:



with an aryl compound of the formula:



wherein

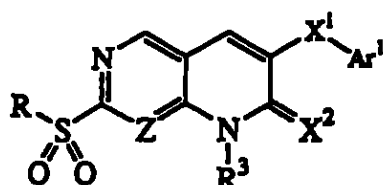
X^3 is $-C(=O)-OR'$ and R' is alkyl,

under conditions sufficient to produce said sulfide compound.

33. The process of claim 32, wherein Z, X^1 , Ar^1 or R^3 is as specified in any one of claims 1-29.

34. The process of claim 33, wherein R^3 is hydrogen.

35. The process of any one of claims 32-34 further comprising producing a sulfonyl compound of the formula:



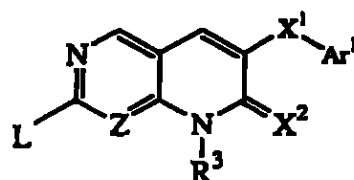
wherein

5 R, Z, R³, X¹, X² and Ar¹ are as specified in claims 32-34,
comprising exposing said sulfide compound to oxidizing conditions to produce
said sulfonyl compound.

36. The process of claim 35, wherein said oxidizing conditions
comprise MCPBA, Oxone[®], periodate or a rhenium peroxide species.

10 37. A process of preparing a compound of formula I of any one of
claims 1-29
comprising the steps of:

 contacting a compound of Formula IV:



15 where Z, R³, X¹, X² and Ar¹ are as specified in any one of claims
1-29; and

 L is a leaving group;

20 with an amine R¹R²NH with R¹ and R² having the same meaning as R¹ and R² in
any one of claims 1-29 under nucleophilic displacement conditions.

38. The process of claim 37, wherein L is a group RS(O)_n- where R is
an alkyl or phenyl group and n is an integer from 0 to 2.

41
38
|
/

39. A compound as claimed in any one of claims 1-29 whenever prepared by a process as claimed in claim 37.

5 40. A compound as claimed in claim 30 whenever prepared by a process as claimed in any one of claims 32-36.

10 41. A use of a compound as claimed in any one of claims 1-29 or 39 for the preparation of a medicament for treating p38 mediated disorders specifically wherein said p38 mediated disorder is arthritis, Crohns disease, irritable bowel syndrome, adult respiratory distress syndrome or chronic obstructive pulmonary disease, or said p38 mediated disorder is Alzheimer's disease.

15 42. A method for treating p38 mediated disorder specifically wherein said p38 mediated disorder is arthritis, Crohns disease, irritable bowel syndrome, adult respiratory distress syndrome or chronic obstructive pulmonary disease or wherein said p38 mediated disorder is Alzheimer's disease, comprising administering to a patient in need of such treatment, an effective amount of a
20 compound as claimed in any one of claims 1-29 or 39.

43. The invention as hereinbefore described.

42
39

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20889	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/01106	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04/02/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12/02/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/04		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 27/07/2002	Fecha de terminación de este reporte 18.02.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Ousset, J-B Teléfono No. +49 89 2399 8271

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/EP02/01106

43
40

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-196 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-43 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

44
41

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicación No.42.

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dicha reivindicación No. 42 se relaciona con el siguiente asunto/
materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-41, 43
	No:	Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-41, 43

Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-41, 43
-------------------------------	-----	---------------------------

45
42

No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

46
43

SECCIÓN III

1) La reivindicación 42 se relaciona con el tratamiento del cuerpo humano y/o animal. De acuerdo con la Regla 67(1)(iv) no se requiere un examen de tales reivindicaciones.

SECCIÓN V

1). La técnica anterior relevante es representada por:

D1: EP-A-0 279 565 (WELLCOME FOUND) Agosto 24 de 1988 (1988-08-24)

D2: WO 96 15128 A (WARNER LAMBERT CO) Mayo 23 de 1996 (1996-05-23) citado en la solicitud.

2). La materia reivindicada es novedosa con respecto a D1, puesto que en D1 una parte de la base es sustituida por un grupo amino en la posición 4. La novedad también es reconocida respecto a D2, puesto que el grupo Ar en D2 está directamente enlazado a la parte bicíclica de la base.

3). El documento D2 representa el estado de la técnica estructuralmente más cercano.

En vista de las diferencias estructurales entre el contenido del documento D2 y el contenido de la actual solicitud, el problema fundamental de la actual solicitud parece ser suministrar nuevos compuestos heterocíclicos usados para tratar desórdenes de la artritis.

Los datos proporcionados en la descripción muestran que el problema ha sido resuelto.

Ni el documento D2 ni el documento D1 revelan compuestos que tienen tales propiedades cualitativas, además el nivel inventivo puede ser reconocido para los compuestos probados y una generalización razonable de los mismos.

Sin embargo, en vista de las expresiones generales como "acil", "aril", "sustituido" y derivadas de estas, el nivel inventivo en el alcance del conjunto reivindicado no puede ser reconocido, puesto que es intrínsecamente imposible que cualquier sustituyente conduciría a los compuestos que conservan las características reivindicadas.

4). La reivindicación 42 se relaciona con el tratamiento del cuerpo humano y/o animal. De

acuerdo con la Regla 67(1)(iv) no se requiere un ~~examen~~ de tales reivindicaciones.

5). La reivindicación 43 se refiere de nuevo al contenido de la descripción y es por lo tanto confusa.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20889	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/01106	International filing date (day/month/year) 04/02/2002	Priority date (day/month/year) 12/02/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/04		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27/07/2002	Date of completion of this report 16.02.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Ousset, J-B Telephone No. +49 89 2399 8271 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/01106

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-196 as originally filed

Claims, No.:

1-43 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

49
46

6

So
47

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/01106

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 42.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 42 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-41,43
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims
	No: Claims 1-41,43
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-41,43

SA
48

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/01106

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

52
49

SECTION III

1). Claim 42 relate to the treatment of human and/or animal bodies. According to Rule 67(1)(iv) an examination is not required for such claims.

SECTION V

1). Relevant prior art is represented by:

D1: EP-A-0 279 565 (WELLCOME FOUND) 24 August 1988 (1988-08-24)

D2: WO 96 15128 A (WARNER LAMBERT CO) 23 May 1996 (1996-05-23) cited in the application

2). The claimed matter is novel vis-à-vis D1, since in D1 the core moiety is substituted by an amino group at the position 4. Novelty is also acknowledged vis-à-vis D2, since the Ar group in D2 is directly linked to the core bicyclic moiety.

3). D2 represents the structurally closest prior art.

in view of the structural difference between the content of D2 and the content of the current application, the problem underlying the current application appears to be the provision of further heterocyclic compounds used to treat arthritis disorders.

The data provided in the description show that the problem has been solved.

Neither D2 nor D1 discloses compounds having such qualitative properties, thus an inventive step can be acknowledged for the tested compounds and a reasonable generalisation thereof.

However, in view of the unlimited expressions like "acyl", "aryl", "substituted" and derivatives thereof, an inventive step on the whole claimed scope cannot be acknowledged, since it is inherently impossible that any substituents would lead to compounds retaining the claimed properties.

4). Claim 42 relates to the treatment of human and/or animal bodies. According to

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/01106

Rule 67(1)(iv) an examination is not required for such claims.

5). Claim 43 refers back to the content of the description and is therefore unclear.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

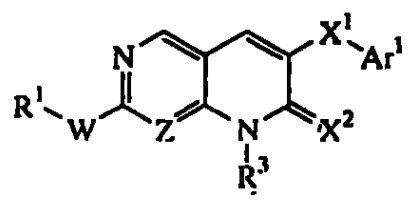
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

Pirido-Pirimidinas 6-sustituidas

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

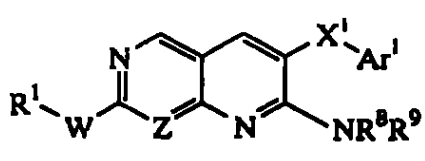
La presente invención proporciona compuestos de la
Fórmula I y II:

5



Fórmula I

10



Fórmula II

en donde R¹, R³, W, Z, X¹, X², Ar¹, R⁸ y R⁹ son como se han
definido aquí, los procesos e intermediarios para su prepa-
ración y su uso para el tratamiento de trastornos mediados
por p38.

:

Caso 20889Pirido-Pirimidinas 6-sustituidas

La presente invención se refiere a piridopirimidinas y derivados del mismo. En particular, la presente invención
5 proporciona 7-oxo-pirido[2,3-d]pirimidinas 2,6-disustituido, un proceso para su elaboración, las preparaciones farmacéuticas que comprende las mismas, y los métodos para usarlas.

Las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAP)
10 son una familia de serina/treonina quinasas dirigidas por prolina que activan sus sustratos por fosforilación dual. Las quinasas están activadas por una serie de señales que incluyen el estrés nutricional y osmótico, luz UV, factores de crecimiento, endotoxinas y citoquinas inflamatorias. Un
15 grupo de MAP quinasas es el grupo quinasa p38 que incluye varias isoformas (pej., p38 α , p39 β , p38 γ y p38 δ). Las quinasas p38 son responsables de la fosforilación y activación de los factores de transcripción tanto como a otras quinasas, y están activadas por estrés físico y químico, cit -
20 quinas pro-inflamatorias y lipopolisacárido bacteriano.

Más importantemente, se ha visto que los productos de la fosforilación de p38 median la producción de citoquinas inflamatorias, incluyendo TNF e IL-1, y la ciclooxigenasa-2. Cada una de estas citoquinas se ha visto implicada en
25 muchas enfermedades. Por ejemplo, el TNF- α es una citoquina producida principalmente por monocitos activados y macrófagos. Su producción desmesurada o excesiva se ha visto implicada como causante principal en la patogénesis de la

artritis reumatoide. Más recientemente, la inhibición de la producción de TNF se ha visto tener una gran aplicación en el tratamiento de inflamaciones, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y asma.

5 El TNF también se ha visto implicado en infecciones víricas, tales como VIH, virus de la gripe, y virus herpes incluyendo virus herpes simplex tipo-1 (VHS-1), virus herpes simplex tipo-2 (VHS-2), citomegalovirus (CMV), virus varicela-zoster (VZV), virus Epstein-Barr, herpes virus
10 humano 6 (HVH-6), herpes virus humano 7 (HVH-7), herpes virus humano 8 (HVH-8), pseudorabia y rinotraqueítis, entre otros.

De forma similar, la IL-1 está producida por monocitos activados y macrófagos, y es importante en muchas respuestas patofisiológicas incluyendo artritis reumatoide, fiebre
15 y reducción de la resorción ósea.

Adicionalmente, p38 se ha visto implicado en golpes, enfermedad de Alzheimer, osteoartritis, daño pulmonar, choque séptico, angiogenesis, dermatitis, psoriasis y dermatitis atópica (ver pe. J. Exp. Opin. Ther. Patents, (2000)
20 10(1)).

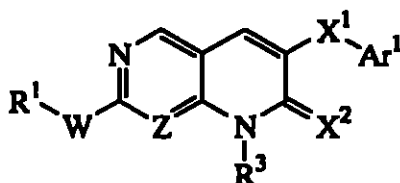
La inhibición de estas citoquinas por inhibición de la quinasa p38 ayuda a controlar, reducir y aliviar muchos de los estados de la enfermedad.

25 Ciertas 6-aril-pirido[2,3-d]pirimidin-7-onas, -7-iminas y -7-tionas se revelan como inhibidores de proteína tirosina quinasa mediadoras de la proliferación celular en WO 96/34867. Otras 6-aril-pirido[2,3-d]pirimidinas y nafti-

ridinas también se revelan como inhibidores de tirosina quinasa en WO 96/15128. Las 6-alkil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-onas se revelan como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina en WO 98/33798. Ciertas 4-amin-
5 piridopirimidinas se revelan como inhibidores de la dihidrofolato reductasa en PE 0 278 686A1.

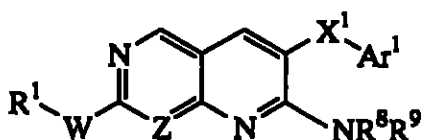
Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos representados por Fórmula I y II (resumen de la invención):

10



Fórmula I

15



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en donde:

20

Z es N o CH;

W es NR²;

X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S, o CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo) ó C=O;

25

X² es O o NR⁷;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, ari-
loxicarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloxicarbo-

nilo o $-R^{21}-R^{22}$ donde R^{21} es alquileo o $-C(=O)-$ y R^{22} es alquilo o alcoxilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $R^{12}-SO_2$ -heterocicloamino (donde R^{12} es haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (donde Y^1 e Y^2 son independientemente el uno del otro ausente o un grupo alquileo y R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileo- $C(O)-R^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (donde Y^3 es $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ o $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-

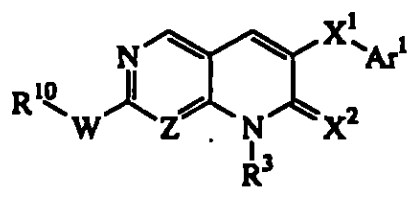
60
57

quilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- o di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R^8 y R^9 juntos forman $=CR^{82}R^{83}$ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o II y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipiente del mismo.

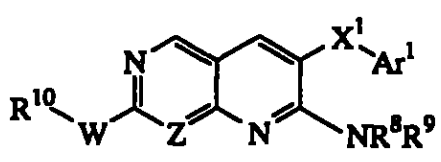
Los compuestos de Fórmula I y II y sus sales ya mencionadas son inhibidores de proteína quinasas, y presentan actividad efectiva contra p38 *in vivo*. También son sorprendentemente selectivos contra la quinasa p38 en comparación a las quinasas dependientes de ciclinas y tirosina quinasas. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades mediadas por las citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF e IL-1. De este modo, otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades mediadas por p38 o condiciones en que una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o II es administrado a un paciente que necesita tratamiento.

No obstante, otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar los compuestos descritos antes y los intermediarios de Fórmula I' y II" útiles de los mismos.



Fórmula I'

5



Fórmula II'

en donde:

10

Z es N o CH;

W es S, S(O), S(O)₂ o O;

X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S, o CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo) ó C=O;

15

X² es O ó NR⁷;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R¹⁰ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, o R¹⁰W juntos forman un grupo saliente o hidroxilo;

20

R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquilen-C(O)-R³¹ (donde R³¹ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o NR³²-Y³-R³³

25

(donde Y³ es -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂, o S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo; y R³³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R' es hidrógeno o alquilo; y

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, -C(O)-R⁸¹ (donde R⁸¹ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R⁸ y R⁹ juntos forman =CR⁸²R⁸³ (donde R⁸² y R⁸³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

A menos que se diga lo contrario, los siguientes términos usados en la especificación y las reivindicaciones poseen los significados dados a continuación:

"Acilo" significa un radical -C(O)R, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y fenilalquilo son como se definen aquí o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que están descritas en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencílc carbonilo, y similares.

"Acilamino" significa un radical -NR'C(O)R, donde R' es hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloal-

quilo, cicloalquilalquilo, fenilo fenilalquilo en donde
alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y fenilalquilo
son como se definen aquí o más específicamente aquéllos de
los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas
5 o que se describen en los ejemplos. Se entiende que est s
radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre
sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud
prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos
representativos incluyen, pero no se limitan a formilamino,
10 acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-
carbonilamino, benzoilamino, bencilcarbonilamino, y simila-
res.

"Alcoxilo" significa un radical -OR donde R es un al-
quilo como se definen aquí o más específicamente aquéllos
15 de los compuestos específicos listados en las tablas adjun-
tas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que
estos radicales pueden agruparse también en un grupo que
cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda soli-
citud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias pej.,
20 metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y similares.

"Alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalen-
te lineal saturado de uno a seis átomos de carbono o un
radical hidrocarburo monovalente ramificado saturado de
tres a seis átomos de carbono o más específicamente aqué-
25 llos de los compuestos específicos listados en las tablas
adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende
que estos radicales pueden agruparse también en un grup
que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda

solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, pejl., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, is-butilo, terc-butilo, pentilo, y similares.

5 "Alquilenos" significa un radical hidrocarburo divalente lineal saturado de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado saturado de tres a seis átomos de carbono o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos
10 radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, pejl., metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

15 "Alquiltios" significa un radical -SR donde R es un alquilo como se ha definido antes o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo
20 que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias pejl., metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

"Ariolos" significa un radical hidrocarburo monovalente aromático monocíclico o bicíclico o más específicamente
25 aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la

segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias que es opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno, dos o tres, sustituyentes preferiblemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalquilo, haloalcoxilo, Y-C(O)-R (donde Y está ausente o un grupo alquileo y R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino dialquilamino), heteroalquilo, heteroalquiloxilo, heteroalquilamino, halo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilamino, heteroalquilsulfonilamino, sulfonamido, metilendioxilo, etilenedioxilo, heterociclilo o heterociclilalquilo o más específicamente aquellos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Más específicamente el término arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, clorofenilo, metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y los derivados del mismo.

"Ariloxilo" significa un radical -OR donde R es un arilo como se definen aquí o más específicamente aquellos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda soli-

cidad prioritaria en ambas solicitudes prioritarias pej. fenoxilo.

“Ariloxicarbonilo” significa un radical $R-C(=O)-$ donde R es ariloxilo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, pej. fenoxicarbonilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a siete anillos de carbono o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias pej., ciclopropil, ciclobutilo, ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, y similares.

“Cicloalquilalquilo” significa un radical $-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquileno y R^b es un grupo cicloalquilo como se definen aquí o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, pej., ciclohexilmetilo, y similares.

"Cicloalquilo sustituido" significa un radical cicloalquilo como se define aquí con uno, dos o tres (preferiblemente un) anillo de átomos de hidrógeno independientemente sustituido por ciano o $-Y-C(O)R$ (donde Y está ausente o un grupo alquileo y R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, o fenilo opcionalmente sustituido) o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias.

"Dialquilamino" significa un radical $-NRR'$ donde R y R' independientemente representan un grupo alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo como se definen aquí o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a dimetilamino, metiletilamino, di(1-metiletil)amino, (metil)(hidroximetil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino, (ciclohexilmetil)(metil)amino, (ciclohexilmetil)(etil)amino, y similares.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo, o yodo, preferi-

blemente flúor y cloro.

"Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más átomos halo iguales o diferentes o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, pej., $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, y similares.

10 "Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se define aquí en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en $-\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{O})_n\text{R}^b\text{R}^c$ (donde n es 0 ó 1 si R^b y R^c son ambos independientemente alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y 0 si no) y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (donde n es un número entero de 0 a 2), con el entendimiento que el grupo de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en donde R^a es hidrógeno, acilo, alcóxicarbonilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente uno de otro hidrógeno, acilo, alcóxicarbonilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, hidroxialquilsulfonilo o alcóxialquilsulfonilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenil

59
66

opcionalmente sustituido, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-hidroxi-metiletilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroxi-metiletilo, 3-hidroxi-butil, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 2-amino-etilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo, y similares.

"Heteroalquilcarbonilo" significa el grupo $R_1-C(=O)-$, donde R_1 es un grupo heteroalquilo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos representativos incluyen acetiloximetilcarbonilo, aminometilcarbonilo, 4-acetilo-2,2-dimetilbutan-2-ol, 2-amino-4-metil-pentan-2-ol, y similares.

"Heteroalquilo" significa el grupo R_1-O- , donde R_1 es un grupo heteroalquilo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas

o que se describen en los ejemplos. Se entiende que est s
radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre
sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud
prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejempl s
5 representativos incluyen $(\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-)$, y similares

"Heteroalquiloxicarbonilo" significa el grupo $\text{R}_a-\text{C}(=\text{O})$,
donde R_a es un grupo heteroalquilo xilo o más específicamente
aquéllos de los compuestos específicos listados en las ta-
blas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se en-
10 tiende que estos radicales pueden agruparse también en un
grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la
segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes pri -
ritarias. Ejemplos representativos incluyen 1-acetilo xi-
metoxicarbonilo $(\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-)$ y similares

15 "Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicí-
clíco monovalente con un anillo de 5 a 12 átomos con al
menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres
heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, o S, siendo
los restantes átomos del anillo átomos de C, con el enten-
20 dimiento que el punto de unión del radical heteroarilo pue-
de estar en un anillo aromático o más específicamente aqué-
llos de los compuestos específicos listados en las tablas
adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende
que estos radicales pueden agruparse también en un grupo
25 que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda
solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias.
El anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido inde-
pendientemente con uno o más sustituyentes, preferiblemente

uno o dos sustituyentes, seleccionados de alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, halo, nitro o ciano o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Más específicamente el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridil, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolil, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolil, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolil o benzotienilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, y los derivados del mismo.

"Heteroaralquilo" significa un radical $-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo heteroarilo como se definen aquí o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, pej., piridin-3-ilmetilo, imidazoliletilo, piridiniletilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo, y similares.

"Cicloalquilo heteroalquilsustituido" significa un ra-

dical cicloalquilo como se define aquí en donde un , dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo han sido reemplazados con un grupo heteroalquilo con el entendimiento que el radical heteroalquilo está unido al radical cicloalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 1-hidroximetilciclopentilo, 2-hidroximetilciclohexilo, y similares.

"Cicloalquilo heterosustituido" significa un radical cicloalquilo como se define aquí en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo han sido reemplazados con un sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo, alcoxil , amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, oxo (C=O), imino, hidroximino (=NOH), $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^d$ (donde R' es hidrógeno o alquilo y R^d es alquilo, cicloalquil , hidroxialquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), X-Y-C(O)R (donde X es O o NR' , Y es alquileno o está ausente, R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, amin , monoalquilamino, dialquilamino, o fenilo opcionalmente sustituido, y R' es H o alquilo), o $-\text{S(O)}_n\text{R}$ (donde n es un número entero de 0 a 2) tal que cuando n es 0, R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo fenilo op-

cionalmente sustituido o tienilo, y cuando n es 1 o 2, R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, tienilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, o 4-hidrox ciclohexilo, 2-, 3-, o 4-aminociclohexilo, 2-, 3-, o 4-metanosulfonamido-ciclohexilo, y similares, preferiblemente 4-hidrox ciclohexilo, 2-aminociclohexilo o 4-metanosulfonamido-ciclohexilo.

"Cicloalquil-alquilo heterosustituido" significa un radical R^aR^b donde R^a es un radical cicloalquilo heterosustituido y R^b es un radical alquileno o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias.

"Heterocicloamino" significa un grupo cíclico monovalente saturado con un anillo de 4 a 8 átomos, en donde un átomo es N y el resto de átomos son C o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se en-

34
H

tiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos representativos incluyen piperidina y
5 pirrolidina.

"Heterociclilo" significa un radical cíclico n aromático saturado o insaturado con un anillo de 3 a 8 átomos en que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)_n (donde n es un número enter
10 de 0 a 2), siendo el resto de átomos del anillo C, donde uno o dos átomos de C pueden opcionalmente estar reemplazados por un grupo carbonilo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se
15 entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, o tres
20 sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, nitro, ciano, cianoalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilo, -(X)_n-C(O)R (donde X es O o NR', n es 0 o 1, R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo (cuando n es 0), alcoxilo,
25 amino, monoalquilamino, dialquilamino, o fenilo opcionalmente sustituido, y R' es H o alquilo), -alquilen-C(O)R^a (donde R^a es alquilo, o NR'R'' y R es hidrógeno, alquilo haloalquilo, y R' y R'' son independientemente hidrógeno o

35
72

alquilo), o $-S(O)_nR$ (donde n es un número entero de 0 a 2) tal que cuando n es 0, R es hidrógeno, alquil, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amin, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino o heteroalquilo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Más específicamente el término heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidropirani-
nilo, piperidino, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorf-
lino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1, 1-dióxido, 4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopirani-
linilo, N-metanosulfonil-piperidin-4-ilo, y los derivados del mismo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias.

"Heterociclilalquilo" significa un radical $-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquilenos y R^b es un grupo heterociclilo como se ha definido antes o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que est s

36
73

radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, pej., tetrahidropiran-2-ilmetilo, 2- o 3-piperidinilmetilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propilo y similares.

"(Heterociclil)(cicloalquil)alquilo" significa un radical alquilo en donde dos átomos de hidrógeno han sido reemplazados con a grupos heterociclilo y un grupo cicloalquilo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias.

"(Heterociclil)(heteroaril)alquilo" significa un radical alquilo en donde dos átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un grupo heterociclilo y un grupo heteroaril o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. "Heterociclilo spiro cicloalquilo" significa un radical spiro consistente en un anillo cicloalquilo y un anillo heterocíclico con cada anillo de 5 a 8 átomos y los dos anillos teniendo sólo un átomo de carbono en común, con el entendimiento que el grupo de unión del radical heterociclilo spiro cicloalquilo es por medi

del anillo cicloalquilo. El radical spiro se forma cuando dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono del radical cicloalquilo están reemplazados con un grupo heterociclilo como se definen aquí o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, u oxo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo, 1,3-diazaspiro[4,5]decan-8-ilo, 2,4-diona-1,3-diaza-spiro-[4,5]decan-8-ilo, 1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-9-ilo, (3-hidroximetil-3-metil)-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-9-ilo, y similares.

"Hidroxialquilo" significa un radical alquilo como se define aquí, sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, proporcionando que el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse

también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 5 2-hidroxiopropilo, 3-hidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxiopropilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 10 2,3-dihidroxiopropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo. De acuerdo, del uso que se le da aquí, el término "hidroxialquilo" se usa para definir un subgrupo de grupos heteroalquilo.

"Grupo saliente" posee el significado convencionalmente asociado a él en química sintética orgánica, es decir, 15 te asociado a él en química sintética orgánica, es decir, un átomo o un grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo e incluye halo (tal como cloro, bromo, y yodo), alcanosulfoniloxilo, arenosulfoniloxilo, alquilcarboniloxilo (pej., acetoxilo), arilcarboniloxilo, mesiloxilo, tosiloxilo, 20 lo, trifluorometanosulfoniloxilo, ariloxilo (pej., 2,4-dinitrofenoxilo), metoxilo, N,O-dimetilhidroxilamino, y similares, preferiblemente los grupos específicamente ejemplificados aquí.

"Monoalquilamino" significa un radical -NHR donde R es 25 un grupo alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo como se ha definido antes o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se en-

tiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias, pej., metilamino, (1-metiletil)amino, hidroximetilamino, ciclohexilamino, ciclohexilmetilamino, ciclohexiletilamino, y similares.

"Fenilo opcionalmente sustituido " significa un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, hidroxilo, alcóxilo, haloalquilo, haloalcóxil , heteroalquilo, halo, nitro, ciano, amino, metilendioxil , etilenedioxilo, y acilo o más específicamente aquéllos de los compuestos específicos listados en las tablas adjuntas o que se describen en los ejemplos. Se entiende que estos radicales pueden agruparse también en un grupo que cubre sólo tales radicales en la primera o la segunda solicitud prioritaria o en ambas solicitudes prioritarias.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en preparar una composición farmacéutica que es generalmente inofensiva, biológicamente no tóxica ni indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso farmacéutico veterinario tanto como humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la especificación y reivindicaciones incluye uno y más de uno de tales excipientes.

"Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que

posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón acidoico presente en el compuesto parental puede ser reemplazado por un ion metálico, pej., un ion alcalino metálico, un ion alcalino térreo, o un ion aluminio; o coordinado con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan intercambiabilmente aquí y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco parental activo de acuerdo a la Fórmula I o II in vivo cuando tal profármaco es administrado a un mamífero. Los profármacos de un compuesto de Fórmula I o II están preparados por modificación de uno o más grupo(s) funcionales presentes en el compuesto de Fórmula I o II de forma que la(s) modificacione(s) deben romperse in vivo para liberar el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de Fórmula I o II en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto de Fórmula I o II está unido a cualquier grupo que pueda liberarse in vivo para regenerar el grupo hidroxil libre, amino, o sulfhidrilo, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (pej., acetato, dialquilaminoacetatos, formatos, fosfatos, sulfatos, y derivados de benzoato) y carbamatos (pej., N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos hidroxilo funcionales, grupos ésteres (pej. etil ésteres, morfolinoetanol ésteres) de grupos carboxilo funcionales, derivados N-acilo (pej. N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos amino funcionales, oximas, acetales, quetales y enol ésteres de grupos cetona y aldehído funcionales en los compuestos de Fórmula I o II, y similares, Ver Bundegaard, H. "Design de Prodrugs" pl-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

"Grupo Protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se unen a un grupo reactivo en una molécula

enmascara, reduce o previene esa reactividad. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en T.W. Green y P.G. Futs, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison and Harrison et al., *Compendium de Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Grupos amino protectores representativos incluyen, grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencil, benciloxicarbonilo (CBZ), terc-butoxicarbonilo (Boc), trimetil sililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC), y similares. Grupos hidroxilo protectores representativos incluyen aquéllos donde el grupo hidroxilo es acilado o alquilado tanto por bencilo, y éteres de tritilo como por éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiranyl, éteres de trialkylsililo y éteres de alilo.

"Tratando" o "tratamiento" de una enfermedad incluye: (1) la prevención de la enfermedad, es decir, evitar el desarrollo de los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero no ha mostrado o sufrido síntomas de la enfermedad; (2) inhibiendo la enfermedad, es decir, parando o reduciendo el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

"Una cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando es administrado a un mamífero para el tratamiento de una enfermedad, es sufi-

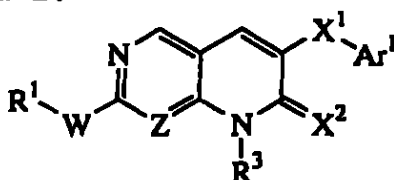
ciente para efectuar tal tratamient para esta enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

5 En el caso de los dibujos de las fórmulas estructurales en la presente descripción, "N" sólo se muestra con uno o dos enlaces en el resto de la estructura u "O" sólo se muestra con un enlace en el resto de la estructura, la persona entendida en el campo entenderá que en el caso de "N",
10 uno o dos átomos "H"- , y en el caso de "O", un átomo "H"- está presente en la fórmula pero no es mostrado por el programa de ordenador usado para dibujar las estructuras, pej. ISIS draw. Por tanto "-N" representa "-NH₂", "-N-" representa "-NH-" y "-O" representa "-OH".

15 Aunque la descripción más amplia de la invención se muestra en el resumen de la invención, los aspectos particulares se muestran a continuación.

Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:

20



Fórmula I

donde R¹, R³, W, Z, X¹ y Ar¹, son como se ha definido antes
25 en el resumen de la invención.

Preferiblemente W es NR², más preferiblemente NH.

Preferiblemente, Z es N.

Preferiblemente, X¹ es O ó CH₂, más preferiblemente O.

Preferiblemente, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido, opcionalmente furilo sustituido o tienilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido, particularmente 2-sustituido, 4-sustituido o 2,4-disustituido. Aún más preferiblemente, Ar^1 es monohal-fenilo sustituido o (pej. 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo o 4-fluorofenilo), monoalquilfenilo (pej. 2-metilfenil), dihalo-fenilo sustituido (pej. 2,4-difluorofenilo), dialquilfenilo (pej. 2,4-dimetilfenilo o 2,6-dimetilfenilo), 2,4-disustituidofenilo (pej. 4-fluoro-2-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo), o preferiblemente también monohalo- y monoalquil-fenilo sustituido.

Preferiblemente, R^1 es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo. Más preferiblemente R^1 es cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo o heterociclilo. Unos ejemplos particularmente preferidos de un heteroalquilo R^1 es hidroxialquil, pej., (1-hidroxi-2-metil)-prop-2-ilo, 1-hidroxi-pentan-2-ilo, (S)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propilo, (R)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propilo, (S)-2-hidroxi-1-metil-etilo, 1-hidroximetil-ciclopentan-1-ilo y 2-hidroxi-2-metil-propilo o 1,3-dimetil-3-hidroxi-butilo y más específicamente 3-hidroxi-1(R)-3-dimetilbutilo o 3-hidroxi-1(S)-3-dimetilbutilo o aquéllos radicales de los ejemplos específicos listados en las tablas adjuntas o ejemplos específicos. Ejemplos particularmente preferidos de heterociclilo R^1

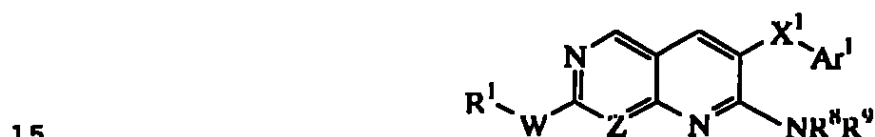
85
82

incluyen tetrahidr -2H-piran-4-ilo, 1-(metilsulf nil)-
piperidin-4-ilo y 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo
aquellos radicales de los ejemplos específicos listados en
las tablas adjuntas o ejemplos específicos. Ejemplos espe-
5 cíficos de R¹ incluyen 4-hidroxiciclohexilo, tetrahidro-2H-
piran-4-ilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, ciclopenti-
lo, (S)-(2-hidroxi-1,2-dimetil)propilo, 2,2-dietoxietil ,
2,2-dimetoxietilo, 3-hidroxipiridin-2-ilo, (S)-(1-
hidroximetil-2-metil)propilo, 4-(2-(N,N-dietilamino)etoxi)-
10 fenilo, bencilo, fenilo, butilo, dodecilo, 2-hidroxietilo,
3-metilbutilo, 2-metilpropilo, (2-hidroxi-1,1-dimetil)-
etilo, 2,3,-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, hexilo,
piridin-2-ilo, 2-morfolinoetilo, 2-(piperidin-1-il)etilo,
ciclohexilmetilo, 1-(hidroximetil)butilo, 4-fluorofenilo,
15 ciclopropilmetilo, 2-metoxietilo, 3-(N,N-dimetilamino)-
propilo, isopropilo, metilo, 2-morfolino-2-(piridin-4-
il)etilo, 3-furilmetilo, 1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-
ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1-fenilpro-
pilo, fenetilo, 4-(2-hidroxietil)fenilo, 3-(4-metilpipe-
20 razin-1-il)propilo, 4-hidroxibutilo, 3-morfolinopropilo, 3-
(2-pirrolidinon-1-il)propilo, 2-acetamidoetilo, 2-(piridin-
2-il)etilo, pentilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-
(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, etilo,
5-metilpiridin-2-ilo, propilo, metilo, ciclopropilo, (1-
25 hidroximetil-3-metiltio)propilo, (1-hidroximetil)ciclopen-
tilo, 1,1-dimetilpropilo, 3-etoxi-3-oxo-propilo, (1-
(piperidin-1-il)ciclohexil)metilo, 3-metoxipropilo, ciclo-
butilo, 1-(oxo-etoximetil)piperidin-4-ilo, 4-metoxiciclo-

hexilo, 2-ciclohexiletilo, (2-metiltiazol-5-il)metilo, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetilo, hidrógeno, 4-fenilbutilo, 2-(4-aminofenilo)etilo, piridin-3-ilo, tetrahydro-2H-tiopiran-4-il y (1-hidroximetil)butilo, o aquéllos radicales de los ejemplos específicos listados en las tablas adjuntas o ejemplos específicos.

Preferiblemente, R^1 es alquilo, arilo, cicloalquilo o heteroalquilo, más preferiblemente alquilo o cicloalquilo y aún más preferiblemente metilo o también propilo o ciclopropilo.

Otro aspecto de la invención proporciona compuestos de Fórmula II.



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- Z es N o CH;
- 20 W es NR^2 ;
- X¹ es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S, o CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo) o C=O;
- Ar¹ es arilo o heteroarilo;
- 25 R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalqui-

lo, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (donde Y^1 e Y^2 son independientemente ausente o un grupo alquileo y R^{11} es hidrógeno, alquil, haloalquilo, hidroxilo, alcóxido, amino, monoalquilamino o dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

5 R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81}

10 es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcóxido, ariloxido, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino).

donde R^1 , R^3 , W , Z , X^1 y Ar^1 , son como se han definido anteriormente.

15

Preferiblemente W es NR^2 , más preferiblemente NH .

Preferiblemente, Z es N .

Preferiblemente, X^1 es O o CH_2 , más preferiblemente O .

Preferiblemente, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido, opcionalmente furilo sustituido o tienilo opcionalmente

20 sustituido. Más preferiblemente, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido, particularmente 2-sustituido, 4-sustituido o 2,4-disustituido. Aún más preferiblemente, Ar^1 es monohalofenilo sustituido o (pej. 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo

25 4-fluorofenilo), monoalquilfenilo (pej. 2-metilfenilo), dihalofenilo sustituido (pej. 2,4-difluorofenilo), dialquilfenilo (pej. 2,4-dimetilfenilo o 2,6-dimetilfenilo), fenilo 2,4-disustituido (pej. 4-fluoro-2-metilfenilo, 2-

fluoro-4-metilfenilo) o preferiblemente también monohalo- y monoalquil-fenilo sustituido.

Preferiblemente, R¹ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, heterocicli-
 5 o heterociclilalquilo. Más preferiblemente R¹ es cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, o heterocicli-
 10 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, ciclopentilo, (S)-(2-hidroxi-1,2-dimetil)propilo, 2,2-dietoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 3-hidroxipiridin-2-ilo, (S)-(1-hidroximetil-2-metil)propilo, 4-(2-(N,N-dietilamino)etoxi)fenilo, benci-
 15 metilbutilo, 2-metilpropilo, (2-hidroxi-1,1-dimetil)etilo, 2,3,-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, hexilo, piridin-2-ilo, 2-morfolinoetilo, 2-(piperidin-1-il)etilo, ciclohexil-
 metilo, 1-(hidroximetil)butilo, 4-fluorofenilo, ciclopr-
 pilmetilo, 2-metoxietilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, is-
 20 propilo, metilo, 2-morfolino-2-(piridin-4-il)etilo, 3-furilmetilo, 1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1-fenilpropilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, fe-
 netilo, 4-(2-hidroxietyl)fenilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 4-hidroxibutilo, 3-morfolinopropilo, 3-(2-
 25 pirrolidinon-1-il)propilo, 2-acetamidoetilo, 2-(piridin-2-il)etilo, pentilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, etilo, 5-metilpiridin-2-ilo, propilo, metilo, ciclopropilo, (1-

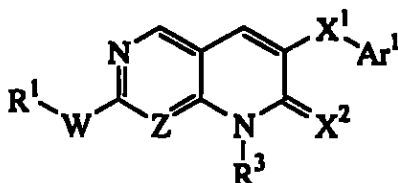
hidroximetil-3-metiltio)propilo, (1-hidroximetil)ciclopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 3-etoxi-3-oxo-propilo, (1-(piperidin-1-il)ciclohexil)metilo, 3-metoxipropilo, ciclo-
butilo, 1-(oxo-etoximetil)piperidin-4-ilo, 4-
5 metoxiciclohexilo, 2-ciclohexiletilo, (2-metiltiazol-5-il)metilo, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetilo, hidrógeno, 4-fenilbutilo, 2-(4-aminofenilo)etilo, piridin-3-ilo, tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo y (1-hidroximetil)butilo.

Preferiblemente R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo o $-C(O)-R^{81}$, donde R^{81} es monoalquilamino.
10 no.

Realizaciones más preferidas de la presente invención son las siguientes:

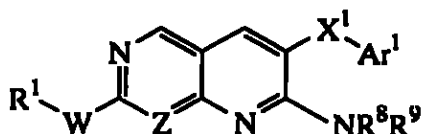
(i) Un compuesto de fórmula I o II

15



Fórmula I

20



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en donde:

25

Z es N o CH;

W es NR²;

X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S, CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alqui-

80
87

lo) o $C=O$;

X^2 es O o NR^7 ;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ari-
5 loxicarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloxicarb-
nilo o $-R^{21}-R^{22}$ donde R^{21} es alquilenos o $-C(=O)-$ y R^{22} es
alquilo o alcóxilo;

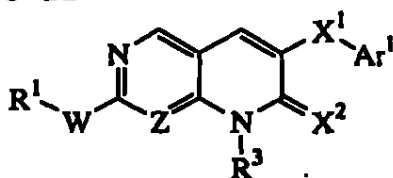
R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralqui-
lo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalqui-
10 lalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalqui-
lo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heteroci-
clilo, heterociclilalquilo, $R^{12}-SO_2$ -heterocicloamino (donde
 R^{12} es haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroa-
ralquilo), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (donde Y^1 y Y^2 son independiente-
15 mente ausente o un grupo alquilenos y R^{11} es hidrógeno, al-
quilo, haloalquilo, hidróxilo, alcóxilo, amino, monoalqui-
lamino o dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo
o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-
20 quilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cia-
noalquilo, alquilenos- $C(O)-R^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alqui-
lo, hidróxilo, alcóxilo, amino, monoalquilamino o dialqui-
lamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$
(donde Y^3 es $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ o $S(O)_2NR^{35}$;
25 R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y
 R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil ,
heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

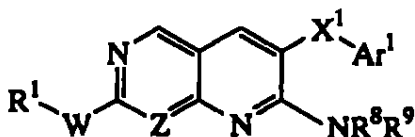
R^7 es hidrógeno o alquilo; and

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono-
 5 di-alquilamino, arilamino o aril(alquilo)amino) o R^8 y R^9 juntos forman $=CR^{82}R^{83}$ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido); o sales farmacéuticamente
 10 aceptable del mismo,

(ii) El compuesto como se especifica en (i) del fórmula I o II



Fórmula I



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde:

Z es N o CH;

W es NR^2 ;

25 X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S, o CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno;

X^2 es O;

Ar^1 es arilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, acilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquil, R^{12} -SO₂-heterocicloamino (donde R^{12} es haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroaril), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (donde Y^1 y Y^2 son independientemente ausente o un grupo alquileno y R^{11} es alcóxido), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

R^3 es alquilo, cicloalquilo, arilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, $-C(O)-R^{81}$ donde R^{81} es monoalquilamino; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

(iii) El compuesto como se especifica en (i) en donde:

Z es N o CH;

W es NR^2 ó O;

X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S, o CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo) o C=O;

X^2 es O ó NR^7 ;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, hete-

roalquilo, cianoalquilo, heter ciclilo, heterociclilalquilo, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (donde Y^1 e Y^2 son independientemente ausente o un grupo alquileno y R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcóxido, amino, monoalquilamino
5 dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileno- $C(O)-R^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcóxido, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$
10 (donde Y^3 es $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ o $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;
15

R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81}
20 es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcóxido, ariloxido, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R^8 y R^9 juntos forman $=CR^{82}R^{83}$ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).
25

(iv) El compuesto como se especifica en (ii) en donde Ar^1 no es arilo sino heteroarilo.

(v) El compuesto como se especifica en (iii) de Fórmu-

94
91

la I

en donde:

Z es N;

W es NR^2 ;

5 X^1 es O, S, o CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno;

X^2 es O;

Ar^1 es arilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

10 R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (donde Y^1 y Y^2 son independientemente ausente o un grupo alquileno y R^{11} es
15 alcóxilo, (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

R^3 es alquilo, cicloalquilo y arilo.

(vi) El compuesto como se especifica en cualquiera de (i) a (v) de Fórmula I o Fórmula II, preferiblemente
20 Fórmula I.

(vii) El compuesto como se especifica en cualquiera de (i) a (vi), en donde Z es N.

(viii) El compuesto como se especifica en cualquiera de (i) a (vii), en donde W es NH.

25 (ix) El compuesto como se especifica en cualquiera de (i) a (viii), en donde Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

(x) El compuesto como se especifica en cualquiera

de (i) a (ix), en donde X^1 es O ó CH_2 .

(xi) El compuesto como se especifica en cualquiera de (i) a (x), en donde X^1 es O.

(xii) El compuesto como se especifica en cualquiera
5 de (i) a (x) en donde R^1 es arilo, aralquilo, cicloalquil ,
cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituid ,
cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, heterociclilo
o heterociclilalquilo.

(xiii) El compuesto como se especifica en cualquiera
10 de (i) a (xii), en donde R^1 es cicloalquilo heteroalquilo-
sustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo o
heterociclilo.

(xiv) El compuesto se especifica en cualquiera de
(i) a (xiii), en donde R^1 es heterociclilo.

15 (xv) El compuesto se especifica en cualquiera de (i) a
(xiii), en donde R^1 es heteroalquilo.

(xvi) El compuesto se especifica en cualquiera de
(i) a (xv), en donde R^1 es hidroxialquilo.

(xvii) El compuesto se especifica en cualquiera de
20 (i) a (xvi), en donde Ar^1 es fenilo 2-sustituido, fenilo 4-
sustituido o fenilo 2,4-disustituido.

(xviii) El compuesto se especifica en cualquiera de
(i) a (xvii), en donde Ar^1 es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo,
2-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo o 2,4-difluorofenilo.

25 (xix) El compuesto se especifica en cualquiera de
(i) a (xviii) en donde X^2 es O.

(xx) El compuesto se especifica en cualquiera de
(i) a (xviii) en donde X^2 es NR^7 .

96
93

(xxi) El compuesto se especifica en cualquiera de (i) a (xx) en donde R^3 es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, amino, dimetilamino, metil-isobutilamino, propilamino, fenilo halógeno sustituido, pe. fluorfenilo, preferiblemente metilo, propilo o ciclopropilo, más preferiblemente metilo.

(xxii) El compuesto se especifica en cualquiera de (i) a (xxi) de Fórmula II, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es alquilo, alquilsulfonilo o $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, alcóxilo, arilóxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), preferiblemente R^9 es hidrógeno, alquilsulfonilo, $-C(O)-R^{81}$ es monoalquilamino.

(xxiii) El compuesto como se especifica en (xxi), en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahydro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

(xxiv) El compuesto como se especifica en (xxi), en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahydro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-propil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

(xxv) El compuesto como se especifica en (xxi), en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahydro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-ciclopropil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

(xxvi) El compuesto como se especifica en (xxi), en

97
94

donde Ar^1 es 2,4-difluorofenil y R^1 es 1,3-dimetil-3-hidroxi-butilo, es decir, 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

5 (xxvii) El compuesto como se especifica en (xxvi) que es 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

(xxviii) El compuesto como se especifica en (xxvi) que es 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(R),3-dimetil-10 butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

(xxix) El compuesto como se especifica en (i) o (ii) de Fórmula I, en donde:
 R^2 es acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloxy-carbonilo o $-R^{21}-R^{22}$ donde R^{21} 15 es alquilenos o $-C(=O)-$ y R^{22} es alquilo o alcóxilo.

(xxx) El compuesto como se especifica en (xxix), en donde R^1 es heteroalquilo o heterociclilo.

(xxxi) El compuesto como se especifica en (xxx), en donde, R^1 es heterociclilo.

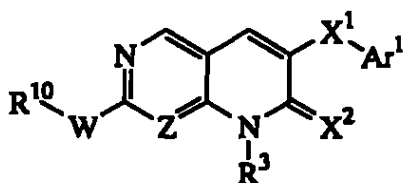
20 (xxxii) El compuesto como se especifica en cualquiera de (xxix) a (xxxi), en donde X^1 es O, X^2 es O y R^3 es metilo.

(xxxiii) El compuesto como se especifica en cualquiera de (xxx) a (xxxii), en donde R^2 es acilo.

25 (xxxiv) El compuesto como se especifica en cualquiera de (xxix) a (xxxiii), en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo, R^1 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo y R^2 es acetilo.

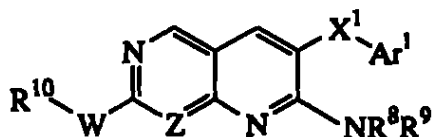
(xxxv) Un compuesto de Fórmula I' o II''

98
95



Fórmula I'

5



Fórmula II'

en donde:

10

Z es N o CH;

W es S, S(O), S(O)₂ o O;

X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S, CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo) o C=O;

15

X² es O o NR⁷;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R¹⁰ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, o R¹⁰W juntos forman un grupo saliente hidroxilo

20

R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileno-C(O)-R³¹ (donde R³¹ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o NR³²-Y³-R³³

25

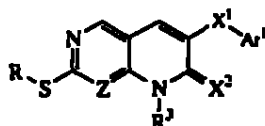
(donde Y³ es -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂, o S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo; y R³³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R^7 es hidrógeno alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquilo)amino) o R^8 y R^9 juntos forman $=CR^{82}R^{83}$ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

(xxxvi) Una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, si se desea y uno o más compuestos como se especifica en (i) a (xxxiv) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

(xxxvi) Un proceso para preparar un compuesto sulfuro de fórmula:



en donde:

Z es N o CH;

X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S, CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo) o C=O;

X^2 es O;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

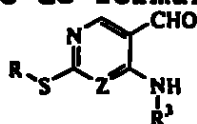
R es alquilo o arilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-

quilo, arilo, aralquilo, haloalquil , heteroalquil , cianoalquilo, acilo, alquileno-C(O)-R³¹ (donde R³¹ es hidrógeno , alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o
 5 NR³²-Y³-R³³ (donde Y³ es -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂, S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo; y R³³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido);

10 dicho método comprende los pasos de:

contactando un aldehído de fórmula:



con un compuesto arilo de fórmula:



en donde

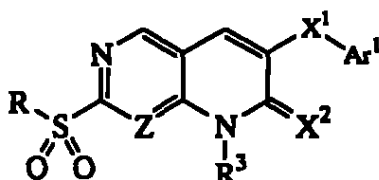
X³ es -C(=O)-OR' y R' es alquilo,

bajo condiciones suficientes para producir dicho compuesto sulfuro.

20 (xxxviii) El proceso como se especifica en (xxxvii), en donde Z, X¹, Ar¹ o R³ es como se especifica en cualquiera de (i) a (xxxiv).

(xxxix) El proceso como se especifica en (xxxviii), en donde R³ es hidrógeno.

25 (xxxx) El proceso como se especifica en cualquiera de (xxxvii) a (xxxix) además de comprender la producción de un compuesto sulfonilo de la fórmula:



en donde

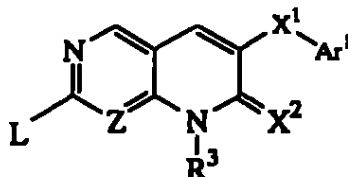
5 R, Z, R³, X¹, X² y Ar¹ are como se especifica en cualquiera de (xxxvii) a (xxxix), que comprende la exposición de dicho compuesto sulfuro en condiciones oxidantes para producir dicho compuesto sulfo-

10 (xxxxi) El proceso como se especifica en (xxxx), en donde dichas condiciones oxidantes comprenden MCPBA, Oxona®, peryodato o una especie de peróxido de renio.

 (xxxxii) Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I como se especifica en cualquiera de (i) a (xxxiv)

15 que comprende los pasos de:

 contactar un compuesto de Fórmula IV:



20 donde Z, R³, X¹, X² y Ar¹ son como se especifica en cualquiera de (i) a (xxxiv); y

 L es un grupo saliente;

 con una amina R¹R²NH con R¹ y R² teniendo el mismo significado que R¹ y R² en cualquiera de (i) a (xxxiv) bajo condiciones de desplazamiento nucleofílico.

25

 (xxxxiii) El proceso de (xxxii), en donde L es un grupo RS(O)_n- donde R es un grupo alquilo o fenilo y n es un número entero de 0 a 2.

(xxxxiv) Un compuesto como se especifica en cualquiera de (i) a (xxxiv) siempre que se prepare por un proceso como se especifica en (xxxxii).

(xxxxv) Un compuesto como se especifica en (xxxv) siempre que se prepare por un proceso como se especifica en cualquiera de (xxxvii) a (xxxx).

(xxxxvi) El uso de un compuesto como se especifica en cualquiera de (i) a (xxxiv) o (xxxxiv) para la preparación de un medicamento para tratar trastornos mediados específicamente por p38 en donde dicho trastorno mediado por p38 es artritis, enfermedad de Crohns, síndrome de intestino irritable, síndrome de dolor respiratorio adulto o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o dicho trastorno mediado por p38 es la enfermedad de Alzheimer.

(xxxxvii) Un método para tratar un trastorno mediado específicamente por p38 en donde dicho trastorno mediado por p38 es artritis, Enfermedad de Crohns, síndrome de intestino irritable, síndrome de dolor respiratorio adulto o enfermedad pulmonar obstructiva crónica o en donde dicho trastorno mediado por p38 es Enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se especifica en cualquiera de (i) a (xxxiv) o (xxxxiv).

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas insolubles tanto como en formas solubles, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solubles, incluyendo las formas hidratadas, son equivalentes a las formas insolubles y están dentro del alcance de la presente

invención. Además de los compuestos descritos antes, los compuestos de la presente invención incluyen todas las formas tautoméricas. Además, la presente invención también incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de aquéllos compuestos desde las formas con profármaco de los compuestos y todos los estereoisómeros ya sea en una forma quiral pura o una mezcla racémica u otra forma de mezcla.

Los compuestos de Fórmula I y II son capaces de además de formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Todas estas formas están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I y II incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, hidriodico, fosforoso, y similares, tanto como las sales derivadas de los ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales por tanto incluyen sulfato, piosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, me-

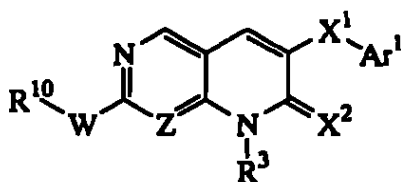
104
101

tanosulfonato, y similares. También están contempladas las sales de amino ácidos tales como arginato y similares y gluconato, galacturonato (ver, por ejemplo, Berge S. M., et al., "Pharmaceutical Salts," *J. de Pharmaceutical Science*, 5 1977, 66, 1-19).

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos pueden prepararse contactando la base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la forma convencional. La base libre puede ser regenerada por 10 contactar la sal con una base y aislar la base libre de la forma convencional. Las formas de base libres difieren de sus respectivas formas de sal en algunas propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero por otro lado las sales son equivalentes a sus respectivas bases 15 libres por motivos de la presente invención.

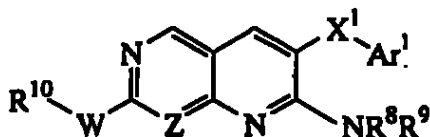
Otro aspecto de la invención proporciona intermediarios de Fórmula I' y II", útiles en la preparación de compuestos de Fórmula I y II.

20



Fórmula I'

25



Fórmula II"

en donde:

105
102

Z es N o CH;

W es S, S(O), S(O)₂ o O;

X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S, o
5 CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o al-
quilo) o C=O;

X² es O o NR⁷;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R¹⁰ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o ci-
cloalquilalquilo, o R¹⁰W juntos forman un grupo saliente o
10 hidroxilo;

R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-
quilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cia-
noalquilo, alquilen-C(O)-R³¹ (donde R³¹ es hidrógeno, alqui-
lo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialqui-
15 lamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o NR³²-Y³-R³³
(donde Y³ es -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂, o S(O)₂NR³⁵;
R³², R³⁴ y R³⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo; y
R³³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

20 R⁷ es hidrógeno o alquilo; y

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo, ari-
lo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroal-
quilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, -C(O)-R⁸¹ (donde R⁸¹
es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-
25 quilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- y
di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R⁸ y R⁹
juntos forman =CR⁸²R⁸³ (donde R⁸² y R⁸³ son independientemente
hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fe-

106
103

nilo opcionalmente sustituido).

Los compuestos de Fórmula I" y II" donde W es O puede prepararse hidrolizando precursores de sulfonas tales como If, 2e, IIIg mostrados en los siguientes Esquemas 1-4 en ácido acético acuoso en reflujo o hidróxido acuoso para proporcionar un compuesto hidroxilo (es decir, compuestos I' y II", en donde $R^{10}W$ es hidroxilo). El compuesto hidroxilo resultante puede ser alquilado con $R^{10}-L$ donde L es un grupo saliente para proporcionar compuestos de Fórmula I' y II", donde W es O y R^{10} es como se ha descrito. Alternativamente, el grupo sulfona en el precursor de sulfona puede estar directamente desplazado con un alcohol $R^{10}-OH$ como se describe en WO 96/33798 para proporcionar compuestos de Fórmula I y II donde W es O y R^{10} es como se ha descrito.

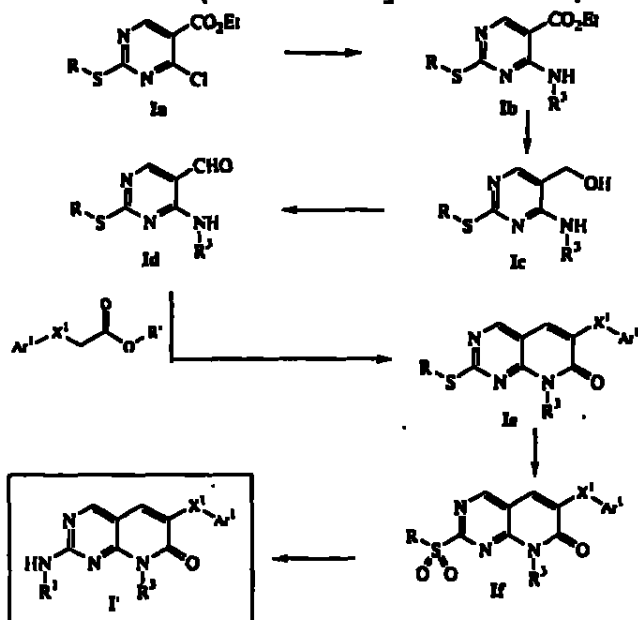
Los compuestos de Fórmula I' y II" donde $R^{10}W$ forma un grupo saliente tal como halo, puede prepararse tratando el compuesto precursor donde $R^{10}W$ es hidroxilo con un agente halogenante tal como oxicloruro fosforoso u oxibromuro fosforoso. Compuestos de Fórmula I' y II" donde $R^{10}W$ forma un grupo saliente tal como acetoxilo, tosilo, etc., puede prepararse tratando el compuesto precursor donde $R^{10}W$ es hidroxilo con un agente acilante o sulfonilante respectivamente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una gran variedad de métodos. En un aspecto de la presente invención, un método para preparar compuestos de Fórmula I donde Z es N se muestra en el Esquema 1 a continuación. Debe apreciarse que aunque a menudo el esquema indica estructuras exactas, los métodos de la presente in-

vención se aplican ampliamente a l s compuestos análogos de
Fórmula I o II, considerando apropiadamente a la protección
y desprotección de los grupos funcionales reactivos por los
métodos estándar en el campo de la química orgánica. P r
5 ejemplo, para prevenir reacciones laterales no deseadas de
grupos hidroxilo, algunas veces es necesario convertirlos a
éteres o ésteres durante las reacciones químicas en otr s
lugares de la molécula. El grupo hidroxilo protector se
elimina entonces para proporcionar el grupo hidroxilo li-
10 bre. De forma similar, grupos amino y grupos ácido carboxi-
lico pueden derivarse para protegerlos contra reaccion s
laterales no deseadas. Los grupos protectores típicos, y
los métodos para unirlos y romperlos, están totalmente des-
critos en las referencias incorporadas anteriormente por
15 T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic
Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, New York, 1999, y
Harrison and Harrison et al., *Compendium de Synthetic Orga-
nic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996).

20

25



Esquema 1

El tratamiento de un compuesto de Fórmula Ia con una amina primaria (R^3-NH_2) proporciona un compuesto de Fórmula Ib. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en un
5 solvente que es inerte bajo las condiciones de reacción, preferiblemente un hidrocarburo halogenado alifático, especialmente diclorometano, y un hidrocarburo aromático opcionalmente halogenado, o un éter cíclico o de cadena abierta tal como tetrahidrofurano, una formamida o un alcohol infe-
10 rior. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a alrededor de $-20\text{ }^{\circ}C$ a alrededor de $120\text{ }^{\circ}C$.

La reducción de un compuesto de Fórmula Ib proporciona un alcohol de Fórmula Ic. Esta reducción se lleva a cabo típicamente usando un hidruro de aluminio litio en una for-
15 ma bien conocida por aquellos entendidos en el campo (pej., en un solvente que es inerte bajo las condiciones de la reducción, preferiblemente un éter cíclico o de cadena abierta, especialmente tetrahidrofurano, a alrededor de $-20\text{ }^{\circ}C$ a alrededor de $70\text{ }^{\circ}C$, preferiblemente a alrededor de $0\text{ }^{\circ}C$ a alrededor de temperatura ambiente).

La oxidación de un alcohol de Fórmula Ic proporciona un carboxaldehído de Fórmula Id. La oxidación se lleva a cabo típicamente con dióxido de manganeso, aunque pueden emplearse otros muchos métodos (ver, por ejemplo, ADVANCED
25 ORGANIC CHEMISTRY, 4ª ed., Marzo, John Wiley & Sons, New York (1992)). Según el agente oxidante empleado, la reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente que es inerte bajo las condiciones específicas de oxidación, pre-

feriblemente un hidrocarburo halogenado alifático, especialmente diclorometano, o un hidrocarburo aromático opcionalmente halogenado. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a alrededor de 0 °C a alrededor de 60 °C.

5 La reacción de un carboxaldehído de Fórmula Id con un éster, $Ar^1-X^1C_2-CO_2R'$ (donde R' es un grupo alquilo, y Ar^1 y X^1 son aquéllos definidos anteriormente) en presencia de una base proporciona un compuesto de Fórmula Ie. Cualquier base no-nucleofílica puede usarse incluyendo carbonatos, tales
10 como carbonato potásico, carbonato de litio, y carbonato sódico; bicarbonatos, tales como bicarbonato potásico, bicarbonato de litio, y bicarbonato sódico; aminas, tal s como aminas secundarias y terciarias; y aminas unidas a resina tales como 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H pirimido[1,2-
15 a]pirimidina. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente que es relativamente polar pero inerte bajo las condiciones de reacción, preferiblemente una amida tal como dimetil formamida, pirrolidinona N-sustituida, especialmente 1-metil-2-pirrolidinona, y a una temperatura de alrede-
20 dor de 25 C a alrededor de 150 °C.

La oxidación de Ie con un agente oxidante, pej. un perácido tal como ácido 3-cloroperbenzoico (es decir, MCPBA) u Oxona[®], proporciona una sulfona (If) que puede convertirse en una variedad de compuestos diana. Típicamente la oxida-
25 ción de Ie se lleva a cabo en un solvente que es inerte bajo las condiciones de la oxidación. por ejemplo, cuando MCPBA se usa como el agente oxidante, el solvente es preferiblemente un hidrocarburo alifático halogenado, especial-

mente cloroformo. Cuando Oxona® se usa como el agente oxidante, el solvente es preferiblemente metanol, etanol acuoso o tetrahidrofurano acuoso. La temperatura de reacción depende del solvente usado. Para un solvente orgánico, la temperatura de reacción es generalmente a alrededor de -20 °C a alrededor de 50 °C, preferiblemente alrededor de 0 °C a alrededor de temperatura ambiente. Cuando se usa agua como solvente, la temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0 °C a alrededor de 50 °C, preferiblemente de alrededor de 0 °C a alrededor de temperatura ambiente. Alternativamente, la oxidación puede llevarse a cabo bajo condiciones catalíticas con reactivos basados en renio/peróxido, ver ("Oxidation of Sulfoxides by Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methyltrioxorhenium(VII)", Lahti, David W.; Espenson, James H, Inorg. Chem. (2000) 39(10) p,2164-2167; "Rhenium oxo complexes in catalytic oxidations, Catal. Today (2000) 55(4), p317-363 y "A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides", Coperet, Cristophe; Adolfsson, Hans; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, J. Org. Chem. (1998) 63(5), p1740-1741).

La reacción del compuesto I^f con una amina (R¹-NH₂) proporciona los compuestos de Fórmula I' (es decir, compuestos I, en donde W es NH). La alquilación adicional de I' proporciona compuestos de Fórmula I, donde W es NR², donde R² es alquilo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de solvente. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas de alrededor de 0 °C a

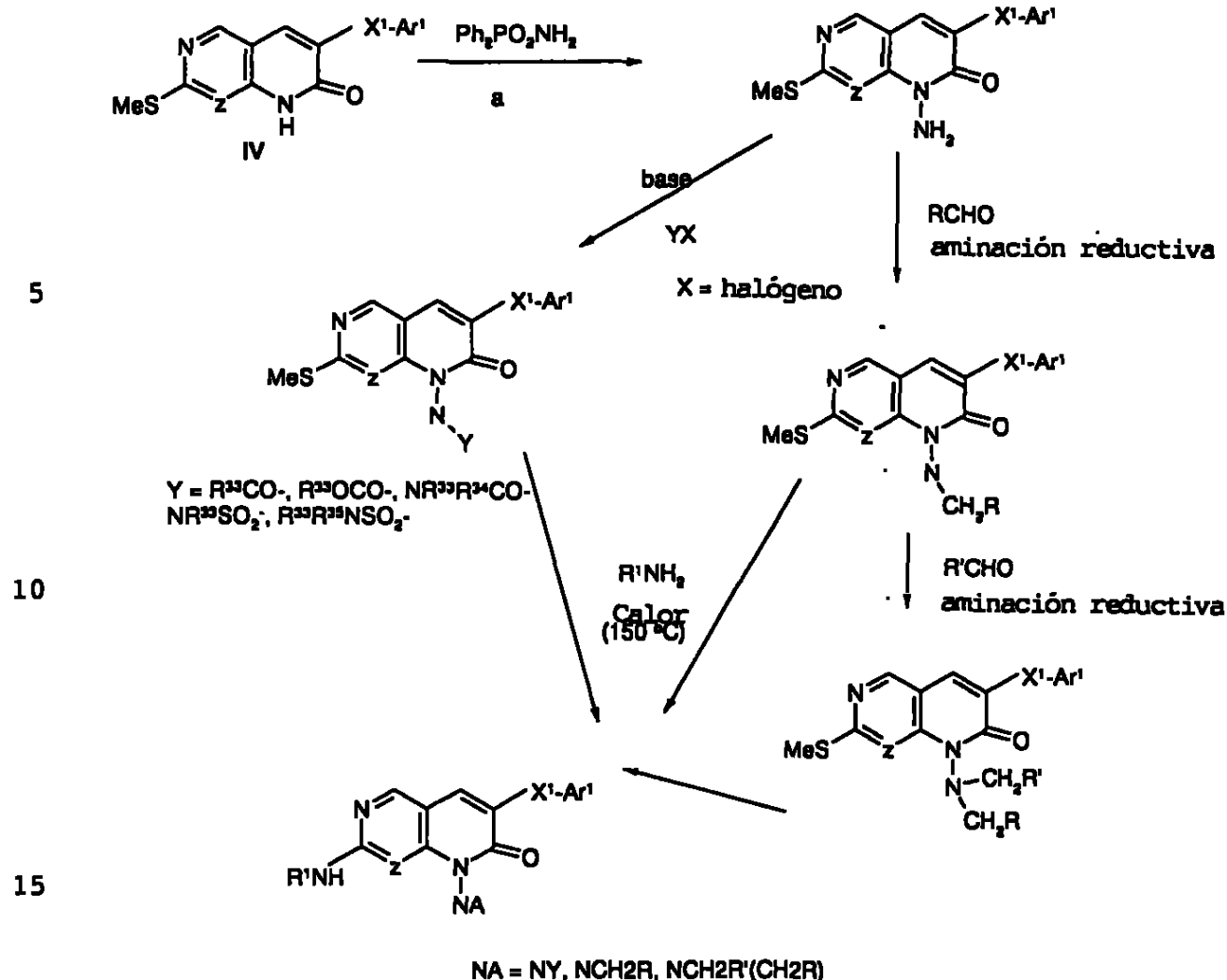
alrededor de 200 °C, más preferiblemente alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 150 °C. Alternativamente, en algunos casos antes de usar la sulfona If, el sulfuro Ie o el correspondiente sulfóxido puede reaccionar directamente con la amina (R^1-NH_2) para proporcionar los compuestos de Fórmula I'.

Concordantemente, la presente invención proporciona un método para la preparación de compuestos de Fórmula I, mediante el tratamiento de un compuesto de Fórmula general Ie, If o el correspondiente sulfóxido con una amina (R^1-NH_2) y opcionalmente reaccionando el producto resultante con R^2-L , donde R^2 es alquilo y L es un grupo saliente.

Compuestos de Fórmula I donde R^3 es amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2 de la correspondiente 2-alquiltio-8-amino-[2,3-d]piridopirimidin-7(8H)-ona (IV, Z=N) o 7-alquiltio-1-amino-1,6-naftiridin-2-ona (IV, Z=CH) mostrada en el Esquema 2 por aminación con O-difenilfosfinilhidroxilamina.

442
104

-58-



a. El reactivo de aminación (O-difenilfosfinilhidroxilamina) se preparó de acuerdo al procedimiento de la bibliografía (Colvin, E.W.; Kirby, G.W.; Wilson, A.C. Tetrahedron Lett. 1982,23,3835) Para su uso ver: Klotzner, W.; Stadlwieser, J; Raneburger, J. Org. Synth. 1986,64,96-103

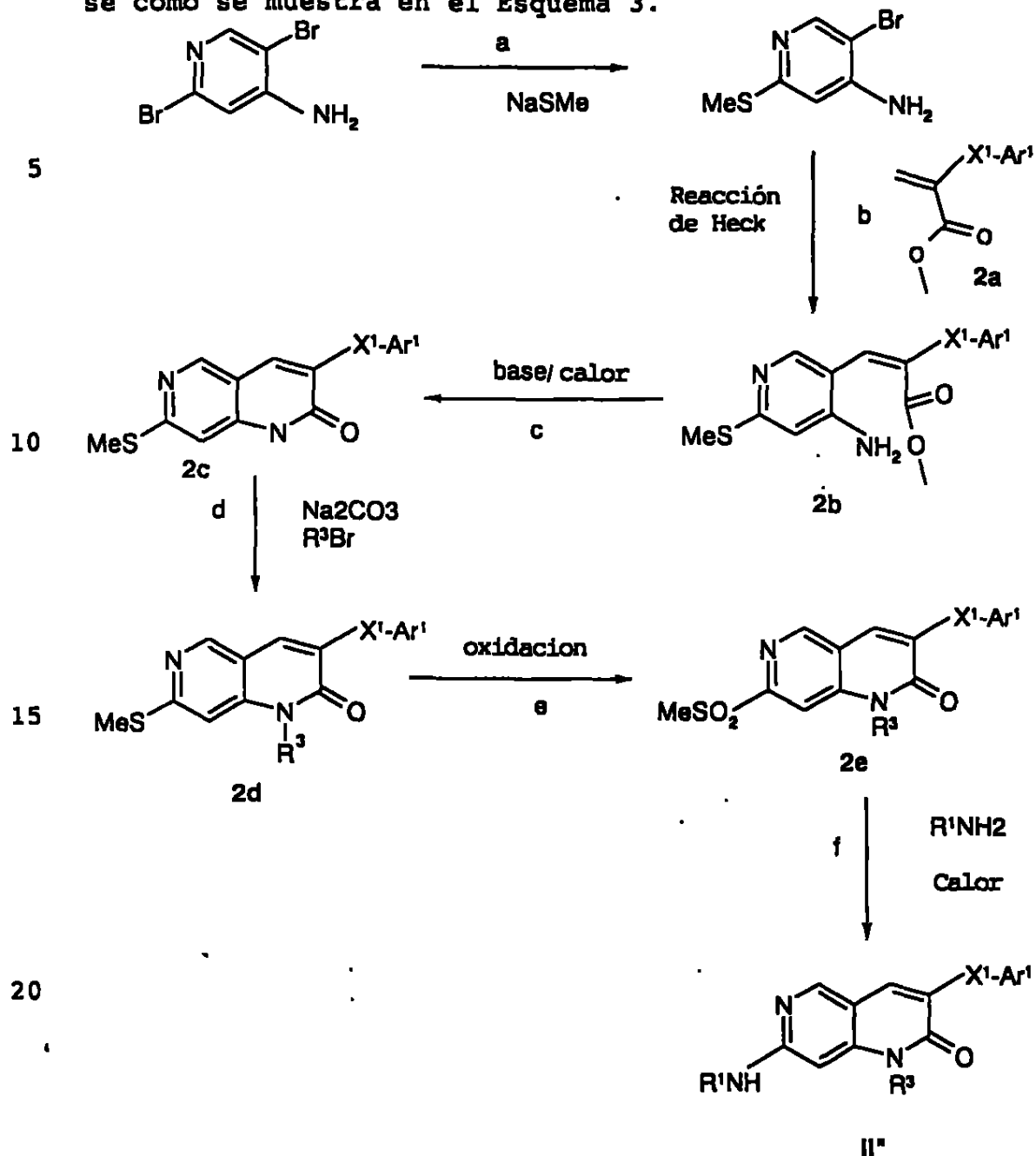
20

Esquema 2

El desplazamiento de sulfuro (o el correspondiente sulfóxido o sulfona con una amina R^1NH_2 como se ha descrito previamente para compuestos Ie en el Esquema 1 proporciona compuestos de Fórmula I (compuestos de Fórmula I donde Z es CH y R^2 es H). Reaccionando el producto resultante con $\text{R}^2\text{-L}$, donde R^2 es alquilo y L es un grupo saliente proporciona compuestos de Fórmula I donde R^2 es alquilo.

25

Compuestos de Fórmula I donde Z es CH pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3.

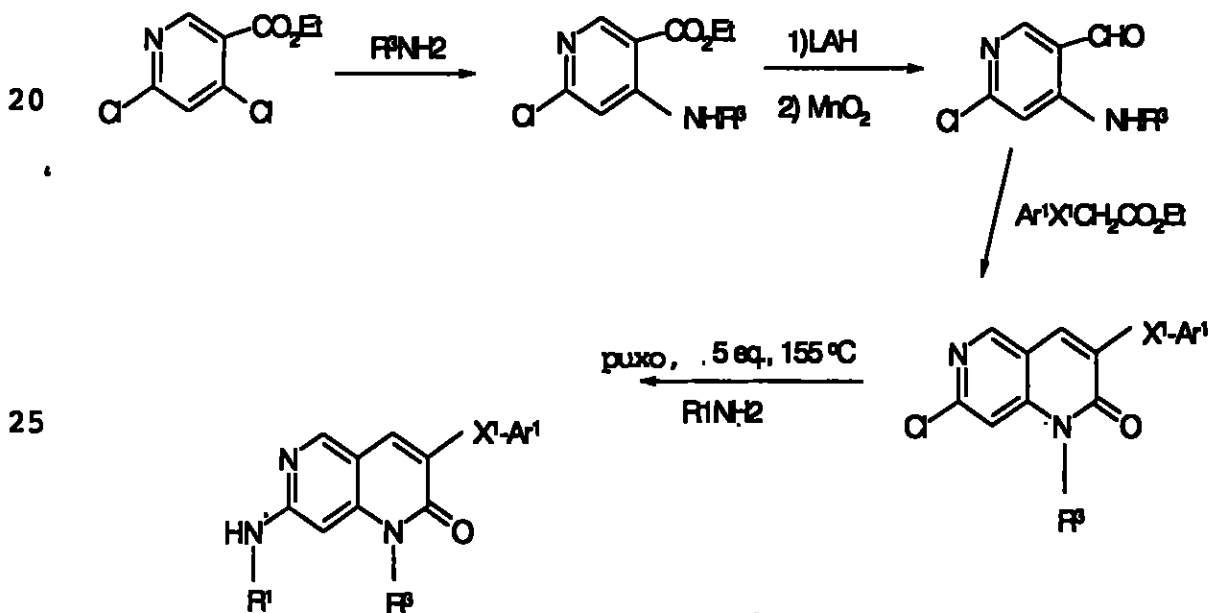


Esquema 3

25 4-amino-3,6-dibromo-piridina. (Den Hertog et. al., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 64 85-100 (1945) se trata con metil tiolato sódico para proporcionar 4-amino-3-bromo-6-metiltio-piridina (Paso a, ver Windscheif, P; Voegtle, F.;

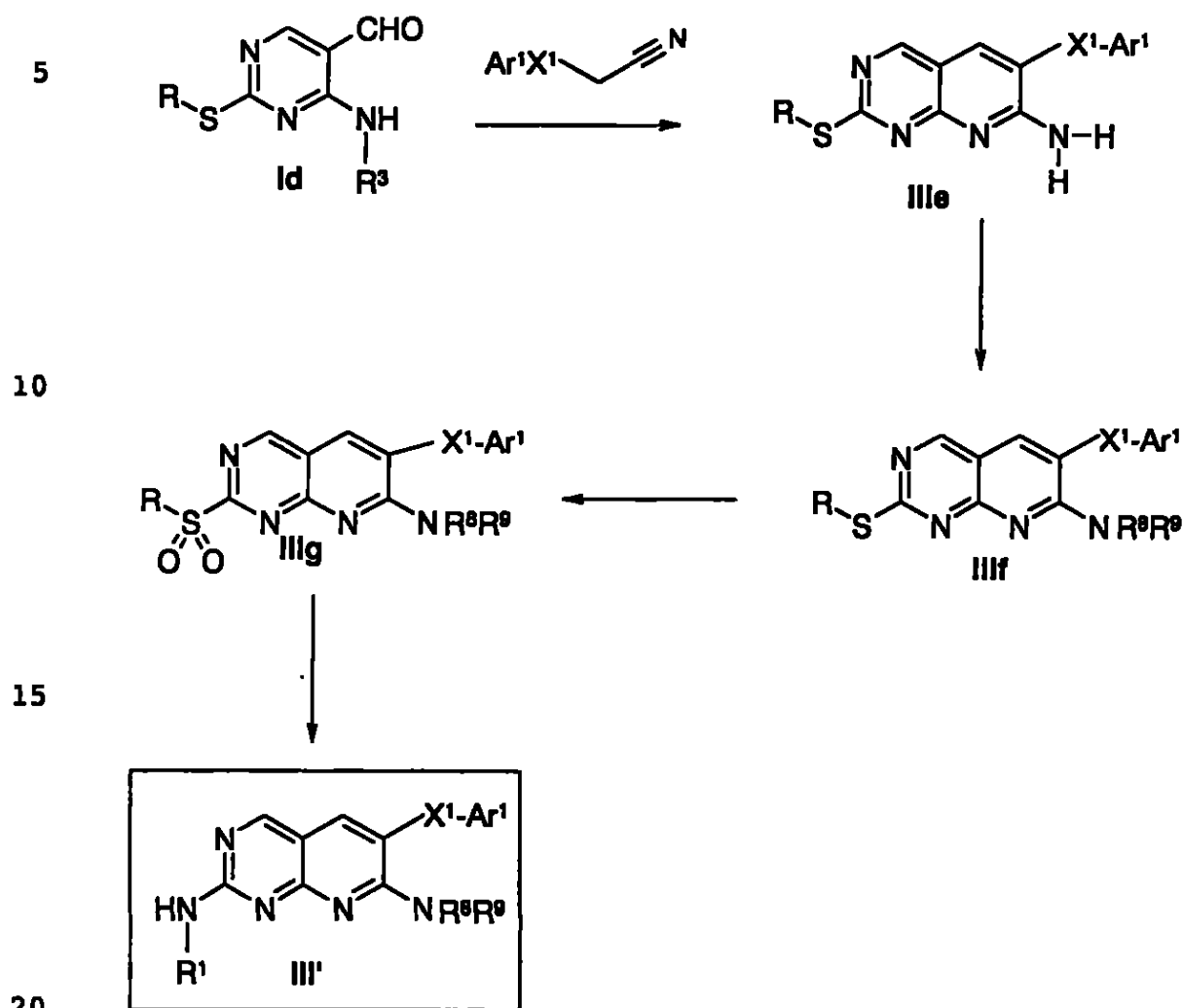
114
III

Synthesis, 87092 (1994). La metilti piridina se acopla en una reacción de Heck bajo catálisis con paladio (pej. Acetato de paladio) en presencia de una base (pej. acetat potásico o tributilamina) con el éster de vinilo 2a para proporcionar un compuesto de Fórmula 2b (ver Dong, I.; Busacca, C.A. J. Org. Chem., 62, 6464-65 (1997)). El cierre del anillo bajo condiciones básicas proporciona una 1,6-naftiridona de Fórmula 2c. La alquilación de 2c con un haluro de alquilo (o cualquier otro agente alquilante R^3-X donde X es un grupo saliente) proporciona una naftiridona 1-alquilada de Fórmula 2d. La oxidación de 2d y el desplazamiento de la sulfona con una amina R^1NH_2 como se ha descrito previamente para el compuesto Ie en el Esquema 1 proporciona compuestos de Fórmula I" (compuestos de Fórmula I donde Z es CH y R^2 es H). Reaccionando el producto resultante con R^2-L , donde R^2 es alquilo y L es un grupo saliente proporciona compuestos de Fórmula I donde R^2 es alquilo. Una ruta alternativa es la que se muestra en el Esquema 3A.



Un ejemplo de esta ruta se muestra en el Ejemplo 88.

Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4

La reacción de un carboxaldehído de Fórmula Id (R^3 es H) con un nitrilo, $Ar^1-X^1CH_2-CN$ (donde Ar^1 y X^1 son aquéllos definidos anteriormente) en la presencia de una base bajo condiciones similares a aquéllas descritas para la conversión de Id en Ie en el Esquema 1 proporciona un compuesto de Fórmula IIIe. Los compuestos de Fórmula IIIe pueden ser alquilados secuencialmente, acilados o sulfonilados con

agentes alquilantes, haluros de acilo, isocianatos, anhidruros y haluros de sulfonilo para proporcionar compuestos de Fórmula IIIf donde R^1 y R^2 son como se ha descrito en el resumen de la invención. La subsiguiente oxidación de
 5 IIIf y el desplazamiento de la sulfona con una amina R^1NH_2 como se ha descrito previamente para un compuesto Ie en el Esquema 1 proporciona compuestos de Fórmula III'. Reaccionando además el producto resultante con R^2-L , donde R^2 es alquilo y L es un grupo saliente proporciona compuestos de
 10 Fórmula II donde R^2 es alquilo.

Cualquier entendido en el campo entenderá que ciertas modificaciones de los esquemas anteriores están contempladas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, ciertos pasos involucran el uso de grupos protectores
 15 por grupos funcionales que no son compatibles con condiciones de reacción particulares.

Los compuestos de Fórmula I y II y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de Fórmula I y II con ácidos pueden usarse como medicamentos, *pej.*, en
 20 forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas enteralmente, *pej.*, oralmente en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, nasalmente, *pej.*, en forma de
 25 esprais nasales, o rectalmente, *pej.*, en forma de supositorios. Aunque, también pueden administrarse parenteralmente, *pej.*, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de Fórmula I y II y sus mencionadas sa-

les farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con vehículos farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, tales como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semi-sólidos y similares; dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, usualmente, no se necesitan vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos y semi-sólidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden también contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, potenciadores del sabor, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener sustancias valiosas terapéuticamente además de compuestos de Fórmula I y II y sus sales farmacéuticamente aceptables mencionadas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de Fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto básico de Fórmula I o II con un ácido en asociación con

un vehículo material farmacéuticamente compatible, también son objeto de la presente invención, como el proceso para la producción de tales medicamentos que comprenden traer uno o más de estos compuestos o sales y, si se desea, uno o
5 más otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con un vehículo farmacéuticamente compatible.

Como se ha mencionado antes, los compuestos de Fórmula I y II y sus sales farmacéuticamente aceptables mencionadas
10 pueden usarse de acuerdo con la invención como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como agentes anti-inflamatorios o para la prevención del rechazo de injertos después de una operación de trasplante. La dosis puede variar dentro de amplios límites y puede, por supuesto, adecuarse a las necesidades individuales en cada caso particular.
15 En general, en el caso de administración a adultos una dosis diaria conveniente puede ser de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, preferiblemente alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg. La dosis diaria puede
20 administrarse como una dosis simple o en dosis divididas y, además, el límite de dosis superior referido puede superarse cuando se considere oportuno.

Finalmente, también es objeto de la invención, el uso de los compuestos de Fórmula I y II y sus sales farmacéuticamente aceptables mencionadas para la producción de medicamentos,
25 especialmente en el tratamiento o profilaxis de trastornos inflamatorios, inmunológicos, oncológicos, broncopulmonares, dermatológicos y cardiovasculares, en el tra-

tamiento de asma, trastornos del sistema nervioso central complicaciones diabéticas o para la prevención del rechazo de injertos después de una operación de trasplante.

Los compuestos de Fórmula I y II pueden ser útiles para, pero no limitarse a, el tratamiento de cualquier trastorno o estado de enfermedad en un humano, u otro mamífero, que es exacerbado o causado por una producción excesiva no regulada de TNF o quinasa p38 por tales mamíferos. Concordantemente, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por citoquina que comprende la administración de una cantidad efectiva interferente de citoquina de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo.

Los compuestos de Fórmula I y II pueden ser útiles para, pero no limitarse a, el tratamiento de inflamación en un sujeto, y para el uso como antipiréticos para el tratamiento de fiebre. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar artritis, incluyendo pero no limitándose a, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico y artritis juvenil, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas. Tales compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos pulmonares o inflamación pulmonar, incluyendo síndrome de dolor respiratorio adulto, sarcoidosis pulmonar, asma, silicosis, y enfermedad crónica inflamatoria pulmonar. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de infecciones virales y bacterianas, incluyendo sepsis, choque séptico, sepsis gram negativa, malaria,

meningitis, caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, CRS (complicación relacionada al SIDA), neumonía, y virus herpes. Los compuestos también son útiles
5 para el tratamiento de enfermedades de resorción ósea, tal como osteoporosis, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, herida por reperfusión, enfermedad autoinmune incluyendo injerto vs. reacción del huésped y rechazos de aloinjertos, enfermedades cardiovasculares incluyendo art -
10 roesclerosis, trombosis, fallo cardíaco obstructivo, y daño cardíaco por reperfusión, daño renal por reperfusión, enfermedad del hígado y nefritis, y mialgias debidas a infecciones.

Los compuestos también son útiles para el tratamiento
15 de la enfermedad de Alzheimer, gripe, esclerosis múltiple, cáncer, diabetes, lupus eritematoso sistémico (LES), afecciones relacionadas con la piel como psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, formación queloide, y formación de cicatrices tisulares. Además, los compuestos de la inven-
20 ción son útiles en el tratamiento de afecciones gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerativa. Los compuestos también son
útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales
25 como retinitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, y daño agudo del tejido ocular. Los compuestos también pueden usarse en el tratamiento de angiogenesis, incluyendo neoplasia; metástasis; afecciones oftalmológicas tales com

rechazo de injerto córneo, neovascularización ocular, neovascularización retinal incluyendo neovascularización después de daño o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; enfermedades ulcerativas tales como úlcera gástrica; patológica, pero no maligna, afecciones tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; nefropatía diabética y cardiomiopatía; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos pueden además usarse para prevenir la producción de ciclooxigenasa-2.

Además de ser útil en el tratamiento para humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Animales más preferidos incluyen caballos, perros, y gatos.

Los presentes compuestos también pueden usarse en terapias, parcialmente o completamente, en lugar de otros antiinflamatorios convencionales, tales como junto con esteroides, inhibidores de ciclooxigenasa-2, NSAIDs, DMARDS, agentes inmunosupresores, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas LTB₄ e inhibidores de hidrolasa LTA₄.

Tal como se usa aquí, el término "trastorno mediado por TNF" se refiere a cualquier trastorno y enfermedad en que TNF juega un papel, tanto por control de TNF en sí, o por TNF provocando la liberación de otra monocina, tal como pero no limitado a IL-1, IL-6 o IL-8. Una enfermedad en que, por ejemplo, IL-1 es el causante principal, y cuya

producción o acción, es exacerbada o secretada en respuesta a TNF, debe considerarse un trastorno mediado por TNF.

Tal como se usa aquí, el término "trastorno mediado por p38" se refiere a cualquier trastorno y enfermedad donde p38 juega un papel, tanto por control de p38 en sí, o por p38 provocando la liberación de otro factor, tal como pero no limitado a IL-1, IL-6 o IL-8. Una enfermedad donde, por ejemplo, IL-1 es el causante principal, y cuya producción o acción, es exacerbada o secretada en respuesta a p38, debe considerarse por eso un trastorno mediado por p38.

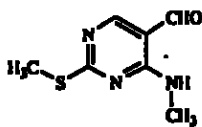
Como TNF- β posee una homología estructural cercana a TNF- α (también conocida como caquectina), y como ambos inducen respuestas biológicas similares y se unen al mismo receptor celular, la síntesis de ambos TNF- α y TNF- β está inhibida por los compuestos de la presente invención y de este modo se refieren aquí colectivamente como "TNF" hasta que no se diga específicamente lo contrario.

EJEMPLOS

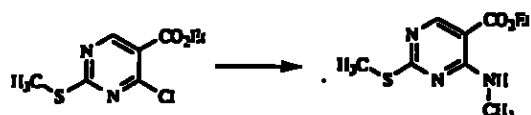
Hasta que no se diga lo contrario, todas las temperaturas incluyendo los puntos de fusión (es decir, P.f.) están en grados celsius (C).

Ejemplo 1: Preparación de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído

25



Paso A: Preparación de 4-metilamino-2-metil-tiopirimidina-5-carboxilato de etilo



A una solución de 4-cloro-2-metiltiopirimidina-5-carboxilato de etilo (Aldrich, 20 g, 86 mmol) en 250mL de diclorometano a 0 °C se añadió lentamente una solución de metilamina en etanol (33%, 35 mL 281 mmol). Tras agitar durante 30 minutos, se añadió agua (150 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 19 g de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

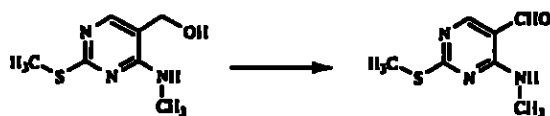
Paso B: Preparación de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol



Hidruro de aluminio litio (8,2 g, 215 mmol) se agitó en tetrahidrofurano seco (300 mL) a 5 °C y tratado gota a gota con una solución de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxilato de etilo (46 g, 215 mmol) en tetrahidrofurano seco (450 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y entonces se añadió agua (18 mL) gota a gota con cuidado. La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió entonces una solución acuosa de hidróxido sódico (15%, 8,5 mL) gota a gota, seguido por agua (25,5 mL). La suspensión resultante se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente y entonces se filtró. El residuo filtrado se lavó con tetrahidrofurano (2X, 100 mL) y el filtrado combinado y los lavados se evaporaron bajo

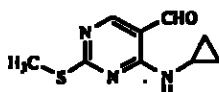
presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo/hexano - 1/2 (200 mL) y el sólido se filtró y secó para proporcionar 32,7 g de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol como un sólido amarillo.

5 **Paso C: Preparación de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído**



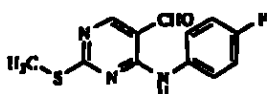
4-Metilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol (20 g, 108 mmol) y 1 L de diclorometano se combinaron con agitación y trataron con dióxido de manganeso (87 g, 1 mol). La suspensión resultante se agitó durante 24 horas y luego se filtró a través de celite. El residuo filtrado se lavó con diclorometano (100 mL) y el filtrado combinado y los lavados se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 15,8 g del 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído como un sólido blanco.

Ejemplo 2: Preparación de 4-(ciclopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxaldehído



El 4-ciclopropilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 (pasos A a C) comenzando con 4-cloro-2-metiltiopirimidina-5-carboxilato de etilo (Aldrich Chemical Co.) y ciclopropilamina (Aldrich Chemical Co.).

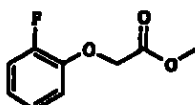
Ejemplo 3: Preparación de 4-[(4-fluorofenilo)amino]-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxaldehído



El 4-[(4-fluorofenilo)amino]-2-(metiltio)pirimidina-5-
5 carbaldehído se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1
(pasos A a C) comenzando con etil 4-cloro-2-
metiltiopirimidina-5-carboxilato (Aldrich Chemical Co.) y
4-fluoroanilina (Aldrich Chemical Co.).

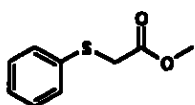
Ejemplo 4: Preparación de 2-fluorofenoxiacetato de metilo

10



A una solución de 2-fluorofenol (6,72 g, 60 mmol) en
50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió bromoacetato de
metilo (6,24 mL, 65,92 mmol) y carbonato potásico (9,9 g,
15 72 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas a tempera-
tura ambiente y luego se vertió en agua. La solución acuosa
se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó
(salmuera, Na₂SO₄). La evaporación de los solventes orgáni-
cos proporcionó 10,5 g del respectivo acetato (los dat s
20 espectrales del compuesto coinciden con los de la literatu-
ra conocida).

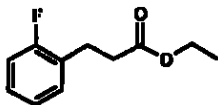
Ejemplo 5: Preparación de (feniltio)acetato de metilo



25 A una solución de tiofenol (1,09 g, 9,9 mmol) en 25 mL
de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió bromoacetato de metil
(1,1 mL, 12 mmol) y carbonato potásico (2,0 g, 14,5 mmol).
La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambien-

te y luego se vertió en agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó (salmuera, Na_2SO_4). La evaporación de los solventes orgánicos proporcionó 1,2 g del acetato respectivo (los datos espectrales del compuesto coinciden con los de la literatura conocida).

Ejemplo 6: Preparación de 3-(2-fluorofenilo)propanoato de etilo



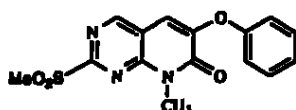
Paso A:

10 A una solución de ácido (2E)-3-(2-fluorofenilo)prop-2-enoico (10,0 g, 9,9 mmol) en 100 mL de EtOH se añadió ácido sulfúrico (0,2 mL). La reacción se sometió a reflujo durante 5 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se evaporó a 1/4 del volumen original
15 y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo seguida por el secado (salmuera, Na_2SO_4) y evaporación completa proporcionando el éster que se usó en el Paso B.

Paso B:

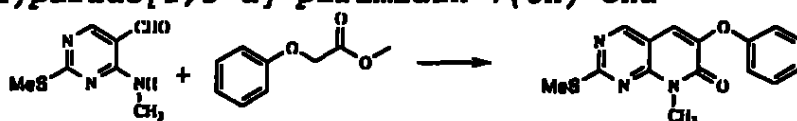
El éster (Paso A) se disolvió en 50 mL de etanol y se
20 añadió una cantidad catalítica de paladio en carbono. La reacción se hidrogenó en un hidrogenador Parr durante 6 horas a temperatura ambiente. La filtración de la mezcla de reacción a través de una malla de celite, seguida por la evaporación del solvente bajo presión reducida proporcionó
25 9,8 g del fluoropropanoato (los datos espectrales del compuesto coinciden con los de la literatura conocida).

Ejemplo 7: Preparación de 6-fenoxi-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 1)



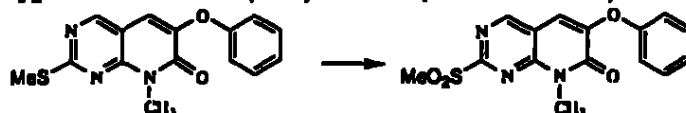
Sulfona I

Paso A: Preparación de 6-fenoxi-8-metil-2-(tiometil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (10 g, 54,6 mmol) y metil fenoxiacetato (Aldrich, 11,4 g, 68,6 mmol) en 150 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (14 g, 101,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12 horas, se añadió fenoxiacetato adicional (3X, 6,0 g, 36,1 mmol) y carbonato potásico (6,0 g, 44 mmol). Tras 6 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (300 mL). La solución se agitó durante 1 hora y se filtró. El sólido resultante se cromatografió (SiO₂, EtOAc/Hexano-50/50 a EtOAc 100%) y entonces se aisló por evaporación de solventes proporcionando 5 g del sulfuro (espec. masas M+1 = 300).

Paso B: Preparación de 6-fenoxi-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 1)

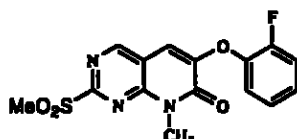


El sulfuro (5,07 g, 17,8 mmol) se disolvió en 100 mL de cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 5,9 g, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 a 16 horas, se filtró y luego se lavó

con solución acuosa de sulfito sódico (2X, 75 mL) seguida por solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2X, 75 mL). La solución orgánica se secó entonces (salmuera, Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El sólido resul-
5 tante se cromatografió (SiO₂, EtOAc/Hexano - 80/20) y entonces se aisló por evaporación de solventes proporcionando 3,0 g del sulfona (espec. masas M+1 = 332).

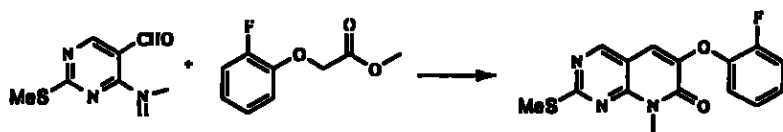
Ejemplo 8: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 2)

10



Sulfona 2

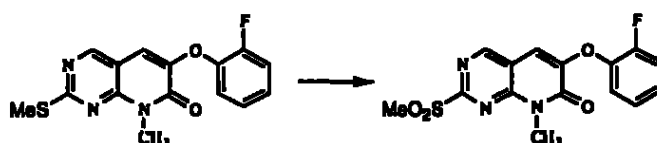
Paso A: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metiltio) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
15



A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-
20 carboxaldehído (4,8 g, 26,2 mmol) y metil 2-fluorofenoxiacetato (5,9 g, 32 mmol) en 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (6,0 g, 43,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12 horas, se añadió fenoxiacetato adicional (2,0 g, 10,8 mmol)
25 y carbonato potásico (2,0 g, 15 mmol). Tras 6 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (700 mL). La solución se agitó durante 45 minutos y se filtró. El sólido resultante se lavó

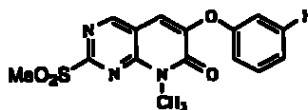
con agua (2 X, 100 mL) y se añadió a acetato de etilo (100 mL) y se agitó durante 1 hora. El sólido se aisló entonces por filtración y se secó proporcionando 6,4 g del sulfuro (espec. masas M+1 = 318, pf = 234 - 236 °C).

- 5 **Paso B: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 2)**



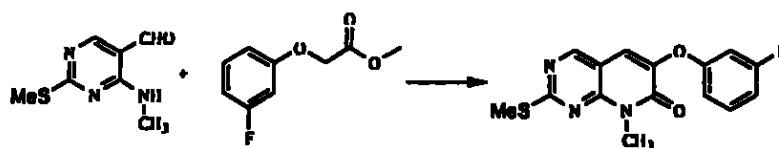
- 10 El sulfuro (6,3 g, 20,5 mmol) se disolvió en 50 mL de cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 9,9 g, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 a 16 horas, entonces se lavó con solución acuosa de sulfito sódico (2X, 75 mL) seguida por solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 75 mL). La solución orgánica se secó entonces (salmuera, Na₂SO₄) y se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante 1 hora y se filtró para proporcionar la sulfona (espec. masas M+1 = 350, pf = 158 - 162 °C).

- 20 **Ejemplo 9: Preparación de 6-(3-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 3)**



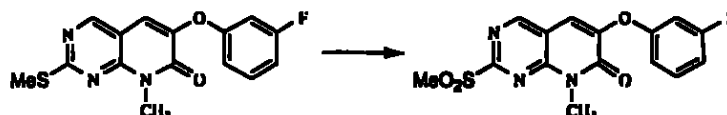
- 25 **Sulfona 3**

Paso A: Preparación de 6-(3-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-
 5 carboxaldehído (0,55 g, 26,2 mmol) y metil 3-
 fluorofenoxiacetato (0,61 g, 3,3 mmol) en 5 mL de 1-metil-
 2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (0,6 g, 4,3
 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12
 horas, se añadió fenoxiacetato adicional (0,3 g, 1,5 mmol)
 10 y carbonato potásico (0,4 g, 2,9 mmol). Tras 6 horas de
 agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura
 ambiente y se añadió agua (100 mL). La mezcla de reacción
 se extrajo con acetato de etilo (2X, 75 mL) y la solución
 orgánica resultante se lavó con agua (5X, 50 mL) entonces
 15 se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación de la solución
 proporcionó un sólido que se recrystalizó (EtOAc/Hexano)
 proporcionando 1,0 g del sulfuro (espec. masas M+1 = 317).

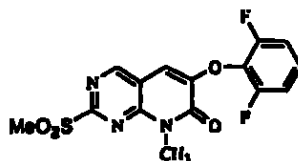
Paso B: Preparación de 6-(3-fluorofenoxi)-8-metil-2-
 (metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona
 20 3)



El sulfuro (1,02 g, 3,2 mmol) se disolvió en 25 mL de
 cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico
 25 (77%, 1,7 g, 9,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante 16 horas, se diluyó con cloruro de metile-
 no (25 mL) entonces se lavó con solución acuosa de sulfit
 sódico (3X, 50 mL) seguida por solución acuosa saturada de

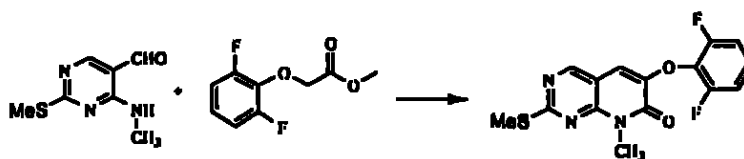
bicarbonato sódico (3X, 50 mL). La solución orgánica se secó entonces (salmuera, MgSO_4) y se evaporó para proporcionar 0,64 g del sulfona (espec. masas $M+1 = 349$).

Ejemplo 10: Preparación de 6-(2,6-difluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 4)



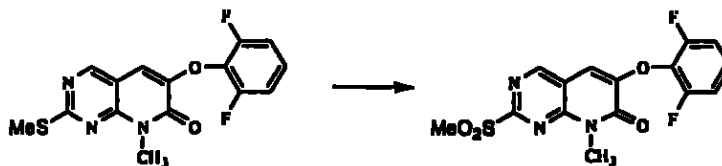
Sulfona 4

Paso A: Preparación de 6-(2,6-difluorofenoxi)-8-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (4,8 g, 26,2 mmol) y metil 2,6-difluorofenoxiacetato (preparado como en el Ejemplo 4 usando 2,6-difluorofenol, 5,9 g, 32 mmol) en 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (6,0 g, 43,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12 horas, se añadió fenoxiacetato adicional (2X, 2,0 g, 10,8 mmol) y carbonato potásico (2,0 g, 15 mmol). Tras 6 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (70 mL). La solución se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua (2X), acetato de etilo y éter. El sólido se secó entonces proporcionando 7,0 g del sulfuro (espec. masas $M+1 = 336$, pf = 247 - 250,7 °C).

Paso B: Preparación de 6-(2,6-difluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 4)



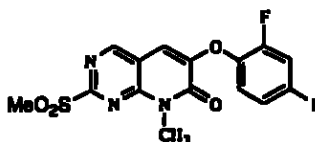
5

El sulfuro (7,0 g, 20,8 mmol) se disolvió en 50 mL de cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 11,5 g, 51,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se filtró y se lavó con solución acuosa de sulfito sódico (2X, 75 mL) seguida por solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 75 mL). La solución orgánica se secó entonces (salmuera, Na₂SO₄) y se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante 1 hora y se filtró para proporcionar 5,5 g del sulfona (espec. masas M+1 = 368, pf = 215,2 - 216,4 °C).

10

15

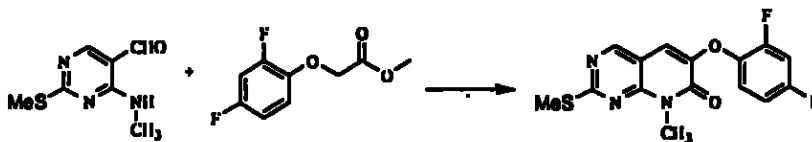
Ejemplo 11: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 5)



20

Sulfona 5

Paso A: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

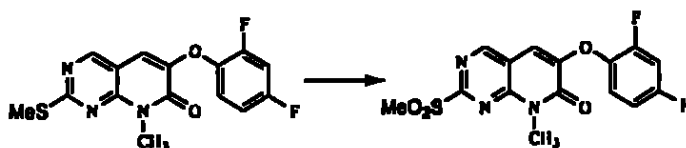


25

A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (4,8 g, 26,2 mmol) y metil 2,4-

difluorofenoxiacetato (preparado como en el Ejemplo 4 usando 2,4-difluorofenol, 5,4 g, 29 mmol) en 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (6,0 g, 43,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12 horas, se añadió fenoxiacetato adicional (2,5 g, 13,4 mmol) y carbonato potásico (2,5 g, 18 mmol). Tras 6 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 mL). La solución se agitó durante 45 minutos y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua (3X) y se añadió a acetato de etilo (75 mL) y se agitó durante 1 hora. El sólido se aisló entonces por filtración y se secó proporcionando 6,1 g del sulfuro (espec. masas $M+1 = 336$, $pf = 175,2 - 176,9$ °C).

Paso B: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 5)



El sulfuro (6,0 g, 20,5 mmol) se disolvió en 50 mL de cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 9,3 g, 41,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se lavó con solución acuosa de sulfito sódico (2X, 75 mL) seguida por solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 75 mL). La solución orgánica se secó entonces (salmuera, Na_2SO_4) y se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante 1 hora y se filtró para proporcionar la sulfona (espec. masas $M+1 = 368$, $pf = 177,2 - 178,5$ °C).

Ejemplo 12: Preparación de 6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 6)

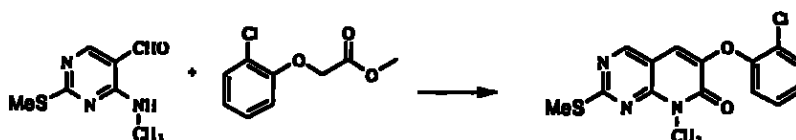


5

Sulfona 6

Paso A: Preparación de 6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

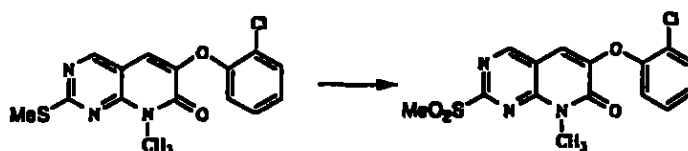
10



A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (5,5 g, 30 mmol) y metil 2-clorofenoxiacetato (preparado como en el Ejemplo 4 usando 2-clorofenol, 7,0 g, 35 mmol) en 80 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (9,0 g, 65,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12 horas, se añadió fenoxiacetato adicional (2X, 0,5 g, 2,5 mmol) y carbonato potásico (2X, 2,0 g, 15 mmol). Tras 6 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 mL). La solución se agitó durante 45 minutos y se filtró. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (2X) y éter (2X). El secado del producto *via vacuo* proporcionó 9,0 g del sulfuro (espec. masas $M+1 = 334$).

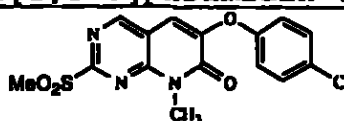
25

Paso B: Preparación de 6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 6)



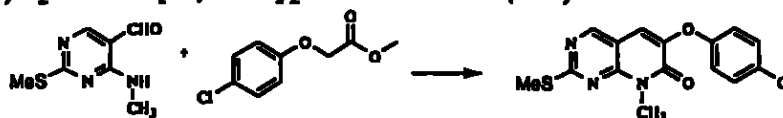
El sulfuro (8,9 g, 26,7 mmol) se disolvió en 70 mL de
 5 cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico
 (77%, 13 g, 58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura am-
 biente durante 16 horas, se filtró entonces y se lavó c n
 solución acuosa de sulfito sódico (2X, 75 mL) seguida p r
 solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 75 mL).
 10 La solución orgánica se secó entonces (salmuera, Na₂SO₄) y
 se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante
 18 horas y se filtró para proporcionar 8,5 g del sulf na
 (espec. masas M+1 = 366).

Ejemplo 13: Preparación de 6-(4-clorofenoxi)-8-metil-2-
 15 (metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 7)



Sulfona 7

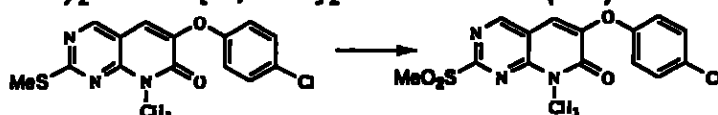
Paso A: Preparación de 6-(4-clorofenoxi)-8-metil-2-
 20 (metiltio) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-
 carboxaldehído (0,55 g, 3,0 mmol) y metil 4-
 25 clorofenoxiacetato (preparado como en el Ejemplo 4 usando
 4-clorofenol, 0,66 g, 3,3 mmol) en 5 mL de 1-metil-2-
 pirrolidinona se añadió carbonato potásico (0,5 g, 3,6
 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12

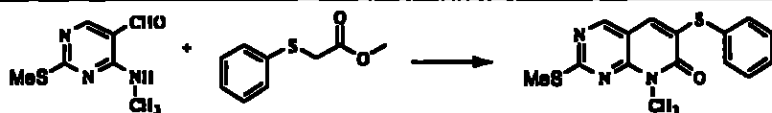
horas, se añadió fenoxiacetato adicional (0,3 g, 1,5 mmol) y carbonato potásico (0,4 g, 2,9 mmol). Tras 6 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2X, 75 mL) y la solución orgánica resultante se lavó con agua (5X, 50 mL) entonces se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación de la solución proporcionó un sólido que se recrystalizó (EtOAc/Hexano) proporcionando 0,55 g del sulfuro (espec. masas M+1 = 334).

Paso B: Preparación de 6-(4-clorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 7)



El sulfuro (1,44 g, 4,3 mmol) se disolvió en 50 mL de cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 2,2 g, 12,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró entonces y se lavó con solución acuosa de sulfito sódico (3X, 75 mL) seguida por solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 50 mL). La solución orgánica se secó entonces (salmuera, MgSO₄) y se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante 18 horas y se filtró para proporcionar 0,7 g del sulfona (espec. masas M+1 = 366).

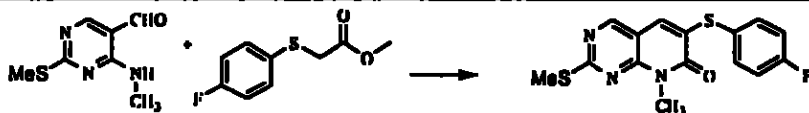
Ejemplo 14: Preparación de 8-metil-2-(metiltio)-6-(feniltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfuro 1)



Sulfuro 1

A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (549 mg, 3 mmol) y (feniltio)acetato de metilo (600 mg, 3,3 mmol) en 25 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (750 mg, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 mL) proporcionando una solución orgánica que se lavó con agua (2X, 50 mL) y se secó (salmuera, Na₂SO₄). La evaporación del solvente proporcionó un sólido que se agitó con éter y hexano durante 1 hora. La filtración del sólido proporcionó 0,67 g del sulfuro (espec. masas M+1 = 316).

Ejemplo 15: Preparación de 6-[(4-fluorofenilo)tio]-8-metil-2-(metil tio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfuro 2)

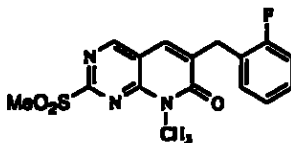


Sulfuro 2

A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (0,55 g, 3 mmol) y (4-fluorofeniltio)acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 5 usando 4-fluorotiofenol, 0,65 g, 3,3 mmol) en 25 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió 1,3,4,6,7,8,-hexahidro-2H-pirimido(1,2-a)pirimidina base de resina unida a polímero (Aldrich, 200 mg). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C. Tras 12 horas se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 mL) proporcionando una solución orgánica

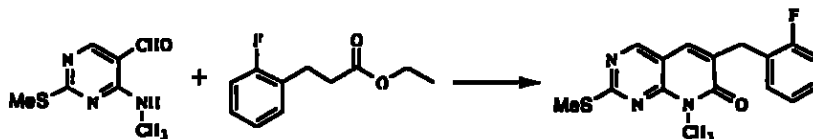
que se lavó con agua (2X, 50 mL) y se secó (salmuera, Na₂SO₄). La evaporación del solvente proporcionó 0,95 g del sulfuro (espec. masas M+1 = 334).

5 Ejemplo 16: Preparación de 6-(2-fluorobencil)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 8)



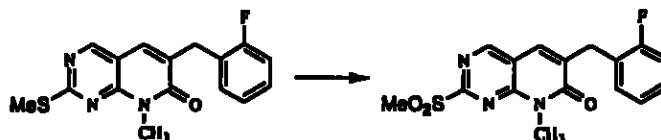
Sulfona 8

10 Paso A: Preparación de 6-(2-fluorobencil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



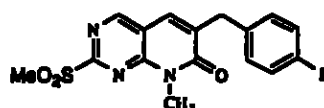
15 A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (4,8 g, 26,2 mmol) y 3-(2-fluorofenilo)propanoato de etilo (5,7 g, 29 mmol) en 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (6,0 g, 43,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120
20 °C y tras 12 horas, se añadió propanoato adicional (1,5 g, 7,6 mmol) y carbonato potásico (3,0 g, 22 mmol). Tras 6 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (700 mL). La solución se agitó durante 45 minutos y se filtró. El sólido resultante
25 se lavó con agua (3X, 50 mL) y se añadió a acetato de etil (75 mL) y se agitó durante 1 hora. El sólido se aisló entonces por filtración y se secó proporcionando 7,5 g del sulfuro (espec. masas M+1 = 316, pf = 156-159 °C).

Paso B: Preparación de 6-(2-fluorobencil)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 8)



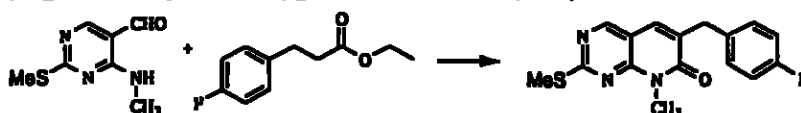
5 El sulfuro (7,4 g, 23,5 mmol) se disolvió en 50 mL de cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 11,5 g, 51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró y entonces se lavó con
10 solución acuosa de sulfito sódico (2X, 75 mL) seguida por solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 75 mL). La solución orgánica se secó entonces (salmuera, Na_2SO_4) y se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante 1 hora y se filtró para proporcionar la sulfona (espec.
15 masas $M^{+1} = 348$, pf = 153,8 - 154,4 °C).

Ejemplo 17: Preparación de 6-(4-fluorobencil)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 9)



20 **Sulfona 9**

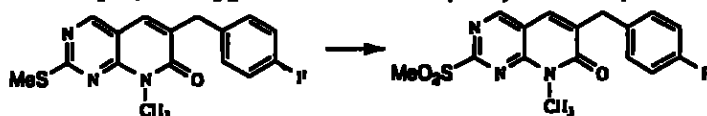
• **Paso A: Preparación de 6-(4-fluorobencil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona**



25 A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (4,8 g, 26,2 mmol) y 3-(4-fluorofenilo)propanoato de etilo (preparado como en el Ejemplo 6, 5,7 g, 29 mmol) en 50 mL de 1-metil-2-

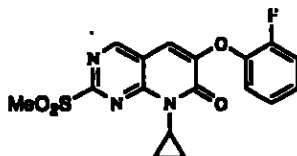
pirrolidinona se añadió carbonat potásico (6,0 g, 43,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 12 horas, se añadió propanoato adicional (1,5 g, 7,6 mmol) y carbonato potásico (3,0 g, 22 mmol). Tras 6 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 mL). La solución se agitó durante 45 minutos y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua (2X) y entonces se aisló por filtración y se secó proporcionando 6,5 g del sulfuro (espec. masas M+1 = 316).

10 **Paso B: Preparación de 6-(4-fluorobencil)-8-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 9)**



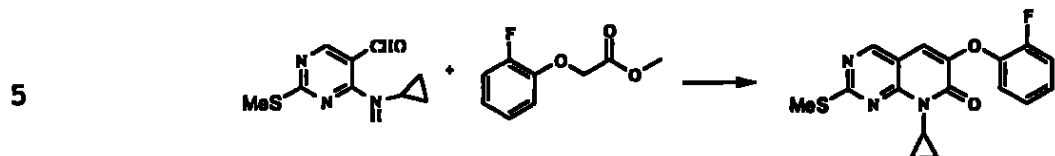
El sulfuro (6,5 g, 20,6 mmol) se disolvió en 50 mL de cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 10,1 g, 45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró y entonces se lavó con solución acuosa de sulfito sódico (2X, 75 mL) seguida por solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 75 mL). La solución orgánica se secó entonces (salmuera, Na₂SO₄) y se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante 1 hora y se filtró para proporcionar 6,7 g del sulfona (espec. masas M+1 = 348).

25 **Ejemplo 18: Preparación de 8-ciclopropil-6-(2-fluorofenoxi)-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 10)**



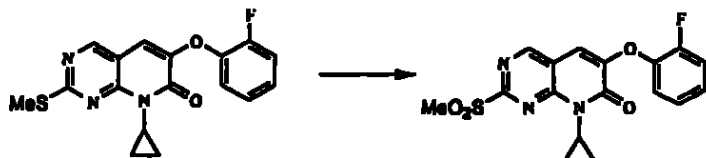
Sulfona 10

Paso A: Preparación de 8-ciclopropil-6-(2-fluorofenoxi)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El sulfuro de ciclopropilo se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (paso A) comenzando con 4-(ciclopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxaldehído (Ejemplo 2, 1,814 g, 8,67 mmol) y 2-fluorofenoxiacetato de metilo (Ejemplo 4, 1,756 g, 9,53 mmol). Se introdujo directamente en el Paso B.

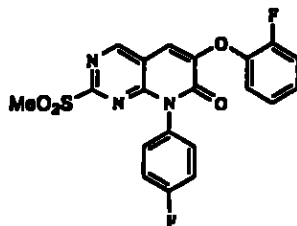
Paso B: Preparación de 8-ciclopropil-6-(2-fluorofenoxi)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 10)



El sulfuro (3,02 g, 8,8 mmol) se disolvió en 50 mL de tetrahidrofurano, se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota oxona (Aldrich, 10,8 g, 17,6 mmol) en 50 mL de agua manteniendo la temperatura constante. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadieron entonces agua (50 mL) y acetato de etilo (75 mL) y la reacción se repartió entre las dos fases. La fase orgánica se secó (salmuera, MgSO₄) y la evaporación del solvente proporcionó 2,26 g de la sulfona (espec. masas M+1 = 376).

Ejemplo 19: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-(4-fluorofenilo)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 11)

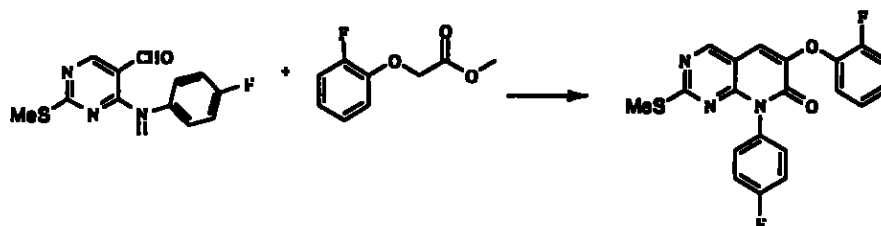
5



Sulfona 11

Paso A: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-(4-fluorofenilo)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

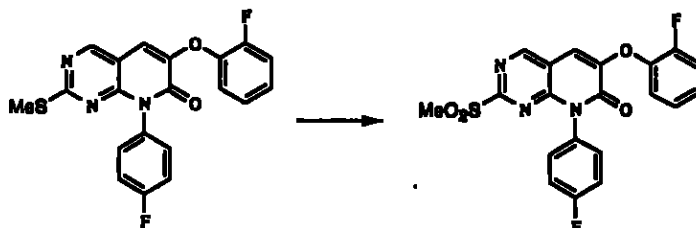
10



El sulfuro de fluorofenilo se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (paso A) comenzando con 4-[(4-fluorofenilo)amino]-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (Ejemplo 3, 1,22 g, 4,6 mmol) y 2-fluorofenoxiacetato de metilo (Ejemplo 4, 0,93 g, 5,7 mmol). Se introdujo directamente en el Paso B.

Paso B: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-(4-fluorofenilo)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 11)

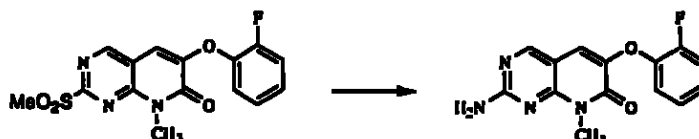
25



El sulfuro (0,75 g, 1,88 mmol) se disolvió en 20 mL de tetrahidrofurano, enfriado a 0 °C y oxona (Aldrich, 2,38 g,

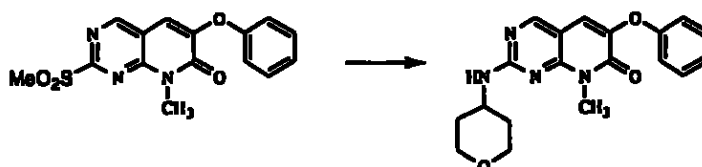
3,88 mmol) en 20 mL de agua se añadió gota a gota manteniendo la temperatura constante. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadieron entonces
5 agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) y la reacción se repartió entre las dos fases. La fase orgánica se secó (salmuera, MgSO_4) y la evaporación del solvente proporcionó 0,77 g del sulfona (espec. masas $M+1 = 414$, $\text{pf} = 82,3 - 91,5^\circ\text{C}$).

10 Ejemplo 20: Preparación de 2-amino-6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



15 Una mezcla de sulfona 2 (0,315 g, 0,9 mmol) y amoniac (0,5M en 1,4-dioxano, 2 mL, 1 mmol) en 1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía
20 fía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} - 99/1$). El aislamiento del producto por evaporación y secado de los solventes proporcionó 0,33 g de la amina (Espec. masas $M+1 = 287$, $\text{pf} = 240,8 - 242,6^\circ\text{C}$).

25 Ejemplo 21: Preparación de 6-(fenoxi)-8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

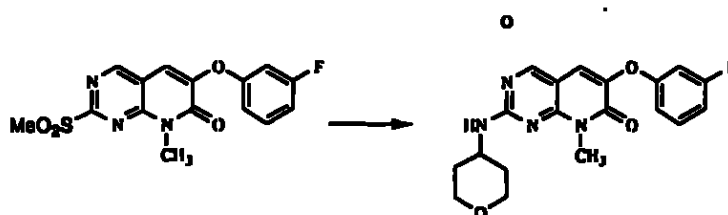


144
141

Una mezcla de sulfona 1 (0,20 g, 0,6 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (Combi-Blocks - proveedor, 0,183 g, 1,81 mmol) en 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se
5 vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X, 50 mL). La solución orgánica se lavó con agua (5X, 50 mL) y secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente y la adición de metanol seguida por acidificación (1M, HCL/Et₂O, 1,5 eq) proporcionó la sal de hidrocloreto que se aisló
10 como un sólido por filtración (0,166 g, espec. masas M+1 = 353).

Ejemplo 22: Preparación de 6-(3-fluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

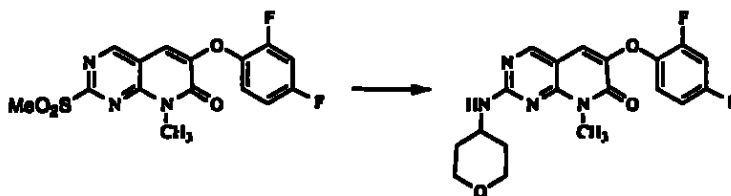
15



Una mezcla de sulfona 3 (0,20 g, 0,57 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (Combi-Blocks - proveedor, 0,173 g, 1,72 mmol) en 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se
20 añadió metanol (0,2 - 0,5 mL). El producto precipitó y se aisló por filtración. El sólido amarillo se transfirió a un frasco con metanol (5 mL). La adición gota a gota de ácido
25 clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) seguida por agitación durante 15 horas proporcionó la sal de hidrocloreto que se aisló como un sólido (0,129 g, espec. masas M+1 = 371).

Ejemplo 23: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

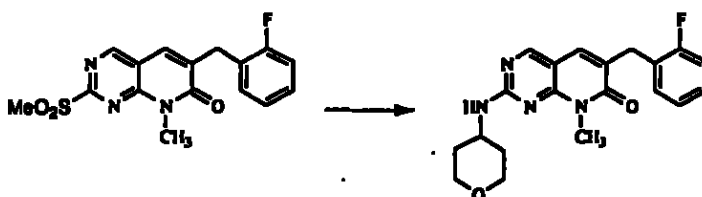
5



Una mezcla de sulfona 5 (0,20 g, 0,54 mmol) y 4-amin - tetrahidropirano (Combi-Blocks - proveedor, 0,165 g, 1,63 mmol) en 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X, 50 mL). La solución orgánica se lavó con agua (5X, 25 mL) y se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente y la adición de metanol seguida por ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) proporcionó la sal de hidrocloreuro que se aisló como un sólido por filtración (0,180 g, espec. masas M+1 = 389).

20

Ejemplo 24: Preparación de 6-(2-fluorobencil)-8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

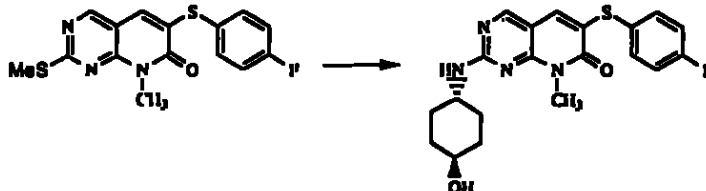


Una mezcla de sulfona 8 (0,35 g, 1,01 mmol) y 4-amino- tetrahidropirano (Combi-Blocks - proveedor, 0,35 g, 3,47 mmol) en 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X, 50

146
143

mL). La solución orgánica se lavó c n agua (5X, 25 mL) y se
secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente y la
cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) propor-
cionó el producto que se transfirió a un frasco con metan l
5 (5 mL). La adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter
(1M, 1,5 eq) seguida por agitación durante 1 hora propor-
cionó la sal de hidrocloreuro que se aisló como un sólido
por filtración (0,299 g, espec. masas M+ = 369, pf = 198,4 -
201,6 °C).

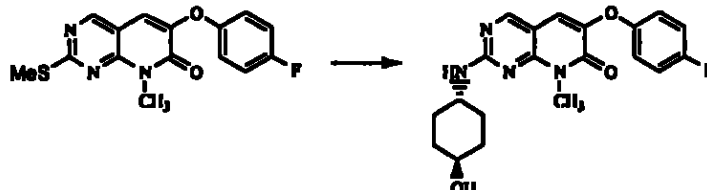
10 Ejemplo 25: Preparación de 6-[(4-fluorofenilo)tio]-2-[(4-
hidroxiciclohexil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-
7(8H)-ona



15

Una mezcla de sulfuro 2 (0,333 g, 1,0 mmol) y trans-4-
aminociclohexanol (0,345 g, 3,0 mmol) en 0,3 mL de 1-metil-
2-pirrolidinona se calentó a 120 °C durante 24 horas. La
mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se agitó
20 durante 2 horas. El sólido resultante se filtró, se aclaró
con agua (2X) y se secó. El producto se transfirió a un
frasco con metanol (5 mL) y se añadió gota a gota ácido
clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq). Los solventes orgánicos
se evaporaron bajo presión reducida y se añadió
25 eter/metanol. La agitación durante 2 horas seguida por fil-
tración y el secado proporcionó la sal de hidrocloreuro que
se aisló como un sólido (0,286 g, espec. masas M+1 = 401, pf
= 246,2 - 247,5 °C).

Ejemplo 26: Preparación de 6-(4-fluorofenoxi)-2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

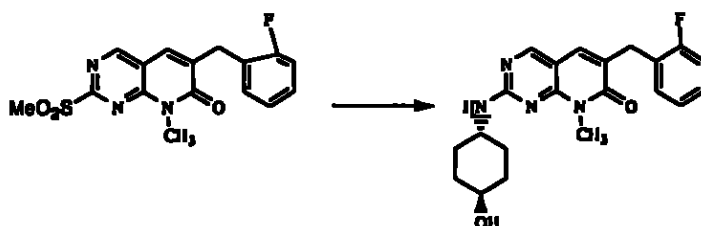


5

Una mezcla de 4-fluorofenoxi sulfuro (ver Ejemplo 8 - Paso A, 0,4 g, 1,26 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (0,7 g, 6,0 mmol) en 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 120 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X, 50 mL). La solución orgánica se lavó con agua (5X, 25 mL) y secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente y la cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) proporcionó el producto que se transfirió a un frasco con metanol (5 mL). La adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) seguida por agitación durante 1 hora proporcionó la sal de hidrocioruro que se aisló como un sólido por filtración (0,286 g, espec. masas M+1 = 385, pf = 253,2 - 253,9 °C).

20

Ejemplo 27: Preparación de 6-(2-fluorobencil)-2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

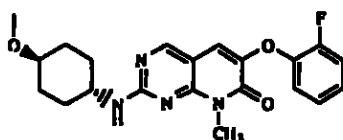


25

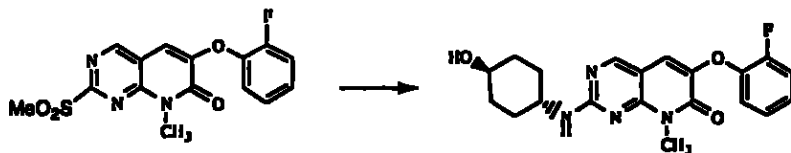
Una mezcla de sulfona 8 (0,348 g, 1,0 mmol) y trans-4-

aminociclohexanol (0,35 g, 3,0 mmol) en 0,35 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió metanol (0,2 - 0,5 mL) con agitación. El producto precipitó y se aisló p r
5 filtración. El sólido se transfirió a un frasco con metanol (5 mL). La adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) seguida por agitación durante 30 minutos proporcionó la sal de hidrocloruro que se aisló como un sólido (0,233 g, esp. masas M+1= 383, pf= 229,5 - 230,2 °C).

10 Ejemplo 28: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(4-metoxi-ciclohexil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

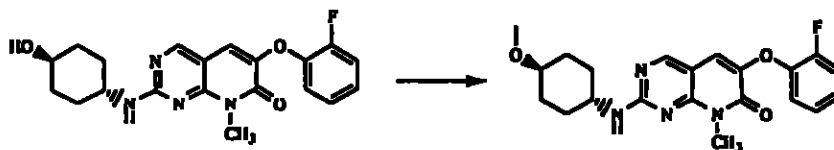


15 *Paso A: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(4-hidroxiciclohexil) amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona*



20 Una mezcla de sulfona 2 (0,20 g, 1,15 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (0,123 g, 1,15 mmol) en 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 120 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5). Las las fracciones que contiene producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 0,20 g del producto. Este se introdujo p
25 directamente en el Paso B.

Paso B: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(4-metoxi-ciclohexil) amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

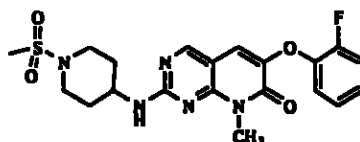


5

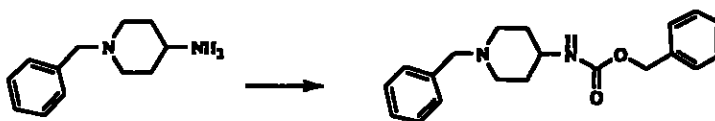
A un lodo de óxido de plata recién preparado (se filtró/secó de la mezcla acuosa de nitrato de plata, 0,44 g, 2,70 mmol) e hidróxido sódico (0,21 g, 5,20 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano se añadió pirimidin-7(8H)-ona (Paso A, 0,20 g, 0,52 mmol) y yoduro de metilo (0,065 mL, 1,04 mmol). Tras agitación a 50 °C durante tres días, se añadieron óxido de plata y yoduro de metilo adicionales (0,98 mL, 15,7 mmol); la temperatura aumentó a reflujo y la reacción continuó durante 2 semanas. Tras este periodo de tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH - 90/9/1). Las fracciones que contienen producto se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar la amina libre. Ésta se disolvió en metanol (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,0 eq). El aislamiento del sólido por filtración, el aclarado con éter y el secado proporcionó 0,030 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 = 399, pf = 135,0 - 145,0°C).

Ejemplo 29: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

25

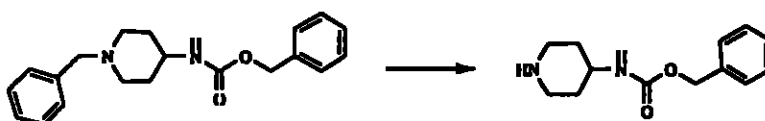


Paso A: Preparación de 1-bencilpiperidin-4-ilcarbamato de bencilo



5 A una solución a 0 °C de 4-amino-1-bencilpiperidina (41,2 g, 216,5 mmol) y trietilamina (51,3 mL, 369 mmol) en 600 mL de tetrahidrofurano se añadió cloroformato de bencilo (31 mL, 217 mmol) gota a gota durante 30 a 45 min. A una tasa que la temperatura de reacción se mantuvo entre 5 °C y 10 °C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El solvente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se añadieron entonces agua (500 mL) y acetato de etilo (1,2 L) y la reacción se repartió entre las d s 15 fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2X, 150 mL) y entonces se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente proporcionó un líquido tostado que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/Hexano - 30/70 a EtOAc - 100) para 20 proporcionar 27,8 g de la amina como un sólido blanco (espec. masas M⁺ = 324, pf = 79,1 - 79,6 °C).

Paso B: Preparación de piperidin-4-ilcarbamato de bencilo



25

La bencil amina (27,8 g, 85,7 mmol) se disolvió en 400 mL de cloruro de metileno a temperatura ambiente y se añadió gota a gota 1-cloro-etilcloroformato (25,4 g, 178 mmol)

en 50 mL de clorur de metilen por adición en embudo. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y se añadió metanol 500 mL). La reacción se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La eliminación de la solución de reacción por evaporación proporcionó 26,3 g de la piperidina como un sólido blanco apagado (espec. masas $M+1 = 235$, $pf = 190,7 - 192,2$ °C).

10 Paso C: Preparación de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilcarbamato de bencilo

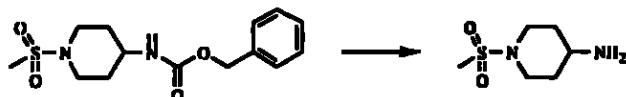


15 La piperidina protegida (10 g, 42,7 mmol) y trietilamina (12 mL, 86,7 mmol) se disolvieron en 500 mL de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota sulfonilcloruro de metano (4,3 mL, 55,5 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno vía adición por embudo. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Acetato de etilo (500 mL) y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5M, 350 mL). La reacción se repartió entre las dos fases y la fase acuosa se eliminó. La fase orgánica se lavó de nuevo con una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5M, 2X, 100 mL) y luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 100 mL). El solvente de reacción se secó entonces

ces (salmuera, MgSO_4) y se evaporó a presión reducida para proporcionar 9,2 g de la sulfonamida de metano (pf = 148,6 - 152,8 C).

Paso D: Preparación de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina

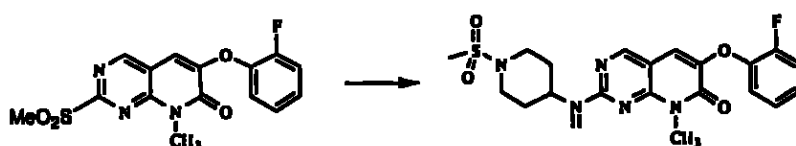
5



La sulfonamida de metano (9,2 g, 29,5 mmol) se dis-
 10 vió en 200 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente n
 un frasco de fondo redondo de 500 mL bajo una atmósfera de
 nitrógeno. Se añadió entonces paladio en Carbono (10%, 2 -
 3 g) y el recipiente de reacción se bombeó con hidrógen
 gas (3X). Un globo de hidrógeno' gas se puso en el frasco de
 reacción y la solución se agitó durante 15 horas (se añadió
 15 más catalizador y se rellenó el globo de hidrógeno si fuera
 necesario). Se añadió cloruro de metileno (100 mL) a la
 reacción y se filtró a través de una malla de celite. La
 evaporación de los solventes bajo presión reducida propor-
 cionó 4,63 g de la amina deseada (espec. masas $M+1 = 179$,
 pf = 65,3 - 65,7 °C).

20 *Paso E: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-([1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino)pirido[2,3-d]piri-
 midin-7(8H)-ona*

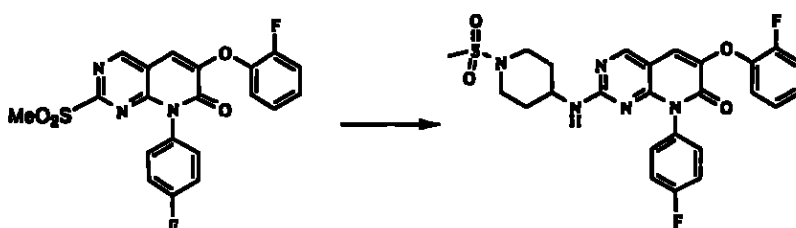
25



Una mezcla de sulfona 2 (0,2 g, 0,57 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (Ejemplo 29 - Pasos A-D, 0,243 g, 1,36 mmol) en 0,45 mL de 1-metil-2-pirrolidin na

se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió metanol (0,2 - 0,5 mL). El producto precipitó y se aisló por filtración. El sólido se transfirió a un frasco con metanol (5 mL). La adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) seguida por agitación proporcionó la sal de hidrocloreuro que se aisló como un sólido (0,143 g, espec. masas $M+1 = 448$).

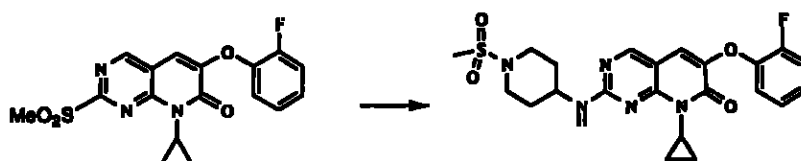
Ejemplo 30: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-(4-fluorofenilo)-2-([1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 11 (0,2 g, 0,46 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (Ejemplo 29 - Pasos A-D, 0,112 g, 0,62 mmol) en 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió acetato de etilo (40 mL). La reacción se transfirió, se secó (salmuera, $MgSO_4$) y se evaporó para proporcionar un producto crudo. La purificación de éste vía cromatografía (SiO_2 , prep. placa TLC, EtOAc/Hexano - 80/20) seguida por aislamiento y evaporación bajo presión reducida proporcionó la amina libre. Este producto se disolvió en cloruro de metileno y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 0,4 mL) seguido por agitación. La sal de hidrocloreuro se aisló como un sólido por filtración y secado (0,13 g, espec. masas $M+1 = 528$, pf = 223,4 - 225 °C).

Ejemplo 31: Preparación de 8-cicl propil-6-(2-fluoro-
fenoxi)-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido-
[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

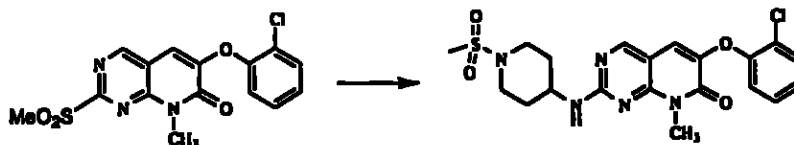
5



Una mezcla de sulfona 10 (0,361 g, 0,97 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (Ejemplo 29 - Pasos A-D, 0,262 g, 1,47 mmol) en 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL). La mezcla de reacción se repartió entre las dos fases y la fase acuosa se descartó. La fase orgánica se secó entonces (salmuera, MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un producto crudo. La purificación de éste por cromatografía (SiO₂, prep. Placa TLC, EtOAc/Hexano - 80/20) seguida p r aislamiento y evaporación bajo presión reducida proporcionó la amina libre. Este producto se disolvió en cloruro de metileno y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) seguido por agitación. La sal de hidrocloreuro se aisló c mo un sólido por filtración y secado (0,27 g, espec. masas M+1 = 474).

Ejemplo 32: Preparación de 6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-{[1-
(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-
7(8H)-ona

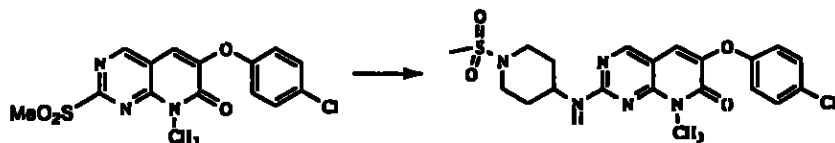
25



Una mezcla de sulfona 6 (0,2 g, 0,55 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (Ejempl 29 - Pasos A-D, 0,195 g, 1,09 mmol) en 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y metanol (1 mL) se añadió. El producto precipitó y se aisló por filtración. El sólido se transfirió a un frasco con metanol (5 mL). La adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) seguida por agitación proporcionó la sal de hidrocloreuro que se aisló como un sólido (0,145 g, espec. masas M+1 = 465).

Ejemplo 33: Preparación de 6-(4-clorofenoxi)-8-metil-2-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

15



Una mezcla de sulfona 7 (0,17 g, 0,46 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (Ejemplo 29 - Pasos A-D, 0,164 g, 0,92 mmol) en 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió metanol (1 mL). El producto precipitó (3 días) y se aisló por filtración. El sólido se transfirió a un frasco con metanol (5 mL). La adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) seguida por agitación proporcionó la sal de hidrocloreuro (0,2 g, espec. masas M+1 = 465).

Ejemplo 34: Preparación de 2-(ciclopropilamino)-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 2 (0,35 g, 1,0 mmol) y ciclopri -
5 pilamina (1 mL, 14 mmol) se calentó a 60 °C durante 8 horas
bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se
enfrió, se evaporó bajo presión reducida y se purificó p r
cromatografía en columna (SiO₂, Hexano/EtOAc - 3/2). El
producto se suspendió en metanol, se añadió ácido cl r -
10 hídrico en éter (1M, 1,5 eq) y la reacción se agitó durante
30 minutos. El aislamiento del sólido por filtración y el
secado proporcionó la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1
= 327, pf = 178,2 - 179,6 °C).

Ejemplo 35: Preparación de 2-(ciclopentilamino)-6-(4-
15 fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

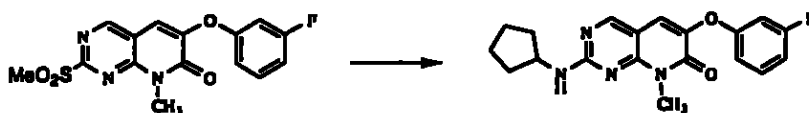


Una mezcla de 4-fluorofenoxi sulfona (ver Ejemplo 8,
20 sustituyendo 4-fluorofenoxiacetato de metilo por 2-
fluorofenoxiacetato de metilo -Paso A - B, 0,4 g, 1,26
mmol) y ciclopentilamina (Aldrich, 0,146 g, 1,71 mmol) n
0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante
3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió meta-
25 nol (1 mL). El producto precipitó y se aisló por filtra-
ción. El sólido se transfirió a un frasco con metanol (5
mL). La adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter
(1M, 1,5 eq) seguida por agitación proporcionó la sal de

hidrocloruro (0,165 g, espec. masas $M+1 = 355$).

Ejemplo 36: Preparación de 2-(ciclopentilamino)-6-(3-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

5

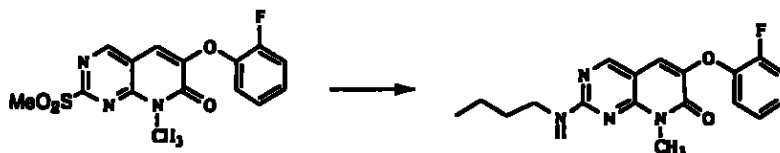


Una mezcla de sulfona 3 (0,2 g, 0,57 mmol) y ciclopentilamina (0,146 g, 1,71 mmol) en 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió metanol (1 mL). El producto precipitó y se aisló por filtración. El sólido se transfirió a un frasco con metanol (5 mL). La adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq) seguida por agitación proporcionó la sal de hidrocloruro (0,105 g, espec. masas $M+1 = 355$).

15

Ejemplo 37: Preparación de 2-(butilamino)-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

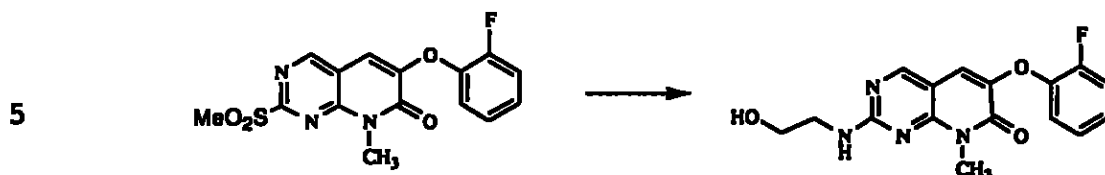
20



Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) y butilamina (0,017 g, 0,17 mmol) en 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar la amina (0,019 g, espec. masas $M+1 = 343$).

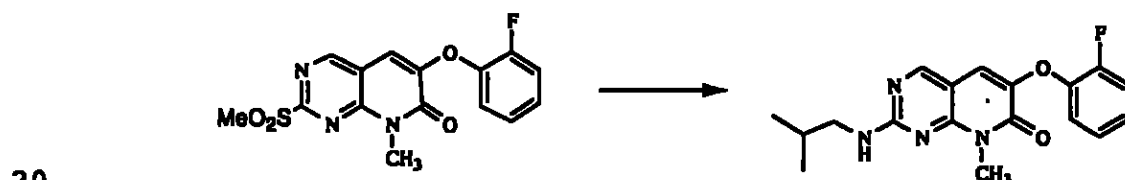
25

Ejemplo 38: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(2-hidroxietil) amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



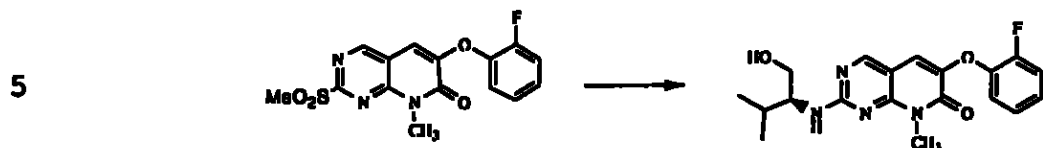
Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-aminoetanol (0,015 g, 0,2 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el cloroformo se eliminó por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar la amina (0,027 g, espec. masas M+1 = 331).

15 Ejemplo 39: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-(isobutilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), isobutilamina (0,013 g, 0,18 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el cloroformo se eliminó por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar la amina (0,038 g, espec. masas M+1 = 343).

Ejemplo 40: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-{[(1S)-1-(hidroxilo metil)-2-metilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

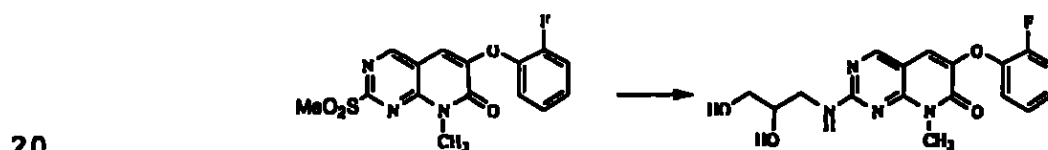


Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) y (2S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (0,044 g, 0,43 mmol) en 0,1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 3 horas.

10 La mezcla de reacción se enfrió, se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno, se filtró a través de un agente secante (MgSO₄) y se evaporó baj presión reducida para proporcionar la amina (0,047 g, es-

15 pec. masas M+1 = 373).

Ejemplo 41: Preparación de 2-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

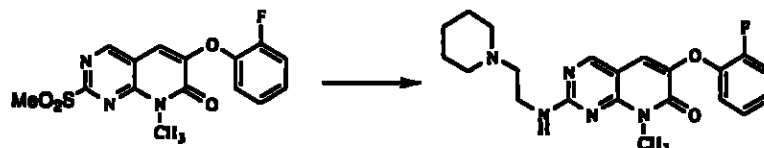


Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) y 3-aminopropano-1,2-diol (0,016 g, 0,18 mmol) en 0,1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, metanol/agua (90/10, 1 mL) se

25 añadió pero no se formó precipitado. Por lo tanto se eliminaron todos los solventes por evaporación bajo presión reducida, se añadió agua (1 mL) y acetato de etilo (1 mL) y se repartió el producto en la capa orgánica. La fase acuosa

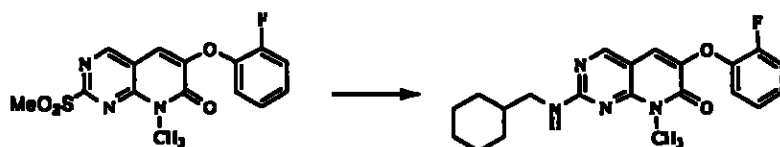
se eliminó; el acetato de etilo se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar la amina (0,034 g, espec. masas M+1 = 361).

5 Ejemplo 42: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(2-piperidin-1-iletíl)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



10 Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-piperidin-1-iletílamina (0,022 g, 0,17) mmol en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evapo-
15 ración. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó para proporcionar la amina (0,041 g, espec. masas M+1 = 398).

20 Ejemplo 43: Preparación de 2-[(ciclohexilmetil)amino]-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

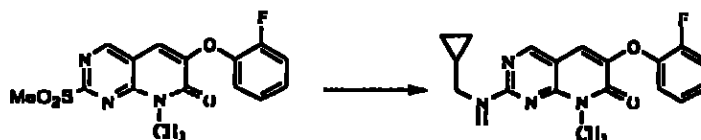


25 Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), ciclohexilmetilamina (0,019 g, 0,17 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en

cloruro de metileno y se evaporó para pr porcionar la amina (0,045 g, espec. masas M+1 = 383).

Ejemplo 44: Preparación de 2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2-fluoro fenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

5

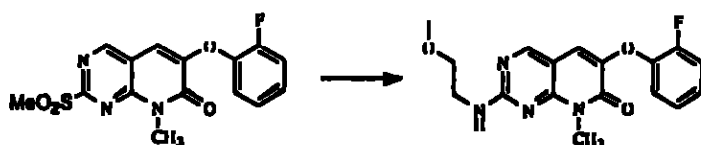


Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), ciclopropilmetilamina (0,02 g, 0,28 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar la amina (0,03 g, espec. masas M+1 = 341).

15

Ejemplo 45: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(2-metoxietil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

20

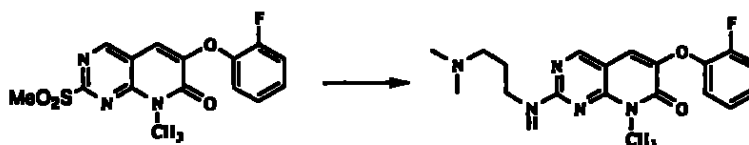


Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-metoxietilamina (0,02 g, 0,27 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar la amina (0,04 g, espec. masas M+1 = 345).

25

Ejemplo 46: Preparación de 2-{{3-(dimetilamino)propil}-amino}-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

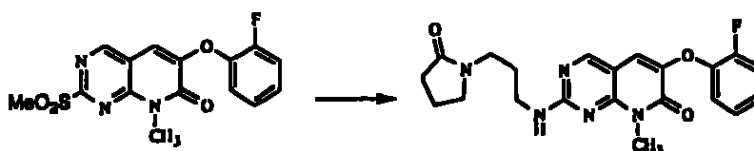
5



Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina (0,018 g, 0,18 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó para proporcionar la amina (0,045 g, espec. masas $M+1 = 372$).

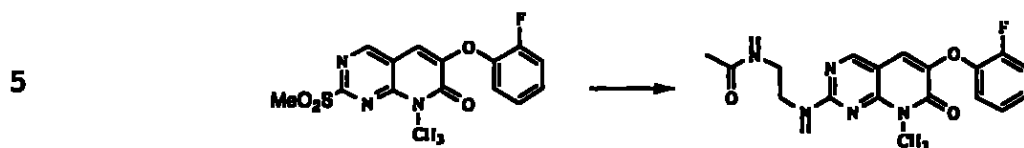
15 Ejemplo 47: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil}amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

20



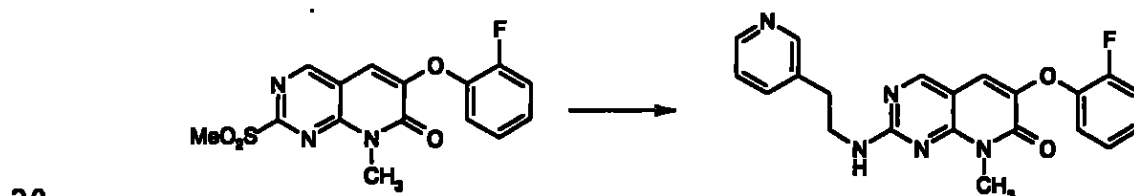
Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (0,024 g, 0,17 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó para proporcionar la amina (0,033 g, espec. masas $M+1 = 412$).

Ejemplo 48: Preparación de N-(2-([6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino)etil)acetamida



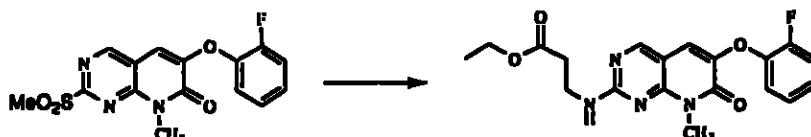
Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), N-(2-aminoetil)acetamida (0,024 g, 0,18 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó para proporcionar la amina (0,035 g, espec. masas M+1 = 373).

15 Ejemplo 49: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(2-piridin-3-ilet)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-piridin-3-iletilamina (0,021 g, 0,17 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. Metanol/agua (90/10, 1 mL) se añadió y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó para proporcionar la amina (0,039 g, espec. masas M+1 = 392).

Ejemplo 50: Preparación de N-[6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-β-alaninato de etilo



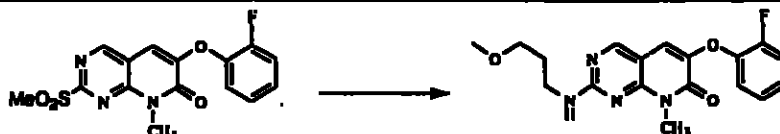
5

A una solución de sal de hidrocloreto etil β-alaninat (0,053 g, 0,34 mmol) en 3 mL de cloroformo a temperatura ambiente se añadió MP Resina de Carbonato (Argonaut Technologies Inc.; Foster City, CA; USA, 0,45 g). Ésta se dejó agitar durante 1 hora y entonces se añadió Sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol). La reacción se llevó a 65 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió entonces y la resina se eliminó por filtración. La evaporación del solvente y la cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) y la subsiguiente evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó la amina (0,027 g, espec. masas M+1 = 387).

10

15

Ejemplo 51: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(3-metoxipropil) amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



20

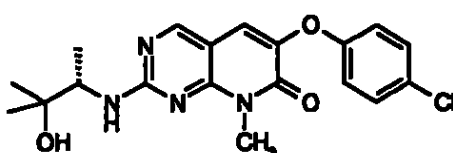
25

Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 3-metoxipropilamina (0,015 g, 0,17 mmol) en 1,5 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (tampón Supelco (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) 3mL, SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) y la subsiguiente evaporación para proporcionar la amina (0,027

g, espec. masas $M+1 = 359$).

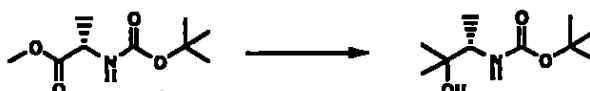
Ejemplo 52: Preparación de 6-(4-clorofenoxi)-2-{[(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

5



Paso A: Preparación de terc-butil (1S)-2-hidroxi-1,2-dimetil propil carbamato

10



A una solución a 0 °C de *N*-(terc-butoxicarbonilo)-*L*-alaninato de metilo (10,0 g, 49,3 mmol) en 70 mL de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió
15 cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 70 mL, 210 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 a 45 min. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El solvente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se
20 añadió entonces agua (500 mL) y acetato de etilo (1,2 L) y la reacción se repartió entre las dos fases. La fase orgánica se secó (salmuera, $MgSO_4$) y la evaporación del solvente proporcionó un líquido que se cromatografió (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH - 90/10$) proporcionando 9,6 g de la amina protegida como un líquido (espec. masas $M+1 = 204$).
25

Paso B: Preparación de (3S)-3-amino-2-metilbutan-2-ol



A una solución de 0 °C del carbamato (9,6 g, 47,3 mmol) en 96 mL de cloruro de metileno bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (4 mL, 51,9 mmol) gota a gota. Tras completar la adición, la mezcla de
5 reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió t-Butanol (2-3 mL) a la reacción y los solventes/volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La adición de tolueno (3X, 75 mL) con evaporación seguida por el secado en un horno de vacío proporcionó la
10 amina en bruto que era un sólido. Este material se transfirió a un frasco y se añadieron entonces con agitación, metanol (10 mL) y ácido clorhídrico (12M, 5-7 mL). Tras 30 minutos, la sal de hidrocioruro de la amina se formó como un precipitado y éste se aclaró con tolueno (50 mL) y Et₂O
15 (2X, 150 mL) y entonces se secó bajo presión reducida (espec. masas M+1 = 104, pf = 128,1 - 130,1 °C). Nota: Esta amina es hidróscopica y se tuvo cuidado de no exponerla mucho rato al aire/agua durante su aislamiento.

Paso C: Preparación de 6-(4-clorofenoxi)-2-(((1S)-2-
20 hidroxil-1,2-dimetilpropil)amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

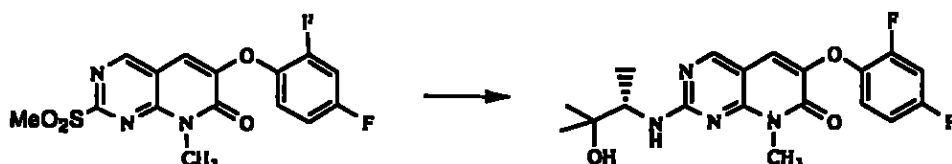


A una solución de sal de hidrocioruro de (3S)-3-amin -
25 2-metilbutan-2-ol (0,077 g, 0,55 mmol) en 3 mL de cloroformo a temperatura ambiente se añadió MP Resina de Carbonat (Argonaut Technologies Inc., 0,75 g). Ésta se dejó agitar durante 1 hora y entonces se añadió Sulfona 7 (0,1 g, 0,28

mmol). La reacción se llevó a 60 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió entonces y la resina se eliminó por filtración. La evaporación del solvente y la cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) proporcionó un producto
5 crudo que se cromatografió una segunda vez (SiO₂, gradiente CH₂Cl₂/Hexano - 1/1 a CH₂Cl₂/MeOH - 99/1). El aislamiento de las fracciones apropiadas seguida por la evaporación del solvente a presión reducida proporcionó la amina (0,032 g, espec. masas M+1 = 389).

10 Ejemplo 53: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

15



20

25

A una solución de sal de hidrocloreuro (3S)-3-amino-2-metilbutan-2-ol (0,24 g, 1,77 mmol) en 3 mL de acetonitril a temperatura ambiente se añadió cianuro de trimetilsilil (Aldrich, 0,7 mL, 5,2 mmol). Éste se sometió a reflujo durante 30 minutos, enfriado a temperatura ambiente y entonces se añadió Sulfona 5 (0,367 g, 1,0 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y solución acuosa de hidróxido sódico (2N, 1-3 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. La reacción se evaporó y se añadió acetato de etilo (25 mL). El secado de la solución orgánica (salmuera, 3X), seguida por evaporación bajo presión reducida y la cromatografía (SiO₂, prep. placa TLC,

EtOAc/Hexano - 75/25) proporcionó el pr ducto brut . Éste se disolvió en cloruro de metileno (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's). El aislamiento del sólido por filtración y el secado proporcionó 0,16 g de la
5 sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 = 391, pf = 104,3 - 107,5 °C).

Ejemplo 54: Preparación de 6-(2-fluorobencil)-2-{[(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-
d]pirimidin-7(8H)-ona

10

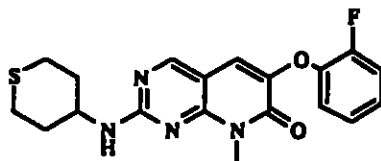
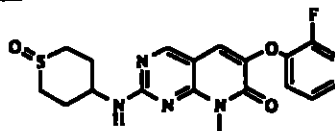


A una solución de sal de hidrocloreuro de (3S)-3-amin - 2-metilbutan-2-ol (0,31 g, 2,21 mmol) en 3 mL de acetoni-
15 trilo a temperatura ambiente se añadió N,N-diisopropil- etilamina (0,7 mL, 4 mmol). Éste se sometió a reflujo du- rante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y enton- ces se añadió Sulfona 8 (0,4 g, 1,15 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se enfrió a temperatura
20 ambiente. Se añadió acetato de etilo (25 mL) y esta solu- ción se secó (salmuera - 3X, MgSO₄). La evaporación baj presión reducida y la cromatografía (SiO₂, prep. placa de TLC, EtOAc/Hexano - 75/25) proporcionó el producto en bru- to. Éste se disolvió en cloruro de metileno (1-2 mL) y se
25 añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's). El aislamiento del sólido por filtración y el secado proporcionó 0,25 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 = 371, pf = 162,9 - 170,5 °C).

249
K6

**Ejemplo 55: Preparación de 6-(2-fluor fenoxi)-8-metil-2-
[(1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-
d]pirimidin-7(8H)-ona:**

5



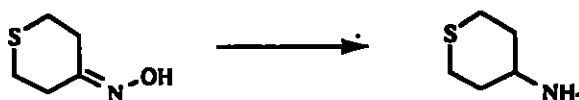
10 Paso A: Preparación de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona oxima:



Una mezcla de suspensión de tetrahidrotiopiran-4-ona (5 g, 43 mmol), acetato sódico trihidrato (29,26 g, 215 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (14,9 g, 215 mmol) en 200 mL de etanol se calentaron a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes/volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua helada (400 mL) y se extrajo con acetato de etil (3X, 150 mL). La solución orgánica se secó (salmuera, MgSO₄) y se evaporó proporcionando 5,6 g de la oxima de tianona como un sólido blanco (espec. masas M⁺ = 131).

Paso B: Preparación de 4-aminotetrahidrotiopirano:

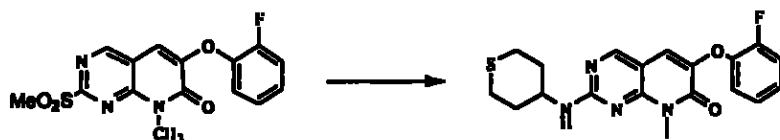
25



A una solución de hidruro de litio aluminio (1M, 76 mL, 76 mmol) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente

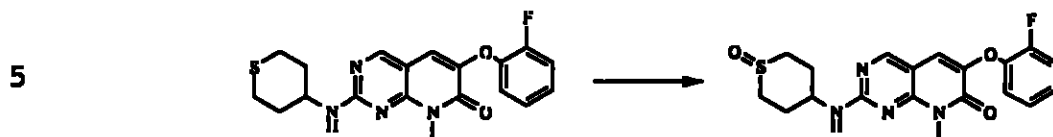
bajo una atmósfera de nitrógeno (1M, 76 mL, 76 mmol) se
añadió gota a gota la oxima de tianona (2 g, 15 mmol) en 30
mL de tetrahidrofurano. Tras completar la adición, la mez-
cla se agitó a reflujo durante 7 horas y luego a temperatu-
ra ambiente durante 12 horas. Se añadió agua (2,9 mL) len-
tamente (gota a gota) a la suspensión, seguida por una s-
olución acuosa de hidróxido sódico (15%, 2,9 mL). Se añadió
entonces agua adicional (8,7 mL) y la mezcla de reacción se
agitó durante 30 minutos, se filtró a través una malla de
celite y se aclaró con acetato de etilo (200 mL). El fil-
trado se secó (salmuera, MgSO₄) y se evaporó bajo presión
reducida proporcionando 1,62 g del 4-aminotetrahidro-
tiopirano (espec. masas M+1 = 118).

Paso C: Preparación 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-
(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-
7(8H)-ona:



Una mezcla de sulfona 2 (1,0 g, 2,9 mmol) y 4-
aminotetrahidrotiopirano (0,67 g, 5,8 mmol) en 1 mL de 1-
metil-2-pirrolidinona se calentó a 80°C durante 1 hora. La
mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo
(100 mL) y la solución orgánica se lavó con agua (3X, 75
mL) y entonces se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del
solvente bajo presión reducida y la cromatografía en colum-
na (SiO₂, EtOAc/Hexano - 40/60) proporcionaron 0,84 g del
sulfuro como un sólido blanco que se utilizó en el Paso D.

Paso D: Preparación de 6-(2-fluor fenoxi)-8-metil-2-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



El sulfuro (0,84 g, 2,2 mmol) se disolvió en 80 mL de diclorometano y se enfrió a 5°C como ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 0,5 g, 2,2 mmol) se añadió en tres
10 porciones durante un periodo de 30 minutos. La reacción se completó en 30 minutos y la mezcla se lavó con solución acuosa de sulfito sódico (10%, 100 mL) seguida por solución acuosa saturada de bicarbonato sódico frío. La solución se secó (salmuera, Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida.
15 El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) proporcionando el sulfóxido de amina. Este producto (0,4 g) se disolvió en acetato de etilo/diclorometano (1/1, 1 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,2 mL 1,2 eq). Una suspensión blanca se formó
20 y ésta se agitó durante 15 minutos. La filtración del sólido y el aclarado con éter proporcionó 385 mg de la sal de hidrocloreuro (espec. masas M+1 = 403, pf = 188,8-189,7°C).

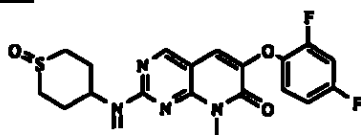
Ejemplo 56: Preparación de 2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
25



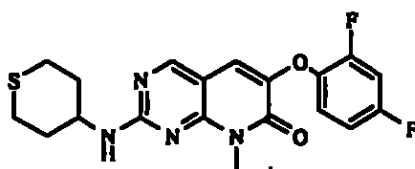
Una mezcla del sulfóxido (0,47 g, 1,2 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (0,26 g, 1,2 mmol) en 50 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se paró entonces con una solución acuosa de sulfito sódico (10%, 100 mL), entonces se lavó con solución acuosa saturada fría de bicarbonato sódico (100 mL). La solución orgánica se secó (salmuera, Na₂SO₄), se evaporó bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 97/3) proporcionando 0,45 g de la sulfona. Ésta se disolvió en metanol/diclorometano (5/95, 1 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,3 mL). Se formó una suspensión y ésta se agitó durante 30 minutos. La filtración del sólido y el aclaramiento con éter proporcionó 413 mg de la sal de hidrocioruro (espec. masas M+1 = 419, pf = 186,2 - 230,7°C, muestra parcialmente fusionada en todo el rango).

Ejemplo 57: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-[(1-oxido tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

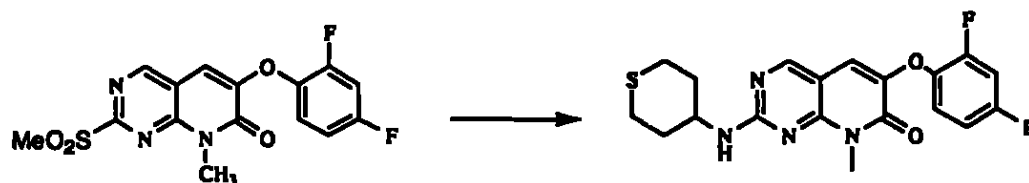
20



25

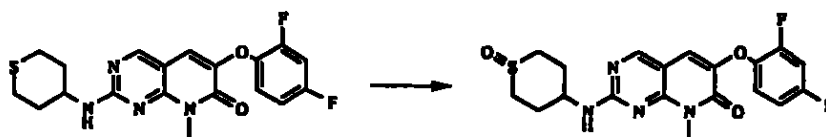


Paso A: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



5 Una mezcla de sulfona 5 (1,14 g, 3,1 mmol) y 4-aminotetrahidrotiopirano (0,73 g, 6,2 mmol) en 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 70 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo (100 mL). La solución orgánica se lavó entonces con agua
10 (3X, 75 mL) y se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente y la cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc - 90/10) proporcionó 0,9 g del sulfuro (pf. 230,7-232,8, MS (M+H) = 405) que se utilizó en el Paso B.

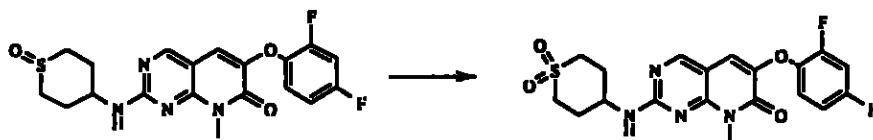
Paso B: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxy)-8-metil-2-
15 [(1-oxido tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



20 El sulfuro (0,9 g, 2,2 mmol) se disolvió en 80 mL de diclorometano y se enfrió a 5 °C como ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 0,5 g, 2,2 mmol) se añadió en tres porciones durante un periodo de 30 minutos. La reacción se completó en 20 minutos y la mezcla se paró con solución
25 acuosa de sulfito sódico (10%, 100 mL) seguida por solución saturada acuoso fría de bicarbonato sódico. La solución se secó (salmuera, MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂,

CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) proporcionando el sulfóxido de amina. Este producto (0,35 g, 0,8 mmol) se disolvió en 1 ml de diclorometano y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,0 mL). Se formó una suspensión y ésta se agitó durante 15 minutos. La dilución del sólido con éter (10 mL), la filtración y el aclarado con éter proporcionó 344 mg de la sal de hidrocloreuro (esp. masas M+1= 421, p_f = 201,8 -202,5 °C).

10 Ejemplo 58: Preparación de 2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metilpirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

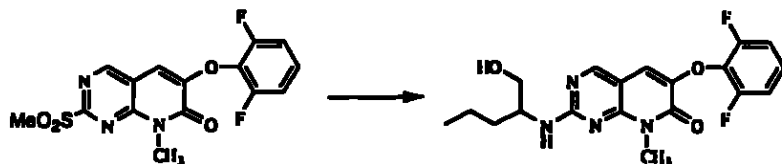


Una mezcla del sulfóxido (0,6 g, 1,4 mmol) y 3-cloroperbenzoico ácido (0,48 g, 1,5 mmol) en 50 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se paró entonces con una solución acuosa de sulfito sódico (10%, 100 mL), entonces se lavó con solución acuosa saturada fría de bicarbonato sódico (100 mL). La solución orgánica se secó (salmuera, Na₂SO₄), se evaporó bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) proporcionando 0,41 g de la sulfona. Ésta se disolvió en metanol/diclorometano (5/95, 1 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,1 mL) y la solución se agitó durante 15 minutos. La evaporación bajo presión reducida seguida por adición de éter (10 mL) y agitación proporcionó un sólido. La filtración del precipitado y el aclarado con

éter proporcionó 382 mg de la sal de hidrociorur (espec. masas $M+1 = 437$, $pf = 251,7 - 254,9$ °C).

Ejemplo 59: Preparación de 6-(2,6-difluorofenoxi)-2-([1-(hidroximetil)butil]amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimi-

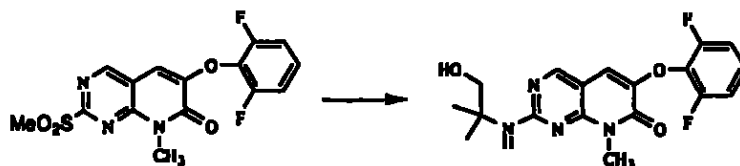
5 7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 4 (0,38 g, 1 mmol) y 2-aminopentán-1-ol (0,35 g, 3,4 mmol) en 0,5 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 80 °C durante 1 hora y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol/agua (9/1, 1-2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticoloso del precipitado con éter y luego agua seguida por el secado, proporcionó la amina libre. Ésta se disolvió en metanol (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La evaporación de los orgánicos, seguida por la adición de eter/metanol (1-2 mL) proporcionó un precipitado. El aislamiento de este sólido por filtración y el secado proporcionó 0,28 g de la sal de hidrocioruro (Espec. masas $M+1 = 391$, $pf = 176,7 - 177,7$ °C).

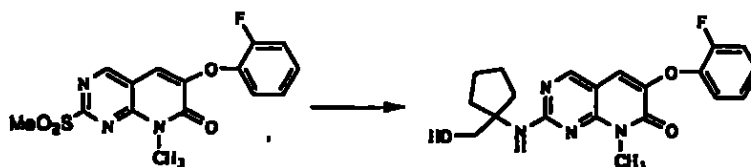
Ejemplo 60: Preparación de 6-(2,6-difluorofenoxi)-2-[(2-hidroxil-1,1-dimetiletil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

25



Una mezcla de sulfona 4 (0,38 g, 1 mmol) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,35 g, 3,4 mmol) en 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 80 °C durante 1 hora y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol/agua (9/1, 1-2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticoloso del precipitado con éter y luego agua seguida por el secado proporcionó la amina libre. Ésta se disolvió en metanol (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1 M) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La evaporación de los orgánicos, seguida por la adición de éter/metanol (1-2 mL) proporcionó un precipitado. El aislamiento de este sólido por filtración y el secado proporcionó 0,212 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 = 377, pf = 212,8 - 213,5 °C).

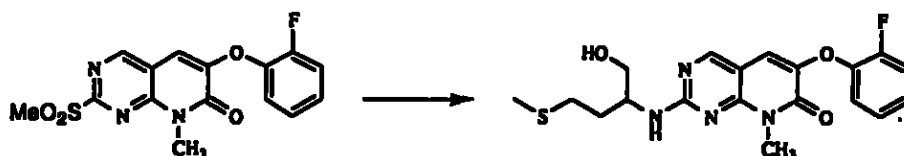
15 Ejemplo 61: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-([1-(hidroximetil)ciclopentil]amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



20 Una mezcla de sulfona 2 (0,353 g, 1 mmol), (1-aminociclopentil)metanol (0,154 g, 1,42 mmol) en 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron entonces agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y la reacción se repartió entre las dos fases. La fase orgánica se secó (salmuera, MgSO₄) y la evaporación del solvente proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 90/10). Las fracciones de la columna se combi-

naron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la amina libre. Ésta se suspendió en metanol (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La evaporación de los orgánicos, seguida por la adición de éter/metanol (1-2 mL) proporcionó un precipitado. El aislamiento de este sólido por filtración y el secado proporcionó 0,279 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas $M+1 = 385$, $pf = 198,6 - 200,3$ °C).

Ejemplo 62: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-([1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 2 (1,04 g, 2,94 mmol), 2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (1,0 g, 9,7 mmol) en 1,0 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió metanol /agua (9/1, 5-7 mL) pero no se formó precipitado. Por lo tanto todos los solventes se eliminaron por evaporación bajo presión reducida, se añadió agua (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). La mezcla de reacción se repartió entre las dos fases y la fase acuosa se eliminó. La solución de acetato de etilo se secó (salmuera, $MgSO_4$) y se evaporó bajo presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH - 95/5$) y las fracciones de columna se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,8 g de la amina libre.

Este producto (0,2 g) se suspendió en metanol (1-3 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La evaporación de los orgánicos, seguida por adición de eter/metanol (1-2 mL) proporcionó un precipitado. El aislamiento de este sólido por filtración y el secado proporcionó 0,125 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 = 405, pf = 130,6 - 132,2 °C).

Ejemplo 63: Preparación de 2-(bencilamino)-6-(4-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

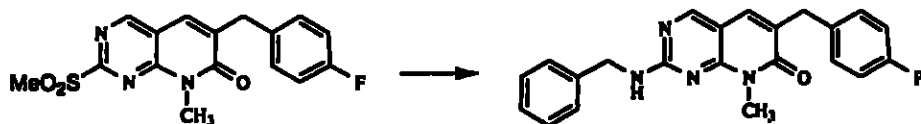
10



Una mezcla de 6-(4-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (ver Ejemplo 8 hecho por reemplazamiento de 2-fluorofenoxiacetato de metilo por 4-fluorofenoxiacetato de metilo - Pasos A y B, 0,35 g, 1,0 mmol) y bencilamina (0,33 mL, 3 mmol) en 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticoloso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó la amina libre. Ésta se disolvió en acetato de etilo (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 eq). El aislamiento del sólido por filtración y el secado proporcionó 0,317 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 = 377, pf = 203,2 - 204 °C).

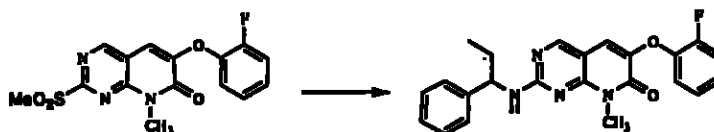
Ejemplo 64: Preparación de 2-(bencilamino)-6-(4-fluorobencil)-8-metil pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

229
176



Una mezcla de sulfona 9 (0,36 g, 1,03 mmol) y bencila-
mina (0,35 mL, 3 mmol) en 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona
5 se agitó a 80 °C durante 1 hora y entonces se enfrió a tem-
peratura ambiente. Se añadió éter (2 mL) y la suspensión se
agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticu-
loso del precipitado con éter seguida por el secado propor-
cionó la amina libre. Ésta se disolvió en metanol (1-2 mL)
10 y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's). Evapora-
ción bajo presión reducida, seguida por agitación c n
éter/metanol (1-3 mL) proporcionó un precipitado. El aisla-
miento de este sólido por filtración y el secado proporci-
nó 0,193 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 =
15 375).

Ejemplo 65: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-
[(1-fenilo propil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



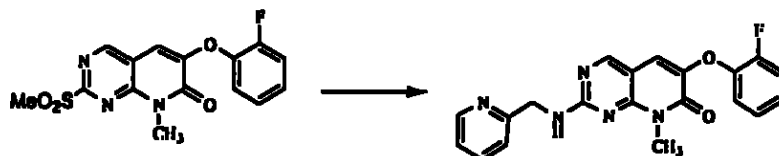
20 Una mezcla de sulfona 2 (0,1 g, 0,286 mmol), α-
etilbencilamina (0,088 mL, 0,573 mmol) en 2 mL de 1-metil-
2-pirrolidinona se calentó a 120 °C durante 12 horas. La
mezcla de reacción se enfrió y se purificó por cromatogra-
fía en columna (SiO₂, Hexano/Acetona - 80/20). Las fracci-
25 nes de columna se combinaron y se concentraron bajo presión
reducida para proporcionar la amina libre. Este producto se
puso en metanol (1-3 mL), se añadió ácido clorhídrico en
éter (1M, 1 eq) y la reacción se agitó durante 30 minut s.

23c
177

El aislamiento de este sólido por filtración, el aclarado con éter y el secado proporcionó 0,084 g de la sal de hidrocloreto (Espec. masas $M+1 = 405$, $pf = 109,4 - 111,3$ °C).

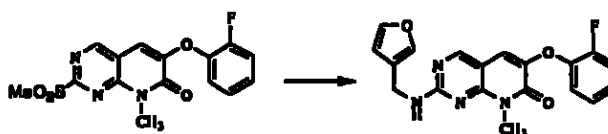
Ejemplo 66: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-

5 [(piridin-2-ilmetil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), piridin-
10 2-ilmetilamina (0,154 g, 1,42 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los solventes se eliminaron por evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de
15 metileno y se evaporó para proporcionar la amina (0,035 g, espec. masas $M+1 = 378$).

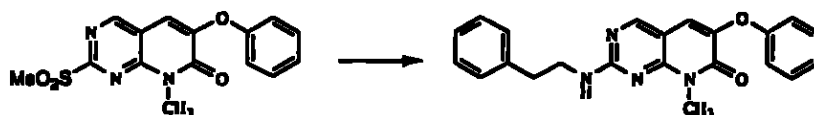
Ejemplo 67: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(3-furilmetil) amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 3-furilmetilamina (0,023 g, 0,23 mmol) en 0,2 mL de cloroformo se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reac-
25 ción se enfrió y los solventes se eliminaron via evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó para proporcionar la amina

(0,042 g, espec. masas $M+1 = 367$).

Ejemplo 68: Preparación de 8-metil-6-fenoxi-2-[(2-feniletíl) amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



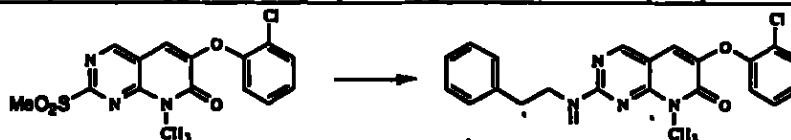
5

Una mezcla de sulfona 1 (0,33 g, 1 mmol) y fenetilamina (0,380 mL, 3 mmol) en 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticoloso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó la amina libre. Ésta se suspendió en metanol (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 2 mL). El aislamiento del sólido por filtración y el secado proporcionó 0,127 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas $M+1 = 373$, pf = 211,8 - 213 °C).

10

15

Ejemplo 69: Preparación de 6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-[(2-fenilo etil) amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



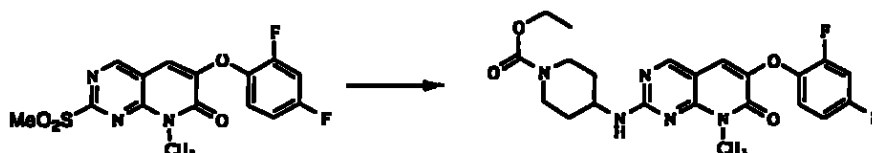
20

Una mezcla de sulfona 6 (0,365 g, 1 mmol) y fenetilamina (0,4 mL, 3,3 mmol) en 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 80 °C durante 1 hora y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter (2-3 mL) pero no se formó precipitado. Por lo tanto los solventes se eliminaron por evaporación bajo presión reducida, se añadió agua (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). La reacción se repartió entre las dos fases y la fase acuosa se eliminó. La

25

solución de acetato de etilo se secó (salmuera, MgSO_4) y se evaporó para proporcionar un residuo. Se añadió éter (2-3 mL) a éste y se formó un precipitado. La filtración, el aclarado con éter adicional y el secado proporcionó la amina libre. Este sólido se suspendió en metanol (1-3 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La filtración, el lavado con éter y el secado proporcionó 0,321 g de la sal de hidrociorur

10 Ejemplo 70: Preparación de etil 4-{{6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il}amino}piperidina-1-carboxilato

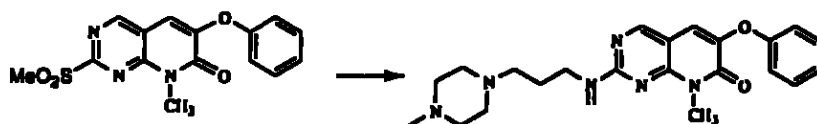


15

Una mezcla de sulfona 5 (1,0 g, 2,72 mmol) y etil 4-amino-1-piperidinacarboxilato (0,93 mL, 5,44 mmol) en 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 80 °C durante 17 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 mL) y la suspensión se agitó toda la noche. La filtración y el lavado meticoloso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó la amina libre. Una porción de este producto (0,100 g, 0,216 mmol) se disolvió en metanol (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1 eq). El aislamiento del sólido por filtración, seguida por aclaramiento con éter y el secado proporcionó 0,317 g de la sal de hidrocioruro (Espec. masas $M+1 = 462$, $pf = 197,0 - 204,0$ °C).

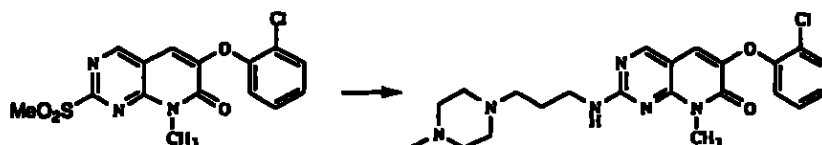
25

Ejemplo 71: Preparación de 8-metil-2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-6-fenoxipirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 5 Una mezcla de sulfona 1 (0,33 g, 1 mmol) y 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina (0,51 mL, 3 mmol) en 0,5 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos.
- 10 La filtración y el lavado meticuloso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó la amina libre. Ésta se suspendió en metanol (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 2 mL). El aislamiento del sólido por filtración y el secado proporcionó 0,183 g de la sal de
- 15 hidrocioruro (Espec. masas M+1 = 409, pf = 180,2- 182,2 °C).

Ejemplo 72: Preparación de 6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



20

- Una mezcla de sulfona 6 (0,38 g, 1 mmol) y 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina (0,46 mL, 2,9 mmol) en 0,4 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 80 °C durante 1 h ra y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter
- 25 (2 mL) y la suspensión se agitó durante 2 horas. La filtración y el lavado meticuloso del precipitado con éter seguida por el secado proporcionó la amina libre. Ésta se suspendió en metanol (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en

éter (1M, X's) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La evaporación de los orgánicos, seguida por adición de eter/metanol (1-2 mL) proporcionó un precipitado. El aislamiento de este sólido por filtración y el secado proporcionó 0,44 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 = 443, pf = 233,9 - 235,5 °C).

Ejemplo 73: Preparación de 2-anilino-6-(4-fluorobencil)-8-metilpirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

10



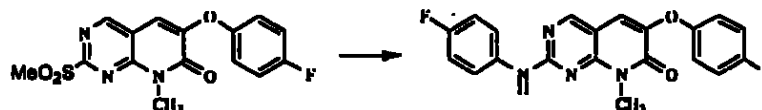
Una mezcla de sulfona 9 (0,4 g, 1,15 mmol) y anilina (0,4 mL, 4,3 mmol) en 0,4 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticoloso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó la amina libre. Ésta se suspendió en metanol (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's) y la reacción se agitó durante 30 minutos. El aislamiento del sólido por filtración, aclarado con éter y el secado proporcionó 0,167 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 = 361, pf = 243,1- 246,3 °C).

15

20

Ejemplo 74: Preparación de 6-(4-fluorofenoxi)-2-[(4-fluorofenil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

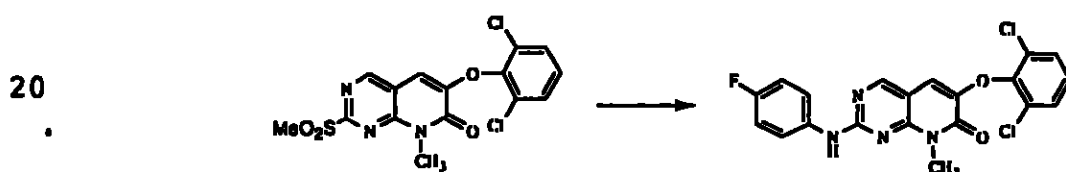
25



Una mezcla de 6-(4-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (ver Ejem-

plo 8 reemplazando metil 2-fluorofenoxiacetato con metil 4-fluorofenoxiacetato- Paso A - B, 0,35 g, 1 mmol) y 4-fluoroanilina (0,284 mL, 3 mmol) en 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y entonces
5 se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticulouso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH -
10 95/5). Las fracciones de columna se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la amina libre. Ésta se suspendió en acetato de etilo (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,2 eq). El aislamiento del sólido por filtración y el secado proporcionó
15 0,101 g de la sal de hidrocioruro (Espec. masas M+1 = 381, pf = 242,3- 242,6 °C).

Ejemplo 75: Preparación de 6-(2,6-diclorofenoxi)-2-[(4-fluorofenil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

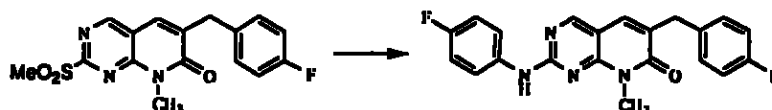


Una mezcla de 6-(2,6-diclorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (ver Ejemplo 12 - Paso A - B, (reemplazando metil 2-fluorofenoxiacetato con metil 2,6-diclorofenoxiacetato) 0,35 g, 1 mmol)
25 y 4-fluoroanilina (0,284 mL, 3 mmol) en 0,5 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL)

y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticulouso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5). Las fracciones de columna se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la amina libre. Ésta se suspendió en acetato de etilo (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,2 eq). El aislamiento del sólido por filtración y el secado proporcionó 0,131 g de la sal de hidrocioruro (Espec. masas $M+1 = 430$, $\text{pf} = 248,2-249,1^\circ\text{C}$).

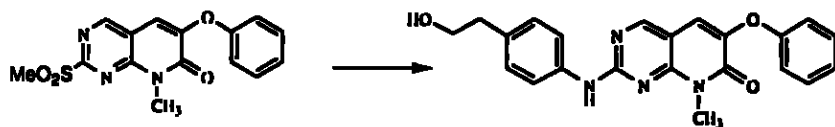
Ejemplo 76: Preparación de 6-(4-fluorobencil)-2-[(4-fluorofenilo)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

15



Una mezcla de sulfona 9 (0,36 g, 1 mmol) y 4-fluoroanilina (0,8 mL, 7,2 mmol) en 0,4 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110°C durante 12 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticulouso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó el producto en bruto. Éste se suspendió en metanol (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's) y la reacción se agitó durante 1 hora. El aislamiento del sólido por filtración, el aclarado con éter y el secado proporcionó 0,207 g de la sal de hidrocioruro (Espec. masas $M+1 = 379$, $\text{pf} = 246-250^\circ\text{C}$).

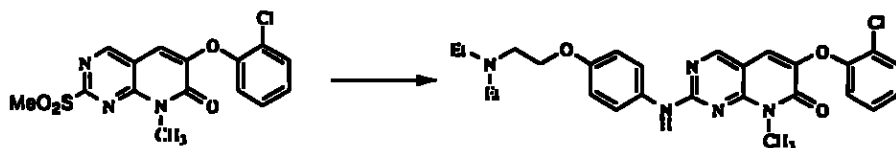
Ejemplo 77: Preparación de 2-([4-(2-hidroxietil)fenil]-amino)-8-metil-6-fenoxipirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



5 Una mezcla de sulfona 1 (0,331 g, 1 mmol) y 2-(4-aminofenilo)etanol (0,411 g, 3 mmol) en 0,5 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración
10 y el lavado meticulouso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó la amina libre. Ésta se suspendió en metanol (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,5 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos. El aislamiento del sólido por filtración y el secado proporcionó 0,127 g de la sal de hidrocloreuro (Espec. masas M+1 =
15 389).

Ejemplo 78: Preparación de 6-(2-clorofenoxi)-2-([4-(2-(dietilamino) etoxi]fenil}amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

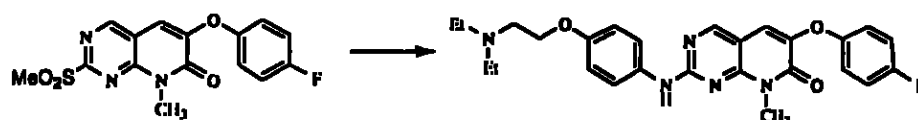
20



Una mezcla de sulfona 6 (0,4 g, 1,1 mmol) y 4-(2-dietilaminoetoxi) anilina (0,8 g, 3,8 mmol) en 0,5 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y
25 entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol/agua (9/1, 1-2 mL) y la suspensión se agitó durante 30

minutos. La filtración y el lavado meticoloso del precipitado con agua seguida por el secado proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5). Las fracciones de columna se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la amina libre. Ésta se suspendió en metanol (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, X's) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La evaporación de los orgánicos, seguida por adición de eter/metanol (1-2 mL) proporcionó a precipitado. El aislamiento de este sólido por filtración y el secado proporcionó 0,16 g de la sal de hidrocloruro (Espec. masas $M+1 = 494$, pf = 255,5 - 261,4 °C).

Ejemplo 79: Preparación de 2-({4-[2-(dietilamino)-etoxi]fenil} amino)-6-(4-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de 6-(4-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (ver Ejemplo 8 - Paso A - B, 0,35 g, 1 mmol) y 4-(2-dietilaminoetoxi) anilina (0,625 g, 3 mmol) en 0,5 mL 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 110 °C durante 12 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La filtración y el lavado meticoloso del precipitado con metanol seguida por el secado proporcionó la amina libre. Ésta se suspendió en acetato de etilo (1-2 mL), se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1,2 eq) y la reacción se agitó durante 30 minutos. El ais-

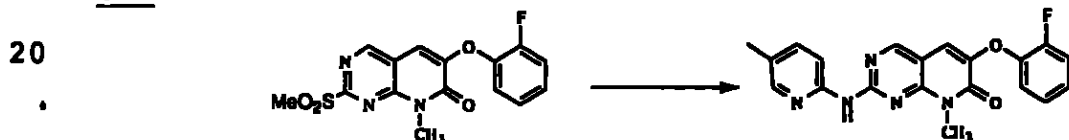
lamiento del sólido por filtración y el secado proporci nó
0,085 g de la sal de hidrocioruro (Espec. masas M+1 = 478,
pf = 245,2 - 246,1°C).

Ejemplo 80: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(3-
5 hidroxipiridin-2-il)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-
7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-
10 aminopiridin-3-ol (0,047 g, 0,43 mmol) en 0,1 mL de 1-
metil-2-pirrolidinona se calentó a 80 °C durante 3 horas. La
mezcla de reacción se enfrió, se añadió metanol/agua
(90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se
lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno, se fil-
15 tró a través de un agente secante (MgSO₄) y se evaporó para
proporcionar la amina (0,040 g, espec. masas M+1 = 380).

Ejemplo 81: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-
[(5-metilpiridin-2-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-
ona

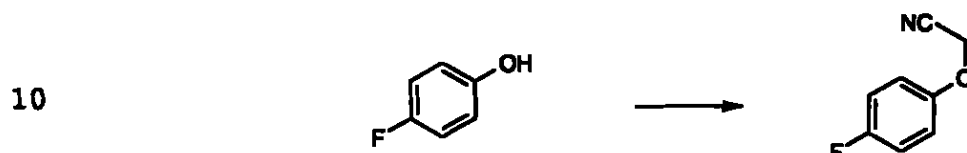


A una solución de 5-metilpiridin-2-amina sal de hidro-
cloruro (0,025 g, 0,17 mmol) en 2 mL de cloroformo a tempe-
ratura ambiente se añadió hidróxido de bario monohidrato
25 (0,16 g, 0,86 mmol). Éste se dejó agitar durante 1 hora, se
filtró y se evaporó bajo presión reducida. Se añadió Sulfo-
na 2 (0,05 g, 0,143 mmol) en 1 mL de cloroformo al residuo,
la reacción se llevó a 65 °C y se agitó durante 24 horas. La

mezcla se enfrió y los solventes se eliminaron via evaporación. Se añadió metanol/agua (90/10, 1 mL) y se formó un precipitado. El producto se lavó con metanol/agua, se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó para proporcionar la amina (0,034 g, espec. masas M+1 = 378).

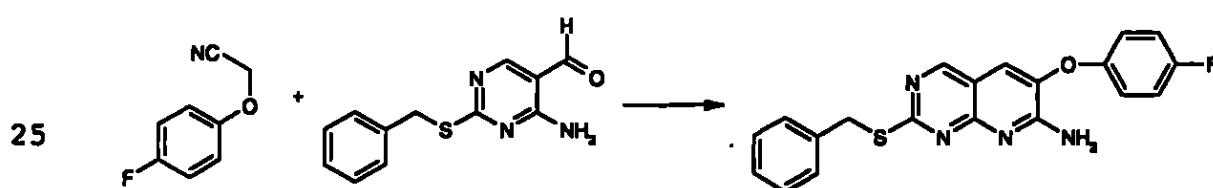
Ejemplo 82: Preparación de 2-(benciltio)-6-(4-fluorofenoxi)pirido[2,3-d] pirimidin-7-amina:

Paso A: Preparación de 4-(fluorofenoxi)acetonitrilo:



Se añadió Yodoacetonitrilo (2,14 mL, 29 mmol) a una suspensión de 4-fluorofenol (3,0 g, 27 mmol) y K_2CO_3 (4,85 g, 35 mmol) en 10 mL de DMF. La reacción se calentó a 60°C durante 15 horas entonces la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo-hexano (1:1, 150 mL, 3X). La solución orgánica se combinó y se lavó con agua (200 mL, 2X), y se secó (salmuera, $MgSO_4$). El solvente se eliminó bajo presión reducida proporcionando 4,1 g del producto.

Paso B: Preparación de 2-(benciltio)-6-(4-fluorofenoxi)pirido[2,3-d] pirimidin-7-amina:

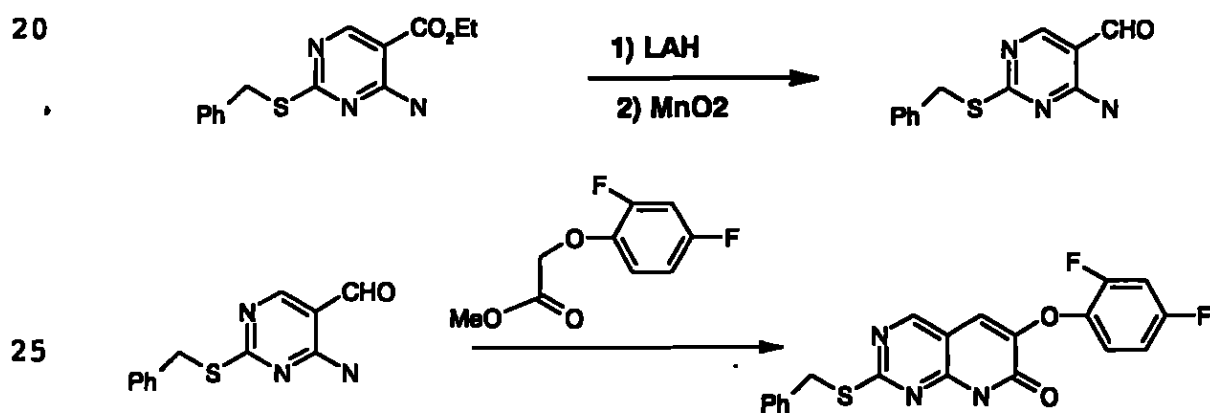


Una mezcla del nitrilo (preparado en el Paso A, 1,83 g, 12 mmol), amino-pirimidina aldehído (2,48 g, 10 mmol) y

K₂CO₃ (7,0 g, 50 mmol) en 30 mL de dimetilformamida se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (125 mL, 3X). La solución orgánica se combinó y se lavó con agua (120 mL, 3X), se secó (salmuera, MgSO₄) y se filtró a través de una columna corta rellena con sílice. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 80/20 a 95/5) proporcionando 1,3 g del producto (espec. masas M+1 = 379, pf = 186,2 -192,2°C).

El desplazamiento del grupo benciltio (o el correspondiente sulfóxido o sulfona) con una amina R¹NH₂ como se ha descrito antes, proporciona compuestos de Fórmula II donde R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno. Alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductiva etc. adicional, proporciona compuestos de Fórmula II donde R⁸ y R⁹ son como se ha descrito en el resumen de la invención.

Ejemplo 83: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-2-(benciltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Paso A: Preparación de 4-Amino-2-benciltiopirimidina-5-carbaldehído

A una solución 1M de hidruro de aluminio litio (185 mL, 185 mmol) en éter dietílico se añadió una solución de 4-amino-2-benciltiopirimidina-5-carboxilato (46 g, 159 mmol) en 500 mL de tetrahidrofurano seco gota a gota durante un periodo de 1,5 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y entonces se enfrió de nuevo a 0 °C antes de pararla cuidadosamente con 7 mL de agua, 7 mL de solución 2 M de sódico hidróxido, seguida por 14 mL de agua. La suspensión resultante se filtró y el residuo filtrado se lavó con 2x300 mL de acetato de etilo. Las fracciones recogidas se concentraron para proporcionar 45,7g de 4-amino-2-benciltiopirimidina-5-metanol como un sólido blanco.

Una suspensión de 4-amino-2-benciltiopirimidina-5-metanol (45,7 g) obtenido antes en 800 mL de cloruro de metileno se trataron con polvo de óxido de manganeso activado (87 g). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, luego se filtró a través de una malla de celite. El residuo filtrado se lavó repetidamente con una solución de cloruro de metileno caliente y metanol. Las fracciones combinadas se concentraron para proporcionar 25 g de 4-amino-2-benciltiopirimidina-5-carboxaldehído como un sólido blanco.

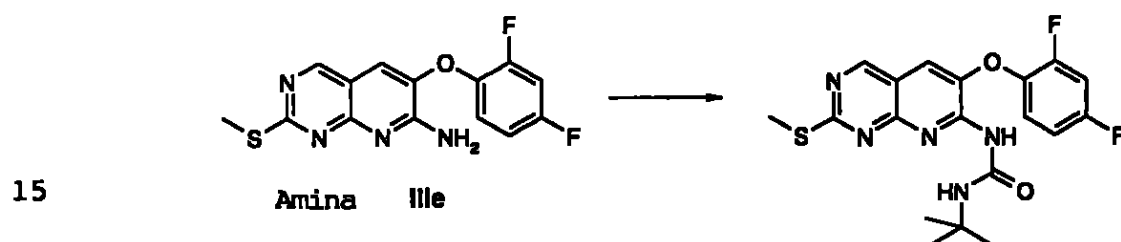
Paso B: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-2-(benciltio)pirido[2,3-d]pirimidina-7(8H)-ona:

A una mezcla de 4-amino-2-benciltiopirimidina-5-carboxaldehído (19,5 g, 80 mmol) y metil 2,4-difluorofenoxiacetato (25,6 g, 119 mmol) en NMP (50 mL) se

añadió carbonato potásico (16,5 g, 119 mmol). La mezcla se calentó a 80-90 °C durante dos días y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a agua helada (1000 g) y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavó con agua y eter, y secó para proporcionar 27 g del sulfuro (Espec. masas M+1 = 398, pf = 240 - 244 °C).

Ejemplo 84: Preparación de 1-terc-Butil-3-[6-(2,4-difluorofenoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-urea

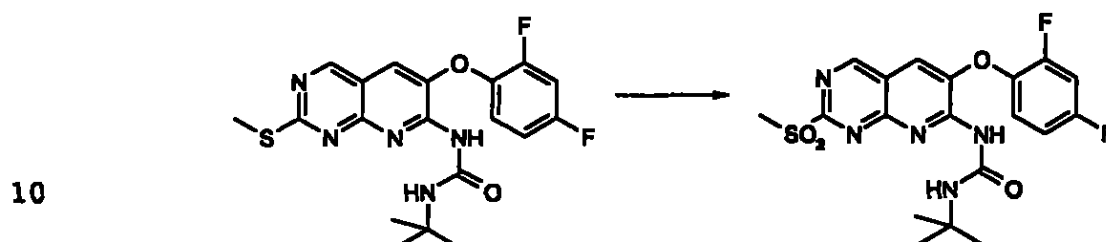
10 Paso A: Preparación de 1-terc-Butil-3-[6-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilsulfanil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-urea:



A una solución de la amina IIIe (preparada de forma similar como se ha descrito en el ejemplo 82) (0,32 g, 1,0 mmol) en 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona a temperatura ambiente se añadió el hidruro sódico (60%, 0,04 g, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió t-Butilisocianato (0,01 g, 0,11 mL, 1,0 mmol) gota a gota durante un periodo de tres minutos. La solución marrón oscura se agitó entonces durante dos horas más y se vertió en 50 mL de HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo (2X, 50 mL). La solución combinada de acetato de etilo se lavó con agua (3X, 75 mL) y se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente y la purificación del producto por

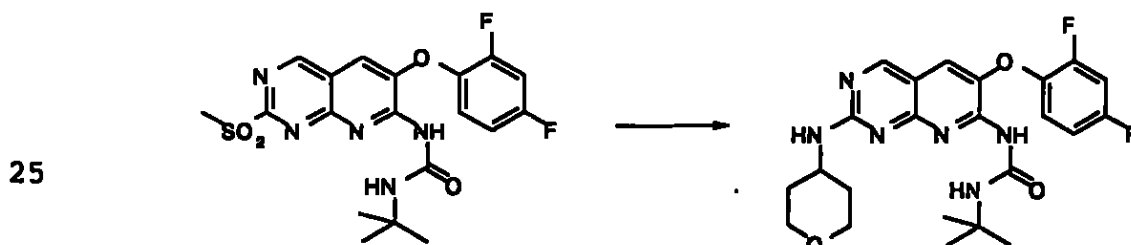
cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 10% en diclorometano proporcionó 0,164 g del sulfuro deseado.

Paso B: Preparación de 1-terc-Butil-3-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-metanosulfonil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-urea:



A una solución de sulfuro (0,164 g, 0,4 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (77% max, 0,19 g, 0,88 mmol) a 5°C. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 15 horas y se vertió en NaHSO₃ acuoso al 10%. La solución orgánica se lavó entonces con NaHCO₃ acuoso al 10% y se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente proporcionó 0,176 g de la sulfona (espec. masas M+1 = 452).

Paso C: Preparación de 1-terc-Butil-3-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-urea:

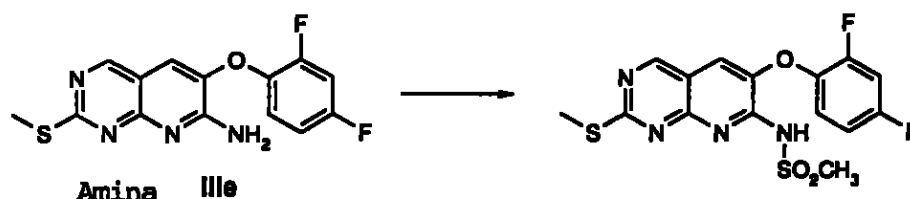


A una solución de sulfona (0,17 g, 0,4 mmol) y 4-

amino-tetrahidropirano (0,24 g, 2,3 mmol) en 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extra-
jo con acetato de etilo (2X, 50 mL). La solución orgánica
5 se lavó con agua (5X, 50 mL) y se secó (salmuera, MgSO₄). La evaporación del solvente bajo presión reducida y la purifi-
cación por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etilo - 50/50) proporcionó 0,123 g del producto deseado
(Espec. masas M+1 = 473, pf = 195 - 201°C).

10 Ejemplo 85: Preparación de N-[6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanosulfonamida

Paso A: Preparación de N-[6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-metilsulfanil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-
15 metanosulfonamida

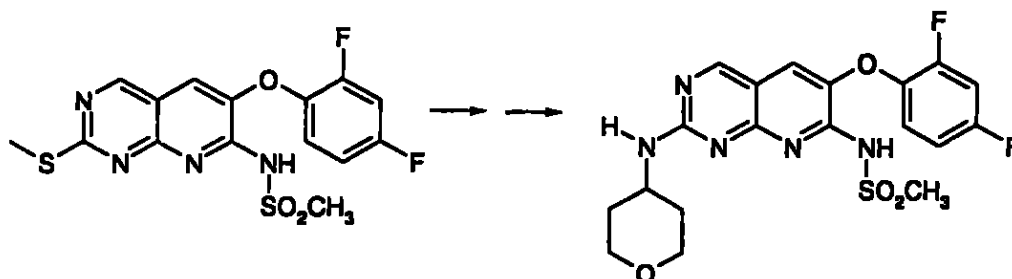


20 A una suspensión de la amina IIIe (preparada de forma similar como se ha descrito en el ejemplo 82) (0,32 g, 1,0 mmol) en 10 mL de diclorometano a 5°C se añadió el reactivo trimetilaluminio (2M en Tolueno, 0,5 mL, 1,0 mmol) gota a gota. La solución oscura se agitó durante 30 minutos a tem-
25 peratura ambiente. Se añadió anhídruo metanosulfónico (0,174 g, 1,0 mmol) y la solución se calentó a reflujo. El curso de la reacción fue seguida por TLC y la adición de más anhídruo metanosulfónico fue necesaria hasta completar

la reacción. Un total de 3,6 equivalentes del anhídrido se
añadió y tras 5 horas de reflujo, la mezcla de reacción se
vertió en HCl acuoso 1M (50 mL) y se extrajo con acetato de
etilo (2X, 50 mL). El solvente se secó (salmuera, MgSO_4) y
5 tras evaporación el compuesto se purificó por cromatografía
en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 97/3), proporcionando 0,164
g del sulfuro de sulfonamida (Espec. masas $M+1 = 399$).

Paso B: N-[6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-
ilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanosulfonamida

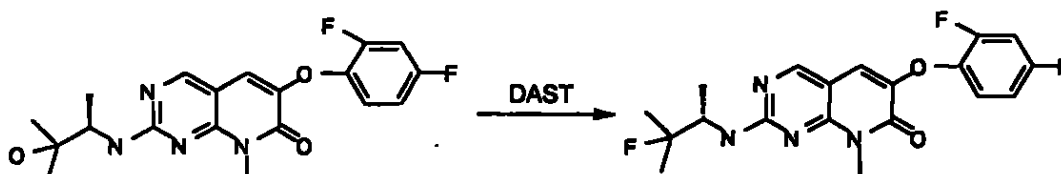
10



15 A una solución del sulfuro de sulfonamida (0,164 g,
0,4 mmol) en 20 mL de diclorometano se añadió el ácido me-
ta-cloroperbenzoico (0,2 g, 0,9 mmol). La mezcla de reac-
ción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se
lavó con NaHSO_3 acuoso al 10% y se secó (salmuera y MgSO_4).
20 (Nota: no lavar con NaHCO_3 , la sulfona es sensible a bases).
El solvente se evaporó bajo presión reducida y esta sulfona
de sulfonamida (0,4 mmol) y 4-amino-tetrahidropirano (0,5
g,) en 1,0 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentaron a
100°C durante 12 horas después que el solvente se evaporara
25 bajo alto vacío y el compuesto se purificó por cromatogra-
fía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 97/3), proporcionando 90
mg del producto deseado (Espec. masas $M+H = 452$, pf = 199 -
204°C).

Ejemplo 86: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-2-(((1S)-2-fluoro-1,2-dimetilpropil]amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

5

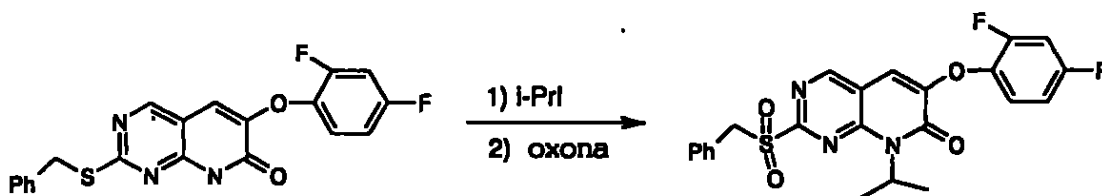


Al compuesto obtenido en el Ejemplo 53 (base libre, 0,28 g) en cloruro de metileno (5 mL) a -78 °C se añadió DAST (Aldrich, 0,14 mL). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con carbonato sódico saturado acuoso, se secó, y se concentró para proporcionar el producto en bruto. TLC preparativa (gel de sílice, 45% EtOAc /hexanos) proporcionaron el producto puro (0,16 g). Se convirtió en la sal de hidrocloruro por tratamiento con HCl 1M en éter para proporcionar R03310297-001 (Espec. masas M+1 = 393, pf = 196 - 197,2 °C).

20 Ejemplo 87: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(((1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino)-8-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

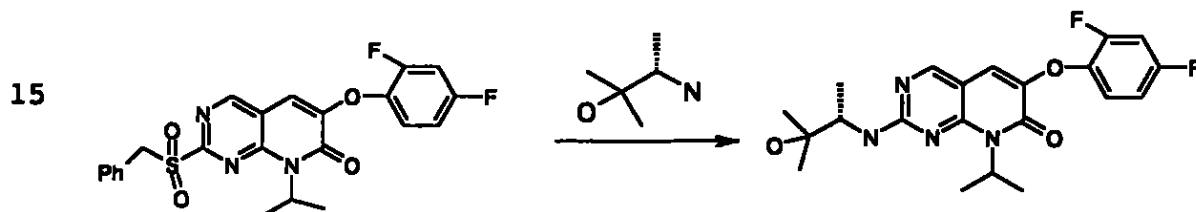
Paso A: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-8-isopropil-2-fenilmetanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

25



El sulfuro anterior (2,2 g, 5,5mmol), carbonato potásico (0,84g, 6,1mmol), y 2-yodopropano (0,58 mL, 5,8 mmol) en DMF seco (5 mL) se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La preparación acuosa dio lugar al sulfuro en
5 bruto. Se disolvió en THF (50 mL) y se trató con oxona™ (8 g) en agua (50 mL) a 0-5. La mezcla se calentó entonces lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas adicionales. La preparación acuosa proporcionó la sulfona en bruto.

10 Paso B: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino)-8-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

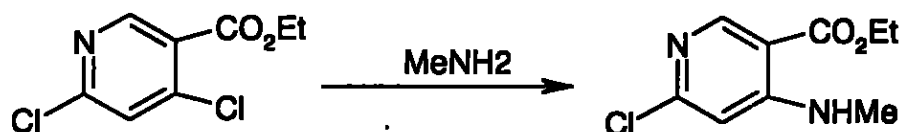


La sulfona anterior (0,93 g, 2,05 mmol), sal de hidrocloreto (3S)-3-amino-2-metilbutan-2-ol (0,54g, 4 mmol) y
20 trietilamina (1 mL) en isopropil alcohol (10 mL) se sometieron a reflujo durante 10 horas. La preparación acuosa proporcionó el producto en bruto. Tras cromatografía en columna (gel de sílice, 35% -45% EtOAc /hexanos) se obtuvo el producto puro (0,386 g). Se convirtió en su sal de
25 hidrocloreto por el tratamiento con HCl 1M (en éter) y se recrystalizó de isopropil alcohol para proporcionar R03310294-001 (0,29 g) (Espec. masas M+1 = 419, pf = 200 - 202 °C).

249
1961

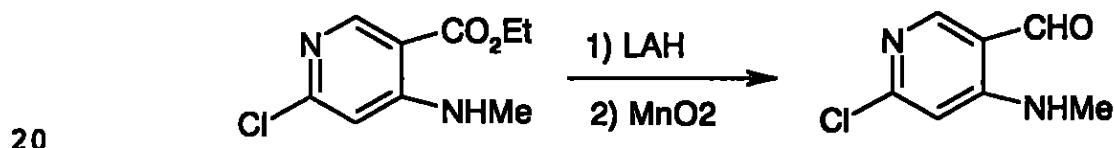
Ejemplo 88: Preparación de 6-(2, 4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]piridin-7(8H)-ona

Paso A: Preparación del éster etílico del ácido 6 -
5 *Cloro-4-metilamino-nicotínico*



10 *Éster etílico del ácido 4,6-dicloro-3-nicotínico*
(Specs, 7,37 g, 33,5 mmol) se agitó con metil amina acuosa (40%, 14,5 mL) en acetonitrilo (50 mL) a 0-5 °C y luego a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró y se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (2X), se secó y se evaporó para proporcionar el producto
15 deseado (7,12 g; pf = 61,4 - 63,1 °C).

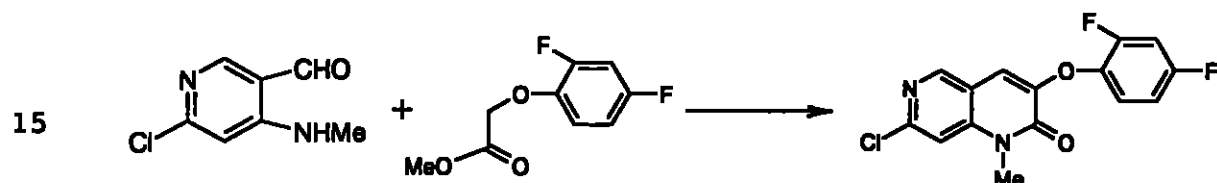
Paso B: Preparación de 6-Cloro-4-metilamino-piridina-3-carbaldehído



20 *Paso b:* Al éster anterior (7,1 g, 33,2 mmol) en THF (100 mL) se le añadió lentamente LAH (1,0 M en THF, 70 mL) a -78 °C y se agitó durante 3 horas. La temperatura se elevó lentamente hasta -10 °C y el TLC indicó que el éster se consumió.
25 Se añadió MeOH /EtOAc (5 ml cada uno) para destruir el exceso de LAH y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 mL) y EtOAc (500 mL) y se filtró a través de una malla de celite. El filtrado se separó y se

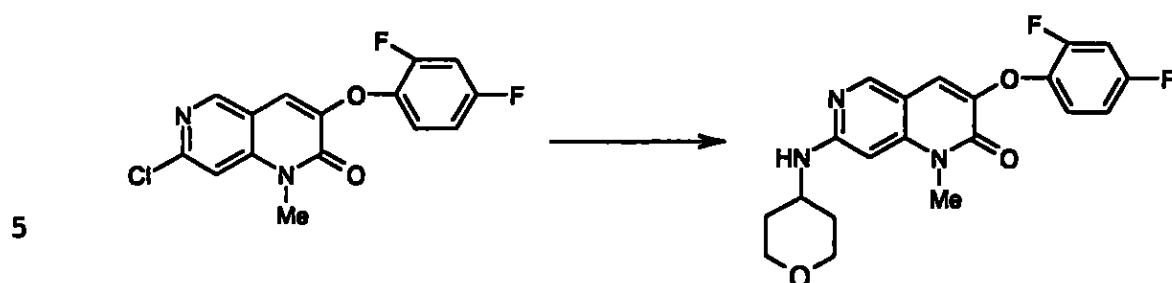
secó. El producto en bruto se purificó además por cromatografía en columna (gel de sílice, 40-75% EtOAc/hexanos y entonces 5% MeOH/ CH₂Cl₂) para proporcionar 3,3 g de sólidos (Espec. masas M+1 = 173,1, pf = 168,8 - 169,6°C). El alcohol obtenido (3,2 g) se agitó con MnO₂ (16,2 g) en cloruro de metileno (800 mL) a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se filtró a través de una malla de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para proporcionar el aldehído (2,8 g, pf = 77,2 - 80,8 °C).

10 *Paso C: Preparación de 7-Cloro-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-[1,6]naftiridin-2-ona*



El aldehído obtenido antes (1,8 g) se calentó con metil 2,4-difluorofenoxiacetato (4,1 g) y carbonato potásico (4,1 g) en NMP (20 mL) a 70 °C durante dos días. Se añadió EtOAc (200mL) y se lavó con salmuera (3x), se secó y se concentró para proporcionar el producto en bruto. La tritución con hexanos proporcionó 3,07 g de sólidos blancos (Espec. masas M+1 = 323, pf = 168 - 170,5 °C).

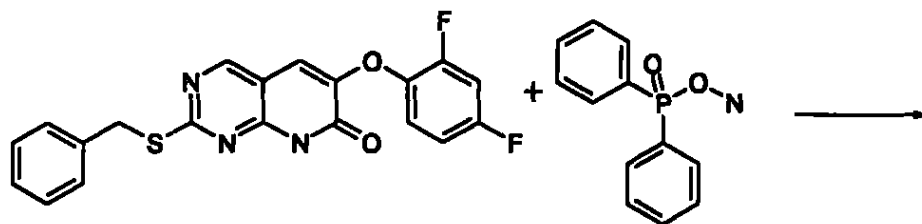
25 *Paso D: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]piridin-7(8H)-ona*



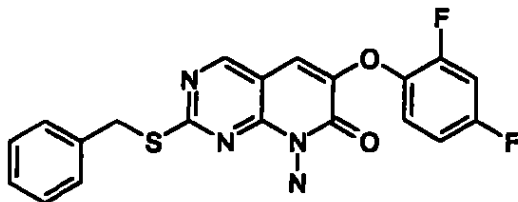
El producto obtenido antes (2,06 g, 6,4 mmol) se calentó con 4-amino-tetrahidropirano (3,4 g, 33,6 mmol) a 150 - 160 °C durante tres días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con EtOAc (200 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (40 - 60% EtOAc/ hexanos) para proporcionar 1,65 g de sólidos. Se disolvieron en CH₂Cl₂/ MeOH (5 mL cada uno) y se trataron con 4,5 mL de HCl 1M en éter. Los solventes se eliminaron y los sólidos resultantes se recrystallizaron de isopropil alcohol para proporcionar 1,3 g de cristales blancos (Espec. masas M+1 = 388,2, pf = 237,5 - 239 °C).

20 Ejemplo 89: Preparación de 8-Amino-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Paso A: Preparación de 8-Amino-2-bencilsulfanil-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



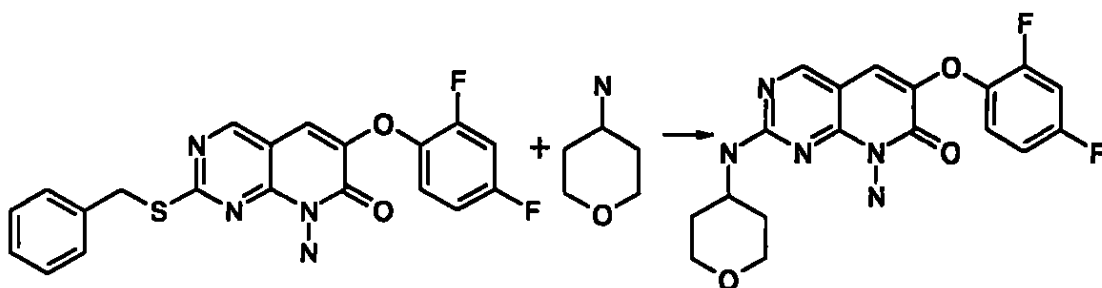
5



A una solución del sulfuro (ver Ejemplo 83 para la
10 preparación) (2,67g, 6,72mmol) en DMF (120mL) a 0° C con
agitación se añadió NaH 60% (375mg, 1,4eq) en una porción.
La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos.
Entonces difenil fosfinil-O-hidroxilamina (Tet. Let.,
vol,23, No. 37, 3835-3836, 1982) (2,34g, 1,5eq) se añadió
15 en una porción. Tras alrededor de un minuto, la mezcla se
convirtió en muy espesa y difícil de agitar. El análisis de
TLC indicó que todo el sulfuro NH inicial fue consumido. Se
añadió acetato de etilo (650mL) y agua (250mL) a la reac-
ción, se repartió y se separaron las fases. La fase de ace-
20 tato de etilo se lavó además con agua (4X200mL) y entonces
finalmente se lavó con salmuera (1X200mL). La fase orgánica
se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentra-
ron. Se bombeó bajo gran vacío para proporcionar el sulfuro
de hidrazido como un polvo bronceado oscuro (2,683g,
25 (M+H)⁺=413, p.f.=179,3-182,3°C).

**Paso B: Preparación de 8-Amino-6-(2,4-difluoro-
fenoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-
d]pirimidin-7-ona:**

283
700



5

Al sulfuro (820mg, 1,99mmol) y 4-aminotetrahidropirano (500mg, 2,5 eq) se añadió NMP (0,8mL) y la mezcla resultante se calentó con agitación a 150°C durante 24 horas. El sulfuro de hidrazido inicial fue consumido por TLC. Se añadieron acetato de etilo (175mL) y agua (50mL) y las fases se repartieron y entonces se separaron. La fase acuosa se extrajo además con acetato de etilo (100mL) y las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua (2X200mL). Finalmente, la fase orgánica se lavó con salmuera (1X150mL) y entonces la fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para proporcionar 882 mg del producto en bruto. La purificación por Cromatografía Preparativa en Capa Fina eluyendo con metan 16% en diclorometano proporcionó la amina libre como un polvo bronceado oscuro (44mg). La amina libre se puso en diclorometano (15mL) y entonces se añadió con agitación HCl 1M en dietil éter (0,17mL, 1,5eq). Se agitó durante 5 minutos y entonces el solvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C. Se secó bajo alto vacío a 56°C durante 24 horas para proporcionar el producto deseado (43mg, (M+H)⁺=390) como un polvo bronceado.

10

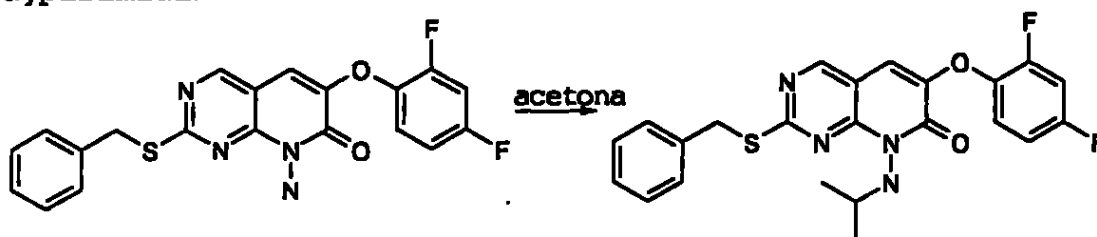
15

20

25

Ejemplo 90: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-8-isopropilamino-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Paso A: Preparación de 2-Bencilulfanil-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-isopropilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



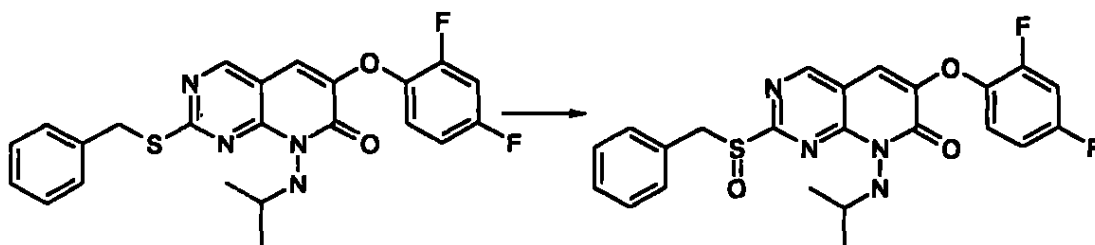
10

Al sulfuro de hidrazido (300mg, 0,73mmol) en metanol (70mL) y ácido acético (16mL) se añadió acetona (0,16mL) seguida por cianoborohidruro sódico (55mg, 1,2eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Al día siguiente la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado (100mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (2X100mL). Los extractos de acetato de etilo se lavaron con salmuera (1X50mL) y entonces se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para proporcionar 323mg de producto crudo. La Purificación Cromatografía Preparativa en Capa Fina eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos proporcionó el compuesto deseado (64mg, (M+H)⁺=455).

Paso B: Preparación de 2-Bencilulfanil-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-isopropilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

25

285
202



5

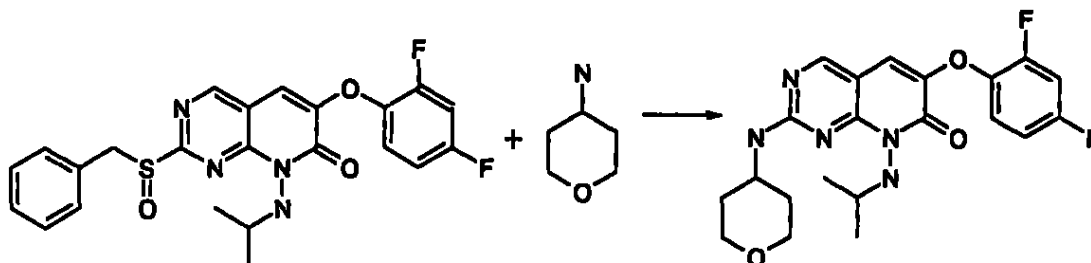
Al N-isopropil sulfuro de hidrazido (64mg, 0,141mmol) en THF (10mL) a 0°C con agitación se añadió una solución de oxona (130mg, 1,5eq) en agua (10mL) gota a gota. Tras completar la adición, la mezcla resultante se agitó de 0°C a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente la reacción se completó por TLC. Se añadieron acetato de etilo (75mL) y agua (25mL) y entonces se repartieron y se separaron las fases. Se lavó además con agua (2X25mL) y finalmente se lavó con salmuera (1X75mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró y se bombeó para proporcionar el N-isopropil sulfóxido de hidrazido (74mg, (M+H)⁺=471).

10

15

Paso C: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-8-isopropilamino-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

20



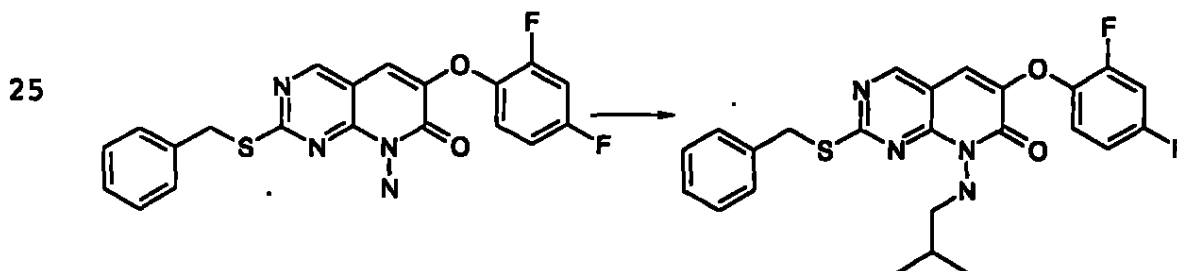
25

El sulfóxido (74mg, 0,157mmol), 4-aminotetrahidropirano (80mg, 5eq) y NMP (0,1mL) se mezclaron juntos y se calentaron a 80°C con agitación durante 30 minutos. La reac-

ción se completó por TLC y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (35mL) y agua (25mL) y entonces se repartieron y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó además con agua (2X25mL) y finalmente con salmuera (1X25mL). Entonces se secó la fase de acetato de etilo sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Se bombeó en alto vacío para proporcionar 75mg de producto n bruto. La purificación por Cromatografía Preparativa en Capa Fina eluyendo con acetato de etilo 75% en hexanos proporcionó el compuesto deseado como la amina libre (39mg). La amina libre se puso en diclorometano (5mL) y con agitación se añadió HCl 1M en dietil éter (0,14mL, 1,2eq). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Entonces el solvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C. Se secó bajo alto vacío a 56°C durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco apagado (39mg, (M+H)⁺=432).

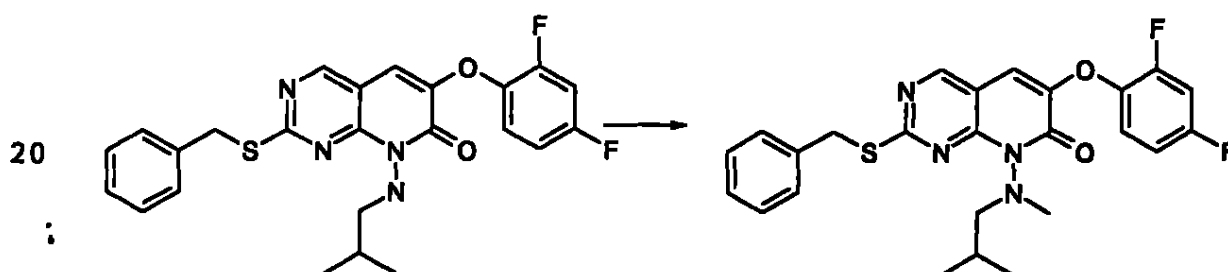
Ejemplo 91: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-8-[N-metil-(N-3-metil-butil)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Paso A: Preparación de 2-Bencilulfanil-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-N-isobutilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



A una mezcla del sulfuro de hidrazido (1g, 2,52mmol) en metanol (200ml) y acético ácido se añadió isobutiraldehído (0,3mL, 1,3eq) seguida por cianoborohidruro sódico (159mg, 1eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. entonces se añadió acetato de etilo (500mL) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (5X200mL) hasta ligeramente básico. Finalmente se lavó con salmuera (1X150mL) y la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró y se bombeó para proporcionar el producto en bruto (1,083g) como un sólido bronceado. La purificación por Cromatografía Flash en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 15% en hexanos proporcionó el producto deseado como un sólido espumoso (487mg, $(M+H)^+=469$, p.f.=132,1-133,9°C).

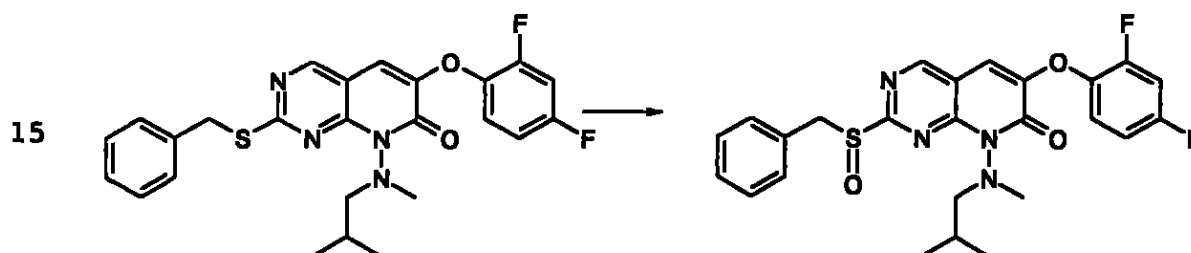
Paso B: Preparación de 2-Bencilulfanil-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-(N-isobutil-N-metil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Al N-isobutil sulfuro de hidrazido (100mg, 0,213mmol) en metanol (10,5mL) a 0°C se añadió ácido acético (3mL) seguido por 37% formaldehído_(ac) (25μL, 1,6eq) y entonces cianoborohidruro sódico (20mg, 1,4eq). La mezcla resultante se agitó de 0°C to temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente sólo había restos del material de partida por

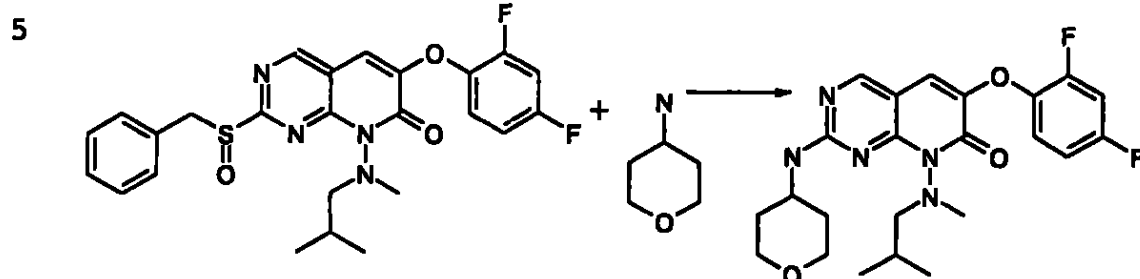
TLC. La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado (150mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (3X75mL). Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera (1X50mL) y entonces se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Este material bruto se purificó por Cromatografía Preparativa en Capa Fina eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco espumoso (96mg, $(M+H)^+=483$).

10 Paso C: Preparación de 2-Bencilsulfinil-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-(N-isobutil-N-metil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Al sulfuro (96mg, 0,199mmol) en THF (10mL) a 0°C c n agitación se añadió gota a gota una solución de oxona (185mg, 1,5eq) en agua (10mL). Tras completar la adición, la mezcla resultante se agitó de 0°C a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se completó por TLC al día siguiente. Se añadió acetato de etilo (75mL) y se lavó c n agua (4X30mL) y finalmente se lavó con salmuera (1X30mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco espumoso (95mg, $(M+H)^+=499$).

Paso D: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-8-[N-metil-(N-3-metil-butil)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



10 El N-isobutilo, N-metil sulfóxido de hidrazido (95mg, 0,191mmol), 4-amino tetrahidropirano (97mg, 5eq) y NMP (0,1mL) se mezclaron juntos y se calentaron a 80°C con agitación durante 30 minutos. Todo el sulfóxido inicial se consumió por TLC. Se enfrió a temperatura ambiente y se

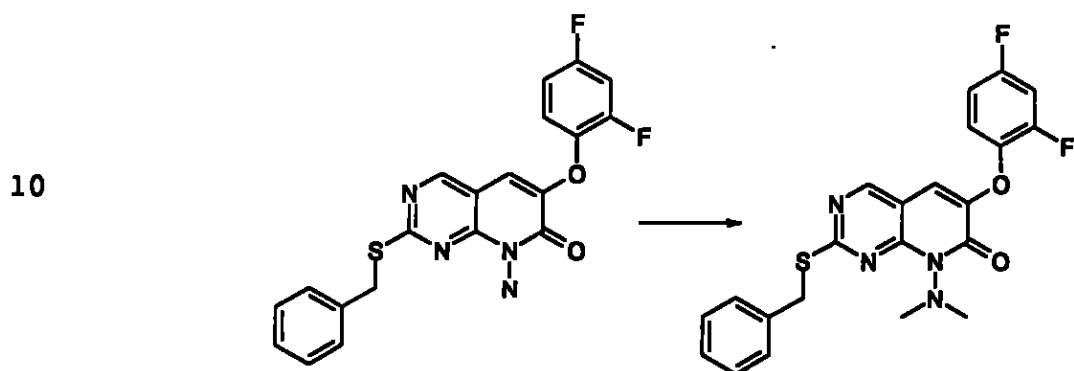
15. añadió acetato de etilo (35mL) y agua (25mL). Se repartieron y se separaron las fases y subsiguientemente se lavó con agua (2X25mL) seguida con salmuera (1X25mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró se concentró y se bombeó. La purificación por Cromatografía Pre-

20 parativa en Capa Fina eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos proporcionó el producto deseado como la amina libre (82mg). La amina libre (82mg) se puso en diclorometano (5mL) y entonces se añadió HCl 1M en dietil éter (0,2mL, 1,2eq). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y

25 entonces el solvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C. Se secó bajo alto vacío a 56°C durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título (60mg, (M+H)⁺=460) como un polvo blanco apagado.

Ejemplo 92: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-8-N,N-dimetilamino-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

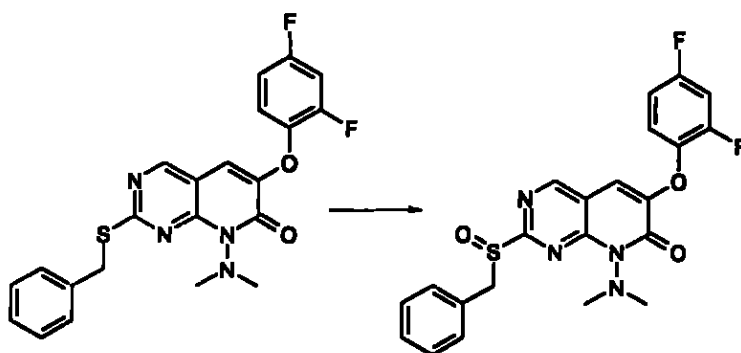
Paso A: Preparación de 2-Bencilulfanil-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-N,N-dimetilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



El sulfuro de hidrazido (1,5g, 3,64mmol) se puso en
15 metanol (200mL) y ácido acético (60mL) y entonces se añadió
formaldehído_(ac) al 37% (0,5mL, 4eq) seguido por cianobor-
hidruro sódico (458mg, 2eq). La mezcla resultante se agitó
a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente
había todavía algún sulfuro inicial, por lo que se añadió
20 formaldehído_(ac) adicional al 37% (0,5mL, 4eq) y la reacción
; se agitó a temperatura ambiente durante un día más. Al se-
gundo día, la reacción se completó por TLC. Se añadió ace-
tato de etilo (300mL) y bicarbonato sódico saturado (150mL)
y se repartió. Entonces se separaron las fases y se lavó
25 con más bicarbonato sódico saturado (3X150mL) hasta ligera-
mente básico. Finalmente se lavó con salmuera (1X150mL) y
la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se fil-
tró, se concentró y se bombeó para proporcionar producto en

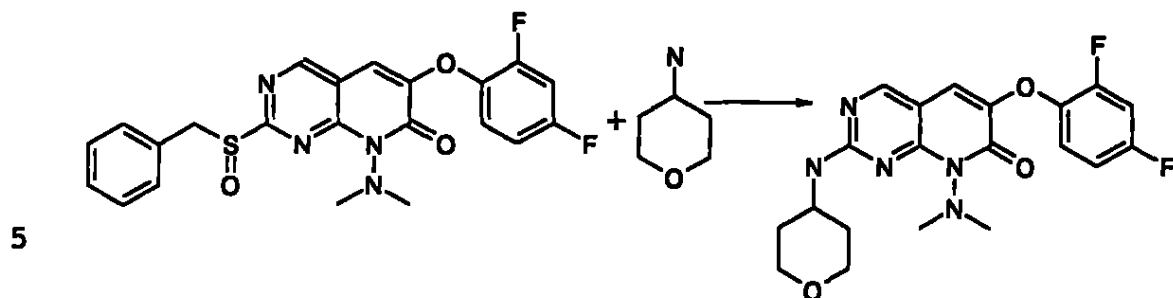
bruto (1,93g). La purificación por Cromatografía Flash en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos proporcionó el producto deseado como un sólido espumoso blanco apagado (740mg, $(M+H)^+ = 441$, p.f. = 63,0-66,0°C).

Paso B: Preparación de 2-Bencilsulfinil-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-N,N-dimetilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



Al sulfuro (725mg, 1,65mmol) en THF (30mL) a 0°C con agitación se añadió gota a gota una solución de oxona (1,01g, 1eq) en agua (20mL). Tras completar la adición, la mezcla resultante se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 6 horas. entonces se añadió acetato de etilo (100ml) y se lavó con agua (3X50mL) seguida por salmuera (1X50mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró y se bombeó para dar lugar al compuesto deseado como un sólido blanco espumoso (727mg, $(M+H)^+ = 457$, p.f. = 80,5-89,9°C).

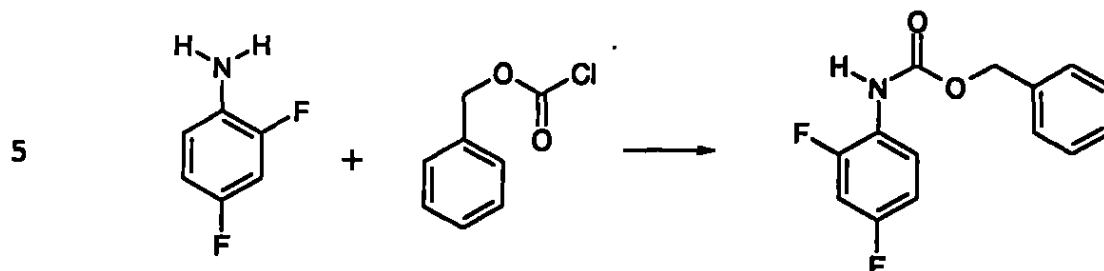
Paso C: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-8-N,N-dimetilamino-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



El sulfóxido (308mg, 0,675mmol), 4-amino tetrahidropi-
rano (205mg, 3eq) y NMP (0,3mL) se mezclaron juntos y se
calentaron a 80°C con agitación durante 30 minutos. La reac-
10 ción se completó por TLC. Se añadieron acetato de etilo
(35mL) y agua (25ml), se repartieron y se separaron las
fases. La fase orgánica se lavó con agua (2X25mL) y final-
mente con salmuera (1X25mL). Se secó la capa de acetato de
etilo sobre magnésico sulfato, se filtró, se concentró y se
15 bombeó para proporcionar el producto en bruto (571mg). La
purificación por Cromatografía Preparativa en Capa Fina
eluyendo con acetato de etilo al 70% en hexanos proporcio-
naron el producto como la amina libre (185mg). La amina
libre se puso en diclorometano (20mL) y luego se añadió HCl
20 1M en éter dietílico (1,2eq, 0,5mL). La mezcla resultante
; se agitó durante 5 minutos y luego se eliminó el solvente
bajo presión reducida a 50°C. Se secó bajo alto vacío a 56°C
durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título
como un polvo blanco apagado (195mg, (M+H)⁺=418, p.f.=
25 126,4-131,0°C).

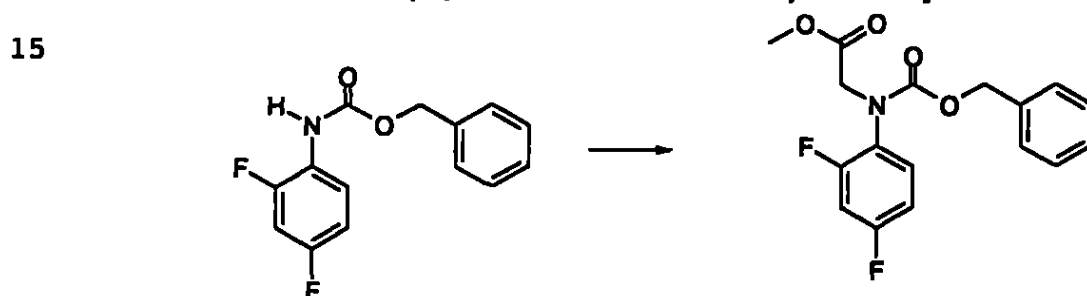
Ejemplo 93: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenilamino)-2-
(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-
d]pirimidin-7-ona:

Paso A: Preparación de éster bencílico del ácido (2,4-Difluoro-fenilo)-carbámico



La 2,4 difluoro anilina (5,06 ml, 49,6mmol) se puso en una solución de NaOH al 10% (76 ml). Se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloroformato de bencilo (7,85 ml, 55mmol). Tras agitar durante 2 horas el producto se filtró, se agitó con hexano, se secó. Rendimiento 9,4 g

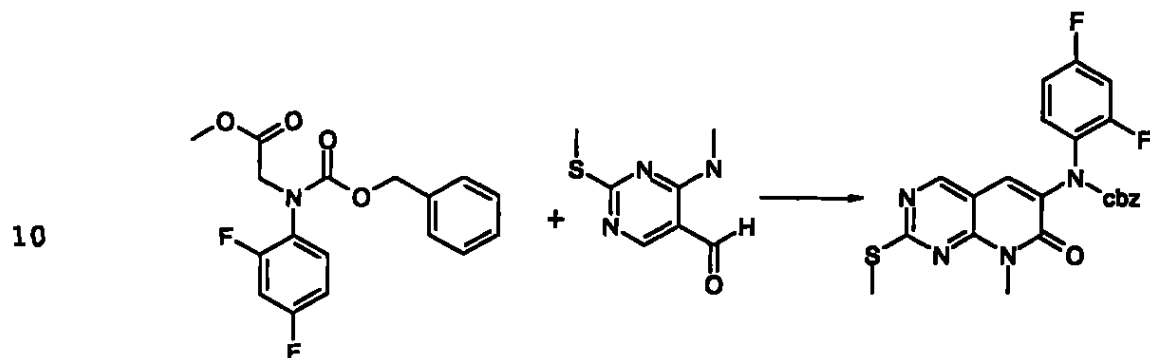
Paso B: Preparación de éster metílico del ácido [Ben-ciloxicarbonilo-(2,4-difluoro-fenilo)-amino]-acético



20 La CBZ anilina protegida (7,89 g 30 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) y se enfrió en un baño de hielo a 0°. A esta solución se añadió hidruro sódico (1,3 g 60% dispersión en aceite, 32,5mmol), éste se agitó durante 30 minutos. A esta solución se añadió bromoacetato de metilo (3,0 ml, 31 mmol), esta solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó 5 veces con agua, se secó (sulfat magnésico) y se evaporó hasta secar-

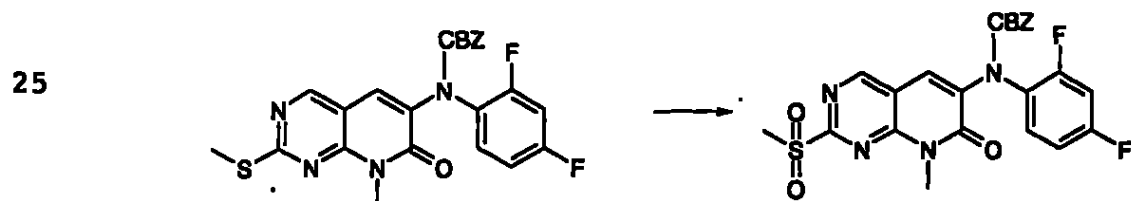
10. El producto se purificó por cromatografía en columna (80:20 hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto. Rendimiento 8,2g

Paso C: Preparación de éster bencílico del ácido (2,4-Difluoro-fenilo)-(8-metil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbámico



A una solución del aldehído (1,69g, 10mmol) en NMP y la CBZ anilina protegida(3,5g, 10,5 mmol) se añadió carbonato potásico (2,0g, 14,5 mmol) y se calentó a 120° durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a agua. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó 5 veces con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta secarlo. El producto se purificó por cromatografía en columna (75:25 EtOAc:Hexano).Rendimiento 1,9g (M+H)⁺ 469

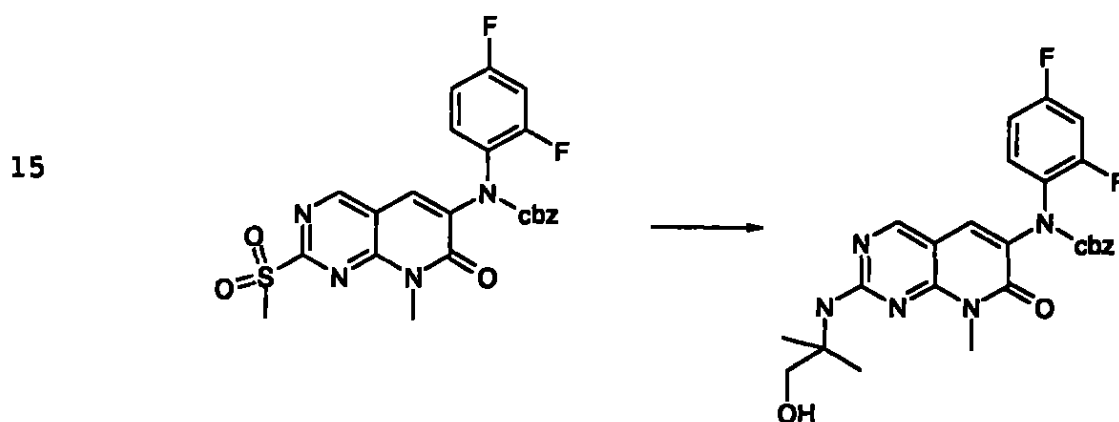
Paso D: Preparación de éster bencílico del ácido (2,4-Difluoro-fenilo)-(8-metil-2-metilsulfonil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbámico



A una solución del sulfuro (8,5g, 18mmol) en CH₂Cl₂

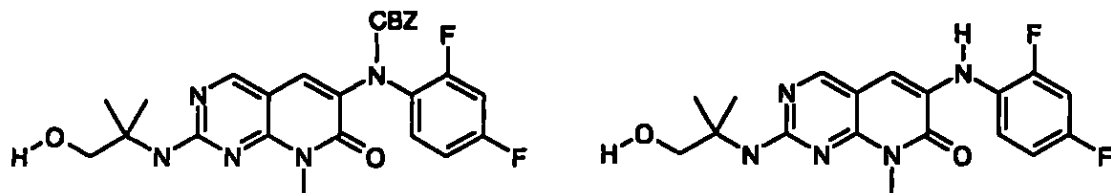
(100ml) se añadió ácido meta cloro perbenzoico (9,0g ~75%, 39 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se lavó con una solución al 10% de NaSO₃, luego tres veces con una solución al 10% de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), y se evaporó hasta secarlo. El producto en bruto se agitó con éter etílico (100ml) durante una hora, se filtró, y se secó. Rendimiento 7,9g

Paso E: Preparación de éster bencílico del ácido (2,4-Difluoro-fenilo)-[2-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-carbámico



20 La sulfona (0,5g 1 mmol) se combinó con el 2-amino-2-metil-1-propanol (0,5 g, 5,5 mmol) y 0,5 ml de NMP, esta solución se calentó a 80° durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió MeOH (2 ml) y agua (4 ml), se agitó durante uno hora, se filtró para proporcionar el producto como un sólido. Rendimiento 450mg, (M+H)⁺ 510

Paso F: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenilamino)-2-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



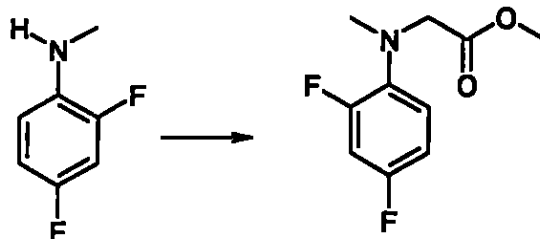
5 La CBZ amina protegida (450mg, 0,8 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml) a ésta se añadió Pd/carbono al 5% (50mg) y se hidrogenó a presión atmosférica. Tras 12 horas se filtró a través de celite, se evaporó hasta secarlo. Este material se suspendió en MeOH, y se acidificó con ácido clorhídrico
10 (1,0M/Et₂O, 1 equivalente), se agitó durante 20 minutos, se evaporó bajo presión reducida, se agitó con una mezcla de Et₂O/MeOH, durante 2 horas, se filtró para proporcionar la sal de hidrocloruro. Rendimiento 140mg PF 216-217,9°. MS (M+H)⁺ 376.

15 Ejemplo 94: Preparación de 6-[(2,4-Difluoro-fenilo)-metil-amino]-8-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

Paso A: Preparación de éster metílico del ácido [(2,4-Difluoro-fenilo)-metil-amino]-acético

20

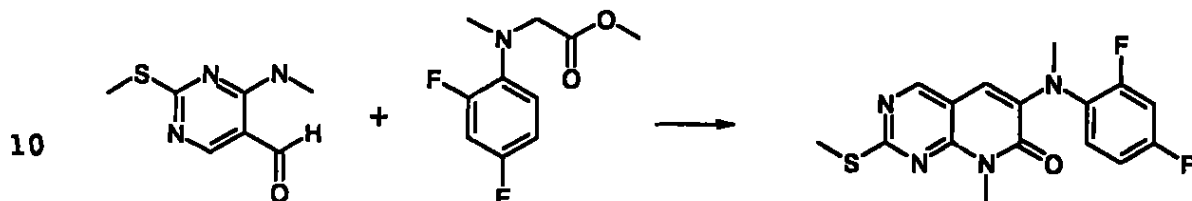
;



25 A una mezcla del 2,4-Difluoro-N-metilanilina (Avacado Research Chemical, Heysham GB) (1,43g, 10 mmol) en NMP, y K₂CO₃, se añadió bromoacetato de metilo (0,945 ml, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mez-

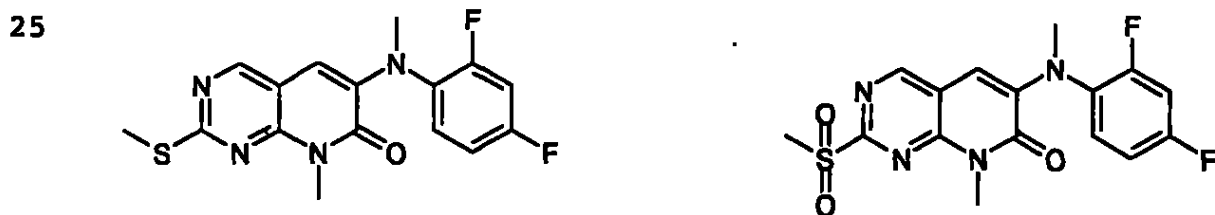
cla de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo (3X 50ml), los extractos orgánicos se lavaron 6x con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar el producto como un aceite. Rendimiento 2,0g

5 **Paso B: Preparación de 6-[(2,4-Difluoro-fenilo)-metil-amino]-8-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona**



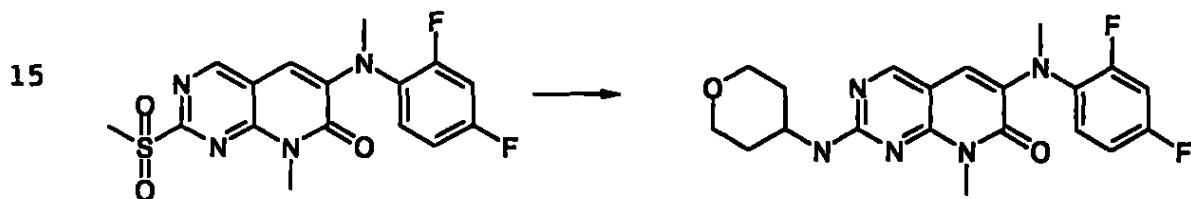
Una mezcla de 4-metilamino-2-metiltipirimidina-5-carboxaldehído (915 mg, 5 mmol) y la anilina (1,1g, 5,1mmol) y K₂CO₃ (1,5g, 10,8 mmol) en 10ml de NMP se calentó a 120°. Tras 12 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, (3X, 100 ml), y la fase orgánica con agua 6X, se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo del producto se agitó con éter (50 ml) durante 1 hora, se filtró para proporcionar el producto como un sólido. Rendimiento 1,07g MS (M+H)⁺ 349

Paso C: Preparación de 6-[(2,4-Difluoro-fenilo)-metil-amino]-8-metil-2-metilsulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



El sulfuro (1,0g, 2,8 mmol) se disolvió en 25 ml de diclorometano, a esta solución se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 1,4g, 6,2 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, entonces se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico (2X, 10 ml) y con una solución saturada de bicarbonato sódico (3X, 10 ml). La solución orgánica se secó entonces (MgSO₄), y se evaporó en un residuo sólido. Este residuo se agitó con éter (25 ml), se filtró y se secó para proporcionar la sulfona como un sólido. Rendimiento 870 mg MS (M+H)⁺ 381

Paso D: Preparación de 6-[(2,4-Difluoro-fenilo)-metil-amino]-8-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



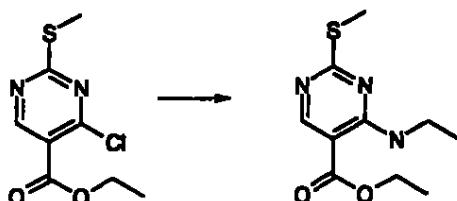
Una mezcla del sulfona (0,4 g, 1,05 mmol) y 4-amino-tetrahidropirano (0,35g, 3,47 mmol) y 0,3 ml de NMP se calentó a 80° durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 1,0 ml MeOH, y 2,0 ml de agua, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró, se lavó con agua y se secó, para proporcionar el producto como un sólido. El producto se suspendió en MeOH, y se acidificó con ácido clorhídrico (1,0M/Et₂O, 1 equivalent) y se agitó durante una hora. El solvente orgánico se evaporó, el residuo se agitó con una mezcla de MeOH/Et₂O durante una hora, se filtró para proporcionar el producto como una sal de

hidrocloruro. Rendimiento 0,358g PF 197-198,5° MS (M+H)⁺ 402

Ejemplo 95: Preparación de 6-(2,4-Difluorofenoxi)-8-etil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

5 *Paso A: Preparación de etil 4-etilamino-2-metil-tiopirimidina-5-carboxilato*

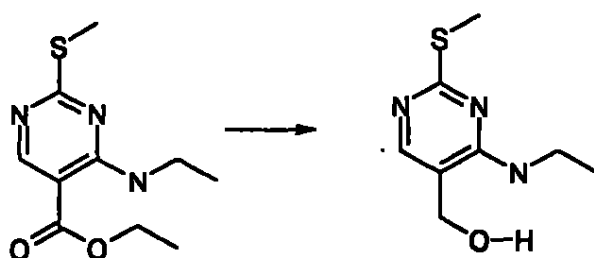
10



A una solución de 25g (107 mmol) de etil 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidincarboxilato en 250 ml de tetrahydrofurano se añadió 47 ml (337 mmol) y 43 ml de una solución de
15 etilamina al 70% (668 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó hasta secarlo, este material se disolvió en una mezcla de acetato de etilo / agua, se lavó dos veces con solución al 10% de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se evaporó hasta secarlo para proporcionar 1
20 producto como un sólido. Rendimiento 24,1g

;
Paso B: Preparación 4-etilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol

25

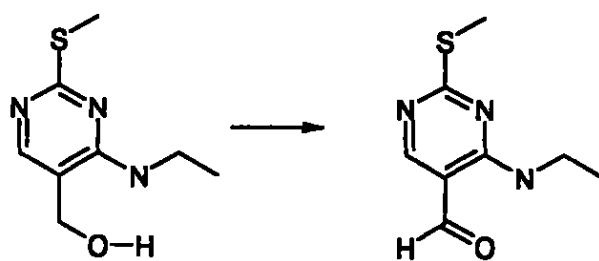


Una solución de etil 4-etilamino-2-metiltio-

pirimidinacarboxilato (24,1g, 100mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) se enfrió en un baño de hielo a 0°. A esta solución se añadió I cuidadosamente en pequeñas porciones durante una hora hidruro de aluminio litio (4,3g, 113mmol), una hora tras la adición completa se añadió lentamente agua (4,3 ml), luego una solución de NaOH (4,3 ml, 15%), luego se añadió 13 ml de agua adicional, se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, el residuo filtrado se lavó dos veces con 100 ml de tetrahidrfurano. Esta solución se evaporó bajo presión reducida. El residuo se agitó con 150 ml de Et₂O, se filtró, se secó. Rendimiento 19,1g.

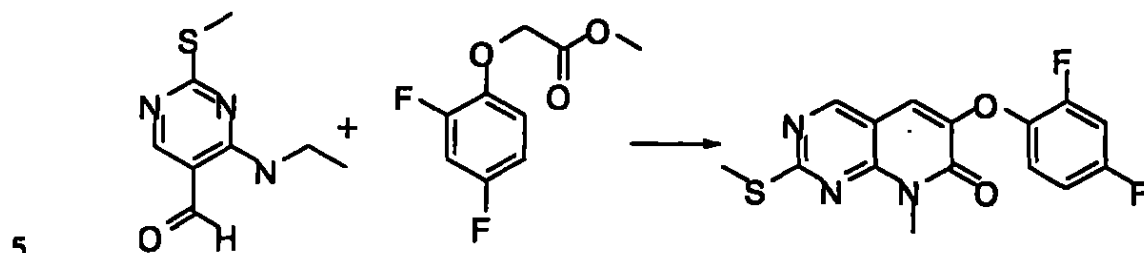
Paso C: Preparación de 4-etilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído

15



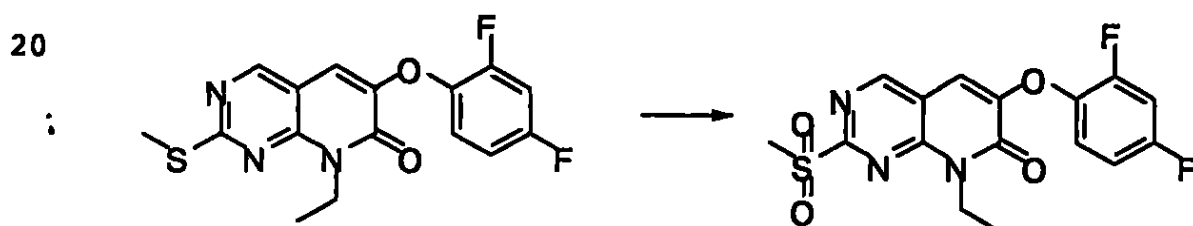
A una solución de 4-etilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol (19,1g, 96 mmol) en 1000ml de diclorometano se añadió 87g de dióxido de manganeso. La suspensión resultante se agitó durante 20 horas, se filtró a través celite. El residuo se lavó dos veces con 100ml de diclorometano, los filtrados combinados y los lavados se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido. Rendimiento 12,8g

Paso D: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-etil-2-metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



A una mezcla de 4-etilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldehído (5,0g, 25,5 mmol) y el fenoxi acetato (6,0g, 29,7 mmol) en 50 ml de NMP se añadió K_2CO_3 (6,0g, 43,4 mmol) y se calentó a 120°. Tras 2 horas 1,5g de éster adicional se añadió y se calentó 2 horas adicionales. Entonces se añadió 1,5g adicional del éster y 2,0g de K_2CO_3 a la reacción, tras 2 horas adicionales la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (300ml) y se agitó durante 2 horas. Se filtró, y se lavó con éter etílico, se secó. Rendimiento 8,7g pf 122-127,9° MS (M+H)⁺ 350

Paso E: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-etil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



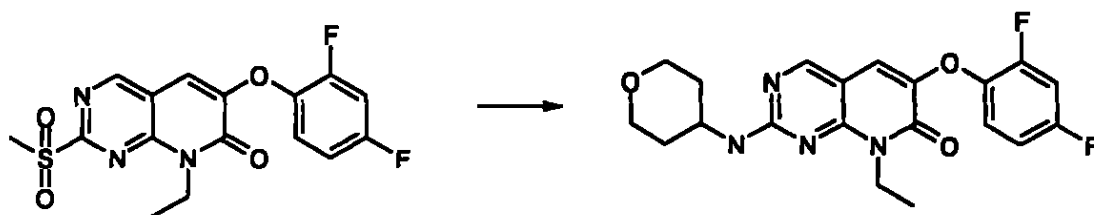
El sulfuro (8,7g, 24,9 mmol) se disolvió en 100 ml de diclorometano y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77% 11,5g 50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, entonces se lavó con una solución de sulfito sódico (2X, 75 ml) seguida por bicarbonato sódico

acuoso saturado (3X, 75 ml). La solución orgánica se secó entonces (MgSO_4) y se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante 1 hora, y se filtró para proporcionar la sulfona como un sólido blanco. Rendimiento 6,9g pf 128-

5 129,1° MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 381

Paso F: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-etil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

10

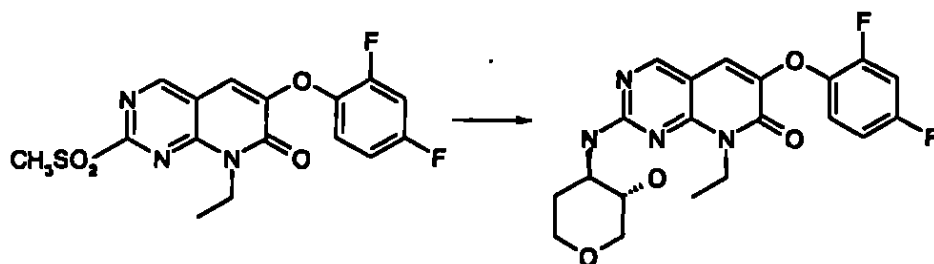


15 Una mezcla del sulfona (6,0g, 15,7 mmol) y 4-amino-tetrahiropirano (5,0g, 49,5 mmol) y 6,0 ml de NMP se calentó a 80°. Tras 1 hora se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 12ml de MeOH, y 24ml de agua, se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó.

20 El residuo sólido se suspendió en MeOH (60 ml) y se añadió ; ácido clorhídrico (1,0M / Et_2O 1 equivalente), la mezcla se agitó durante 1 hora y se evaporó. El residuo sólido se agitó con una mezcla de MeOH/ Et_2O durante una hora, se filtró, se lavó con éter, y se secó. Rendimiento 5,9g PF 199,1-

25 205,9° MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 403

Ejemplo 96: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-etil-2-(3-hidroxitetrahidropiran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



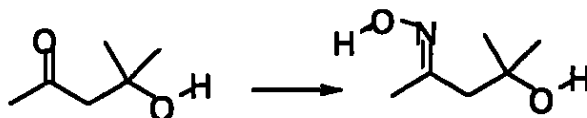
5

Una mezcla del sulfona (ver ejemplo 95 para preparación) (0,50 g, 1,31 mmol) y *trans*-4-amino-3-hidroxitetrahidropirano (0,23g, 1,97mmol) (ver siguiente ref para preparación: (a) Marquis, Robert W et al J. Med. Chem. 10 (2001), 44(5), 725-736. (b) Gribble, Andrew D et al PCT Int. Appl. (1998), 74 p. (c) Mochalin, V. B et al Zh. Org. Khim. (1971), 7(4), 825-8). En 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 100 °C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo (15 mL) y la 15 solución orgánica se lavó con agua (3X, 15 mL), salmuera y entonces se secó (MgSO₄). La evaporación del solvente bajo presión reducida y la cromatografía en columna (CH₂Cl₂/metanol - 97/3) proporcionaron 120mg de producto (pf. 174,9-176,3 °C, MS (M+H) = 419)

20 Ejemplo 97: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

Paso A: Preparación de 4-Hidroxi-4-metil-pentan-2-ona oxima

25

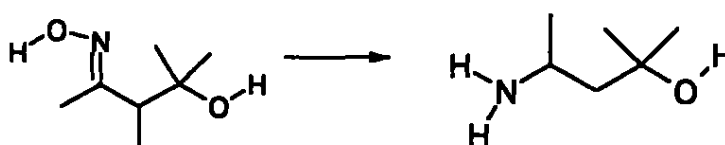


Una mezcla de 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona (10,0g,

85,7 mmol) e hidr cloruro de hidroxilamina (22,17 g, 343 mmol) en 90 ml de agua se agitó enérgicamente a temperatura ambiente. A esta solución se añadió lentamente bicarbonato sódico sólido durante un periodo de una hora (26,8g, 343 mmol). Tras 3 horas la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3X, 100ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el producto como un aceite. Rendimiento 11,2g

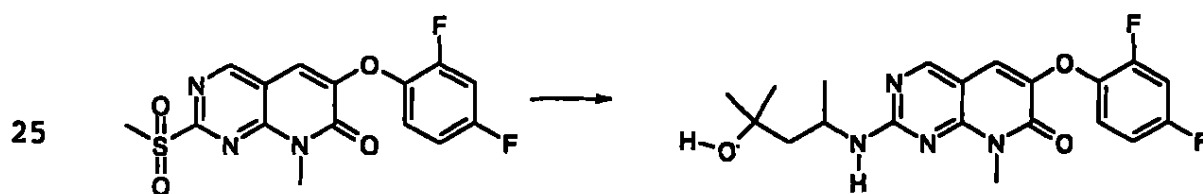
Paso B: Preparación de 4-Amino-2-metil-pentan-2-ol

10



La oxima (11,2g, 85 mmol) se disolvió en 150 ml de etanol, a ésta se añadió un lodo de 20ml de Raney Nickel/agua al 50%, y se puso en un hidrogenador Parr a 50 psi. Tras 6 horas la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y se evaporó para proporcionar la amina como un aceite. Rendimiento 9,9g

20 *Paso C: Preparación de 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi 1,3 dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona*



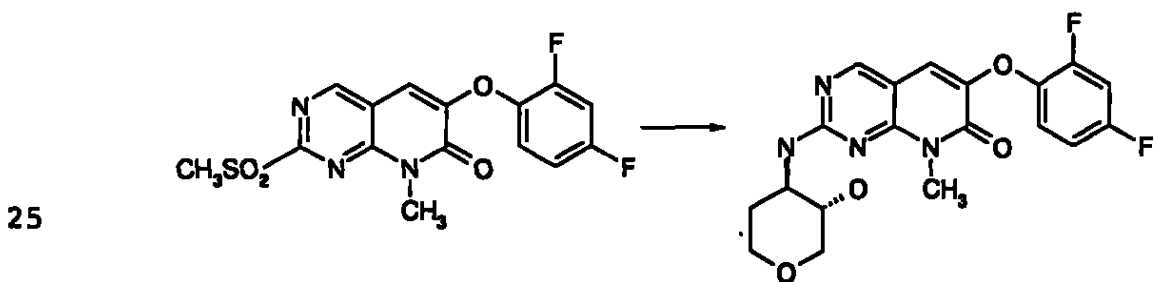
Una mezcla del sulfona (1,0g, 2,7 mmol), el 4-amino-2-hidroxi-2metil pentano (1,0g, 8,5 mmol) y 1,0 ml de NMP se

calentó a 80° durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo (3X, 75 ml), se lavó con agua (6X, 75 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH- 95/5) para proporcionar el producto puro. El residuo se suspendió en MeOH y se acidificó con ácido clorhídrico (Et₃O/HCl, 1,0M, 1 equivalente), se agitó durante 30 minutos, entonces se evaporó. El residuo se agitó en una mezcla de metanol/ éter durante 1 hora, se filtró y secó para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento 818 mg pf 158,9-161°, Ms (M+H)⁺ 405

Siguiendo el procedimiento anterior y resolviendo el amino alcohol en el paso B antes de usarlo en el paso C también pueden prepararse:

- 15 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, y
6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(R),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

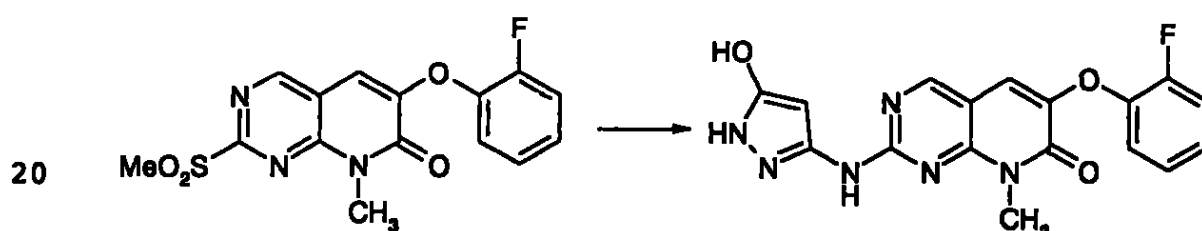
Ejemplo 98: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



Una mezcla de sulfona 5 (0,70 g, 1,4 mmol) y trans-4-amino-3-hidroxi-tetrahidropirano (0,33g, 2,85mmol) (ver

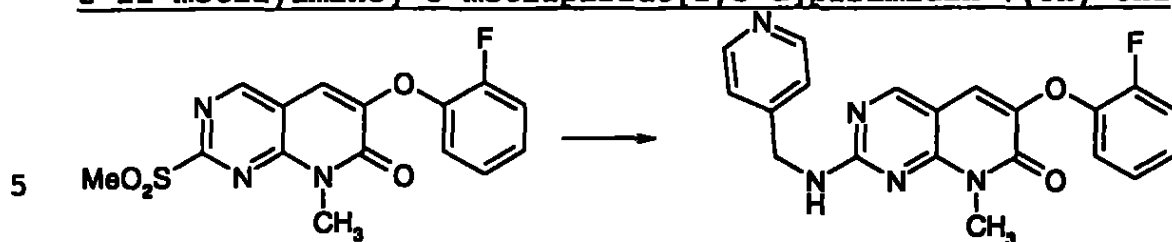
siguiente ref para preparación: (a) Marquis, Robert W et al J. Med. Chem. (2001), 44(5), 725-736. (b) Gribble, Andrew D et al PCT Int. Appl. (1998), 74 p. (c) Mochalin, V. B et al Zh. Org. Khim. (1971), 7(4), 825-8). en 2 mL de 1-metil-2-
5 pirrolidinona se calentó a 100 °C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo (20 mL). La solución orgánica se lavó entonces con agua (3X, 30 mL) y se secó (MgSO₄). La evaporación del solvente y la cromatografía en capa fina (CH₂Cl₂/EtOAc - 95/5) proporcionó 0,25 g
10 del producto. La adición de ácido clorhídrico (1,0M/Et₂O, 1,2 equivalentes) proporcionó la sal que se filtró y se secó para proporcionar 185mg del producto deseado (pf. 226,4-227,7 ° C, MS (M+H) = 405)

Ejemplo 99: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(5-
15 hidroxipirazol-3-il)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-
7(8H)-ona



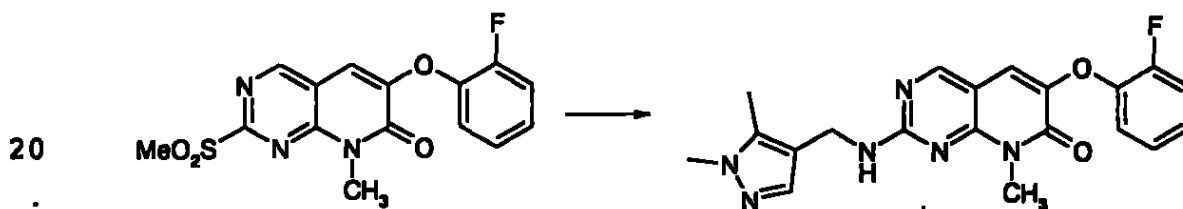
Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol), 3-amino-5-hidroxilo pirazol (0,017 g, 0,0172 mmol) en 1,0 ml DMF se calentó a 65° C durante 42 horas y se enfrió. La evaporación de los solventes proporcionó un residuo que se purificó
25 vía cromatografía (Supelco Supelclean™ LC-Si tubo SPE, 6 mL /1g -CH₂Cl₂ al 4% MeOH/CH₂Cl₂ y MS/HPLC- (0,0013 g, espec. masas M+1=369)

Ejemplo 100: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(piridin-2-il-metil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol), 4-(aminometil)piridina, (0,019 g, 0,0172 mmol) en 1 ml DMF se calentó a 65° C durante 18 horas. La mezcla de reacción
10 enfriada se diluyó con 2 mL de H₂O y de EtOAc y se repartió entre las dos fases. El EtOAc se filtró a través de una tableta de 0,5 g de MgSO₄, se evaporó y se purificó via Supelco Supelclean™ LC-Si tubo SPE, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂ a 2% MeOH/CH₂Cl₂) y MS/HPLC (0,0068 g, esp. masas M + 1 = 378).

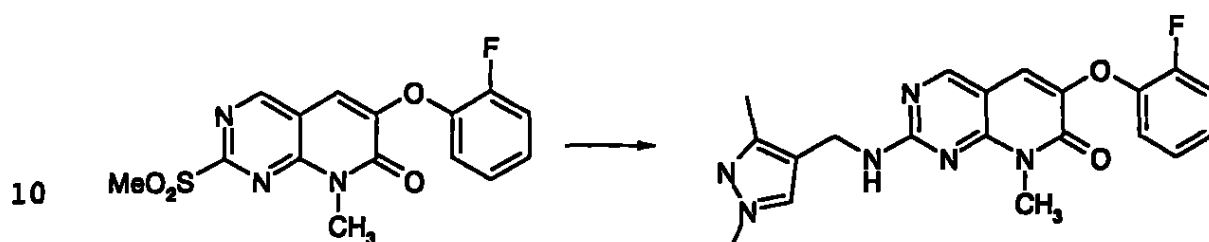
15 Ejemplo 101: Preparación de 2-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metilamina HCl • H₂O (0,031 g, 0,172 mmol) se trataron con 0,0172 ml de KOH/MeOH 1M y se evaporó. La amina se mezcló con sulfona 2
25 (0,05 g, 0,142 mmol) en 1ml de DMF a 65 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2 mL de H₂O y de EtOAc y se repartió entre las dos fases. El EtOAc se filtró a través de una tableta de 0,5 g de MgSO₄, se eva-

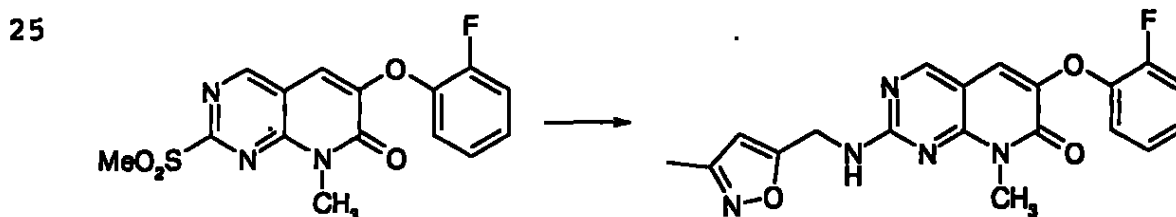
poró y la mezcla resultante se cromatografió via Supelco Supelclean™ LC-Si tubo de SPE 6 mL (1g) (CH₂Cl₂ a 2% MeOH/CH₂Cl₂). (0,005 g, espec. masas M + 1 = 395)

Ejemplo 102: Preparación de 2-([(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)-6-(2-fluorofenoxi-8-metilpirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona



(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metilamina 1,8 HCl • 1,5 H₂O (0,037 g, 0,172 mmol) se trataron con 0,0172 ml 1M KOH/MeOH y se evaporó. La amina libre se mezcló con sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol) en 1ml de DMF a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2 mL de H₂O y de EtOAc y se repartió entre las dos fases. La fase orgánica se filtró a través de una tableta de 0,5 g de MgSO₄ y se evaporó. La mezcla resultante se cromatografió via Supelco Supelclean™ LC-Si tubo de SPE 6 mL (1g) (CH₂Cl₂ a 2% ; MeOH/CH₂Cl₂). (0,0266g espec. masas M + 1 = 395)

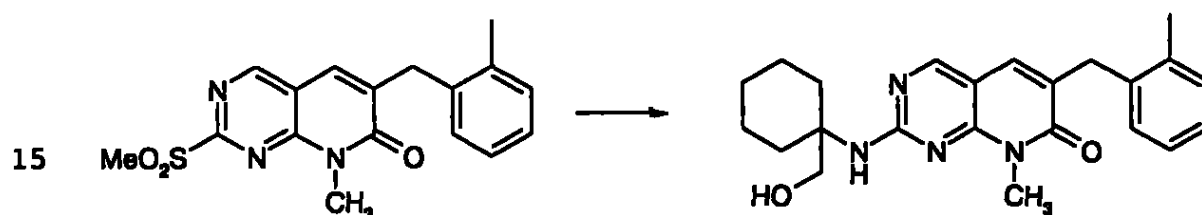
Ejemplo 103: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-2-([(3-metil-isoxazol-5-il)metil]amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



279
280

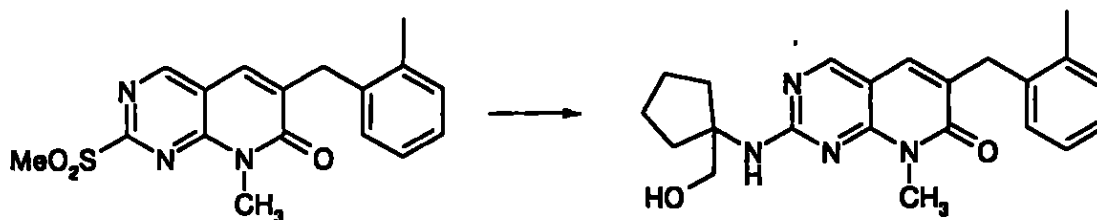
(3-Metil-isoxazol-5-il)metilamina HCl (0,026 g, 0,172 mmol) se trataron con 0,0172 ml 1M KOH/MeOH y se evaporó. La amina libre se mezcló con sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol) en 1ml de DMF a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2 mL de H₂O y de EtOAc y se repartió entre las dos fases. El EtOAc se evaporó y la mezcla resultante se cromatografió vía Supelco Supelclean™ LC-Si Tubo de SPE 6 mL (1g) (CH₂Cl₂ to 2% MeOH/CH₂Cl₂). (0,0094g espec. masas M + 1 = 382)

10 Ejemplo 104: 2-([1-(Hidroximetil)ciclohexil]amino)-6-(2-metilbencil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de sulfona (preparada de forma similar a sulfona 8) (0,05 g, 0,146 mmol), (1-aminociclohexil)metanol (0,038 g, 0,291 mmol) en 2 ml de CHCl₃ se calentó a 65° C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó, seguida por adición de 1mL de MeOH. El precipitado resultante se recogió y se purificó vía Supelco Supelclean™ LC-Si tubo de SPE, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂ a 4% MeOH/CH₂Cl₂) y MS/HPLC (0,0249 g, espec. masas M + 1 = 393).

25 Ejemplo 105: 2-([1-(Hidroximetil)ciclopentil]amino)-6-(2-metilbencil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



5 Una mezcla de sulfona (preparada de forma similar a sulfona 8) (0,05 g, 0,146 mmol), (1-aminociclopentil)-metanol (0,033 g, 0,291 mmol) en 2 ml CHCl_3 se calentó a 65°C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó, seguida por adición de 1mL de MeOH. El precipitado
10 resultante se recogió y se purificó vía Supelco Supelclean™ LC-Si tubo de SPE, 6 mL (1g) (CH_2Cl_2 a 4% MeOH/ CH_2Cl_2) y MS/HPLC (0,0155 g, espec. masas $M + 1 = 379$).

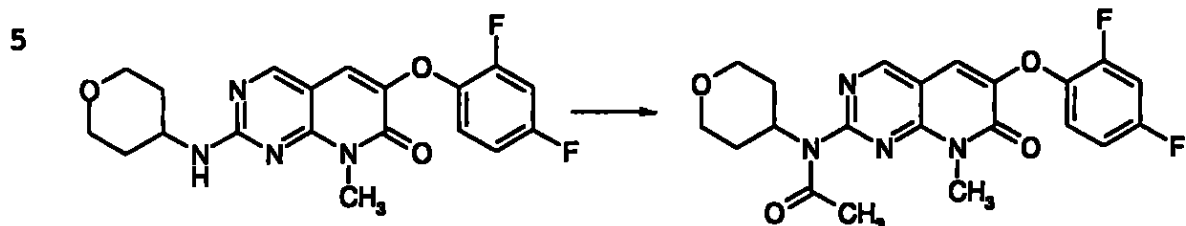
Ejemplo 106: 6-Bencil-2-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]-amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

15



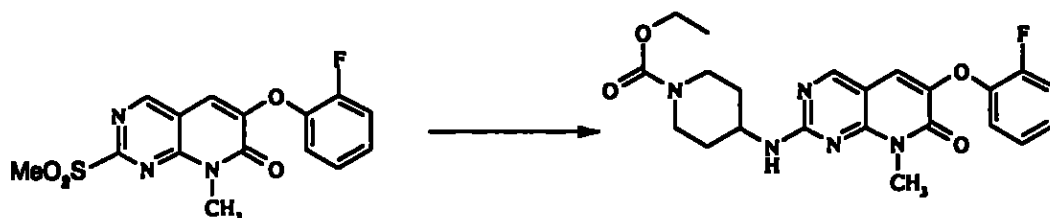
Una mezcla de sulfona (preparada de forma similar a sulfona 8) (0,05 g, 0,152 mmol), (1-aminociclopentil)-
20 ; metanol (0,033 g, 0,291 mmol) en 1 ml de CHCl_3 se calentó a 65°C durante 18 horas. Se añadieron otros 0,020 g de (1-aminociclopentil)metanol y la mezcla se calentó a 65°C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó, seguida por adición de 1mL de MeOH. El precipitado re-
25 sultante se recogió y se purificó vía Supelco Supelclean™ LC-Si tubo de SPE, 6 mL (1g) (CH_2Cl_2 a 1% MeOH/ CH_2Cl_2) y MS/HPLC (0,0345 g, espec. masas $M + 1 = 365$).

Ejemplo 107: N-[6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-8-metil-7-oxo-4a,7,8,8a-tetrahidro-pirido[2,3d]pirimidin-2-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida



Una mezcla de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-
 10 (tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-
 7(8H)-ona (Ejemplo 23) (1,0 g, 2,57 mmol), N,N-
 diisopropiletilamina (0,498 g, 0,67 mL, 3,86 mmol) en an-
 hidruro acético (1,42 g, 1,02 mL, 13,9 mmol) se calentó a
 123-127 °C durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron a 60
 15 °C para proporcionar un residuo espeso que se disolvió en 4
 mL de acetona a 67-70 °C. A la solución resultante se añadió
 5 mL de hexano manteniendo una temperatura de 53-55 °C. Esta
 mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 18
 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con 3 X 3
 20 mL de 1:2 acetona:hexano. El sólido aclarado se suspendió
 ; en 5 mL de hexano y se calentó a reflujo durante 45 minu-
 tos. Tras enfriar a temperatura ambiente, el lodo se filtró
 y el sólido se lavó con hexano y se secó al vacío. (0,903
 g, espec. masas M +1 = 431, pf = 185,3-186,9°C).

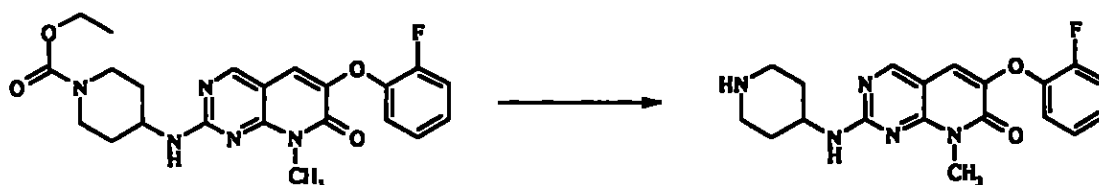
25 Ejemplo 108: Preparación de etil 4-[[6-(2-fluorofenoxi)-8-
 metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il]amino]piperidina-1-carboxilato



5 Una mezcla de sulfona 2 (1,0 g, 2,86 mmol) y etil 4-amino-1-piperidinacarboxilato (0,98 mL, 5,73 mmol) en 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se agitó a 120 °C durante 2 horas y entonces se vertió en agua (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La filtración seguida
10 por el secado proporcionó la amina libre. Una porción de este producto (0,050 g, 0,113 mmol) se disolvió en metanol (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1 eq). El aislamiento del sólido por filtración, seguida por el aclarado con éter y el secado proporcionó 0,038 g del producto deseado como la sal de hidrocloreto (PF = 171,2 -
15 183,5 °C).

Ejemplo 109: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-
{[(1-bencilsulfonil)piperidini-4-il]amino}pirido[2,3-
d]pirimidin-7(8H)-ona:

20 *Paso A: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-
; (4-piperidilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona*



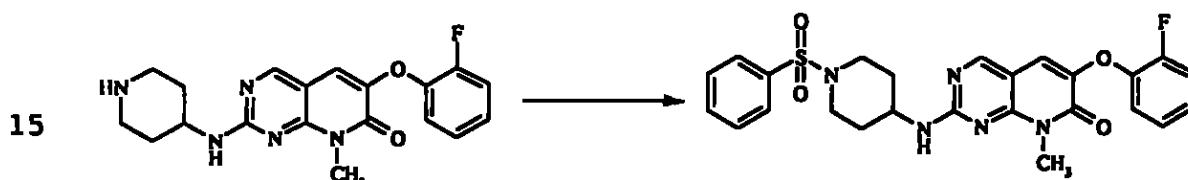
25

Una mezcla de la base libre de 4-([6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino)piperidina-1-carboxilato de etilo (0,500 g, 1,13

mmol) y yodotrimetilsilano (0,32 mL, 2,27 mmol) en 5 mL de diclorometano se sometieron a reflujo. Tras 4 horas, se añadió yodotrimetilsilano adicional (0,32 mL, 2,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días.

5 La reacción se diluyó con metanol y se evaporó, con el residuo puesto en una solución metanólica de metóxido sódico (0,5 M, 9,1 mL) y se re-evaporó. los sólidos resultantes se lavaron con diclorometano y se secaron al vacío para proporcionar 540 mg de la aminopiperidina libre deseada.

10 *Paso B: Preparación de 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-
{[(1-bencilsulfonil)piperidini-4-il]amino}pirido[2,3-
d]pirimidin-7(8H)-ona*

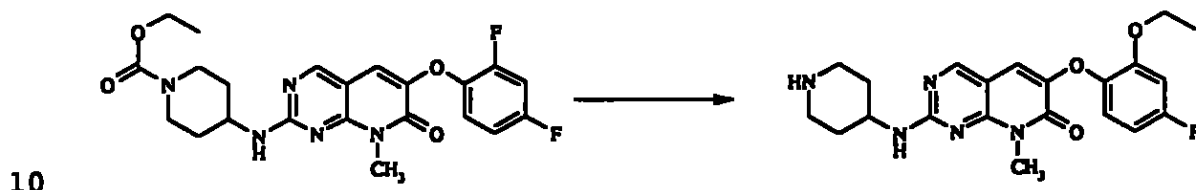


Una mezcla de aminopiperidina (0,125 g, 0,338 mmol), carbonato sódico (0,072 g, 0,677 mmol), y bencenosulfonil cloruro (0,052 mL, 0,406 mmol) en 4 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La mezcla
20 de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃OH - 95/4/1). Las fracciones de columna se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la amina libre. Esta amina libre (0,040 g,
25 0,078 mmol) se disolvió en acetato de etilo (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1 eq). El aislamiento del sólido por filtración, seguida por el aclarado con éter y el secado proporcionó 0,032 g del producto deseado com

la sal de hidrocloreuro (pf = 130,0-135,0 °C).

Ejemplo 110: Preparación de 6-(2-etoxi-4-fluorofenoxi)-8-metil-2-([(1-bencilsulfonil)piperidini-4-il]amino)pirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

5 **Paso A: Preparación de 6-(2-etoxi-4-fluorofenoxi)-8-metil-2-(4-piperidilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:**



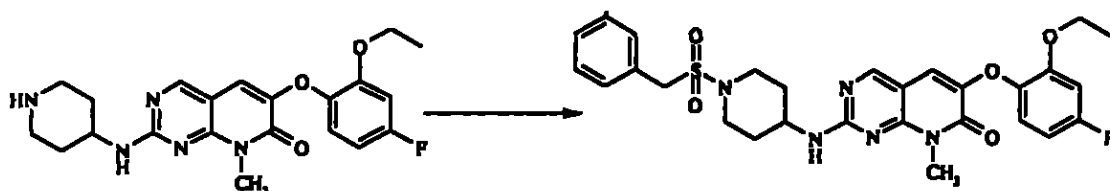
Una mezcla de etil 4-{{6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Ejemplo 70, 1,0 g, 2,16 mmol) e hidróxido potásico (2,43 g, 43,2 mmol) en 20 mL de etanol se sometió a reflujo durante 17 horas, tras el cual 0,5 mL de agua se añadió y el reflujo continuó durante otras 20 horas antes de evaporar el volumen de reacción bajo presión reducida. El residuo se puso en 100 ml agua y enfriado en un baño de hielo antes de acidificar con HCl concentrado gota a gota. La solución acídica acuosa se extrajo con diclorometano (2X) antes de ser realquilado con hidróxido sódico y se reextrajo con diclorometano (2X). Los extractos orgánicos de la solución alcalina acuosa se combinaron, se secó con sulfato magnésico, y se secó al vacío para proporcionar la aminopiperidina (M+1 = 414,1).

15

20

25

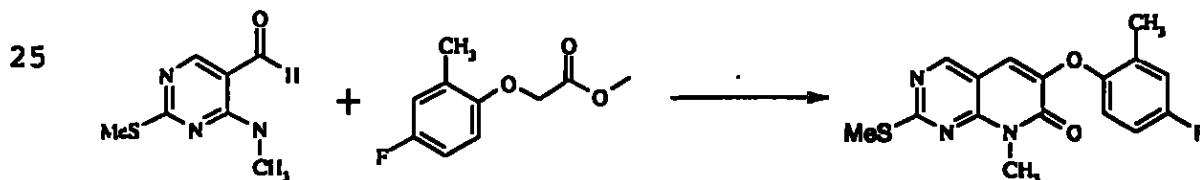
Paso B: Preparación de 6-(2-etoxi-4-fluorofenoxi)-8-metil-2-([(1-bencilsulfonil)piperidini-4-il]amino)pirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



5 Una porción de la piperidina anterior (0,150 g, 0,387 mmol) se puso en en 2 mL de diclorometano con carbonato
sódico (0,082 g, 0,774 mmol) y α -toluenosulfonil cloruro
(0,085 mL, 0,465 mmol) y se agitó a temperatura ambiente
durante 17 horas. La mezcla de reacción se purificó p r
10 cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5). Las
fracciones de columna se combinaron y se concentraron bajo
presión reducida para proporcionar la amina libre. Esta
amina libre (0,076 g, 0,140 mmol) se disolvió en metanol
(1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en éter (1M, 1 eq)
15 antes de la evaporación bajo presión reducida El aislamien-
to del sólido por el aclarado con eter, filtración, y el
secado al vacío proporcionó 0,031 g del producto deseado
como la sal de hidrocloreuro (pf = 134,6-187,3 °C).

Ejemplo 111: Preparación de 6-(2-metil-4-fluorofenoxi)-8-
20 metil-2-{[(1-bencilsulfonil)piperidini-4-il]amino}pirido-
; [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

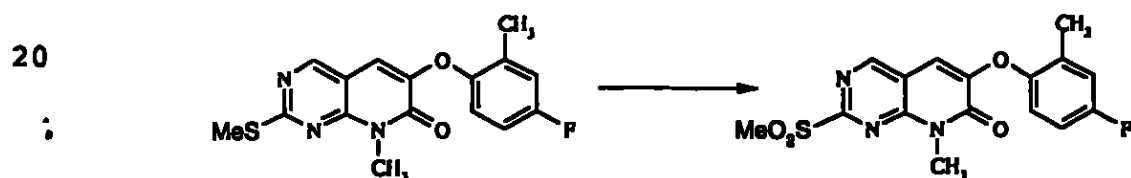
Paso A: Preparación de 6-(2-metil-4-fluorofenoxi)-8-
metil-2-metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



A una mezcla de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-

carboxaldehído (preparación descrita en el Ejemplo 1) (7,3 g, 39,6 mmol) y 2-metil-4-fluorofenoxiacetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 4 sustituyendo 2-metil-4-fluorofenol por 2-fluorofenol), (11,8 g, 59,4 mmol) en 80 mL de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió carbonato potásico (11,0 g, 79,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y tras 3 días, se añadió fenoxiacetato adicional (15,0 g, 75,7 mmol). Tras 18 horas de agitación a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (1 L). La suspensión se agitó durante 2 horas entonces se extrajo con acetato de etilo (2X). Los extractos combinados se lavaron con agua (3X) y se saturaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, y se evaporaron al vacío. El sólido en bruto (10,1 g) se lavó con éter etílico y acetato de etilo, entonces se secó al vacío, proporcionando 2,3 g del sulfuro puro (espec. masas M+1 = 332).

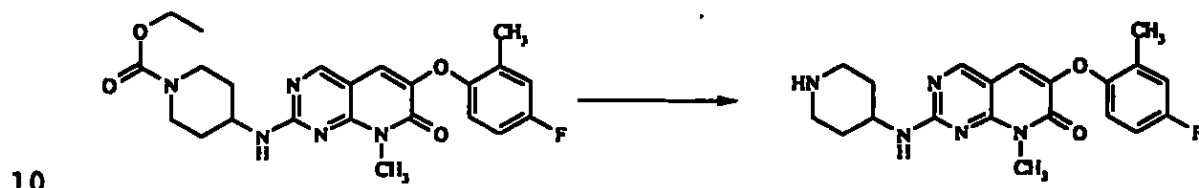
Paso B: Preparación de 6-(2-metil-4-fluorofenoxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El sulfuro (2,3 g, 6,9 mmol) se disolvió en 100 mL de cloruro de metileno y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 3,6 g, 20,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se vertió en solución acuosa de sulfito sódico (10%, 100 mL) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la repartición. La

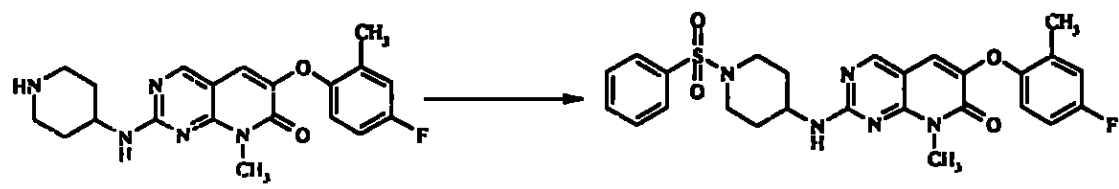
fase orgánica se lavó con media-solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X, 100 mL), se secó con sulfato magnético, y se evaporó. El sólido resultante se agitó con éter durante 1 hora y se filtró para proporcionar la sulfona.

5 **Paso C: Preparación de 6-(2-metil-4-fluorofenoxi)-8-metil-2-(4-piperidilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:**



La piperidina etil carboxilato (preparada de la sulfona descrita en el Paso B y etil 4-amino-1-piperidina carboxilato de forma similar como se ha descrito en el ejemplo 70), se aisló como la sal de hidrocloreuro (pf 184,0-210,3 °C). 1,03 g de este etil carbamato (2,26 mmol) e hidróxido potásico (4,81 g, 85,7 mmol) en 60 ml etanol se sometió a reflujo durante 3 días y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico acuoso (2M) y se extrajo con diclorometano (2X), entonces se enfrió en un baño helado y se re-alcalinizó con hidróxido sódico sólido. El precipitado aceitoso resultante se decantó y se lavó con metanol y diclorometano, se secó con carbonato sódico, y se evaporó al vacío para proporcionar 0,550 g de la piperidina deseada.

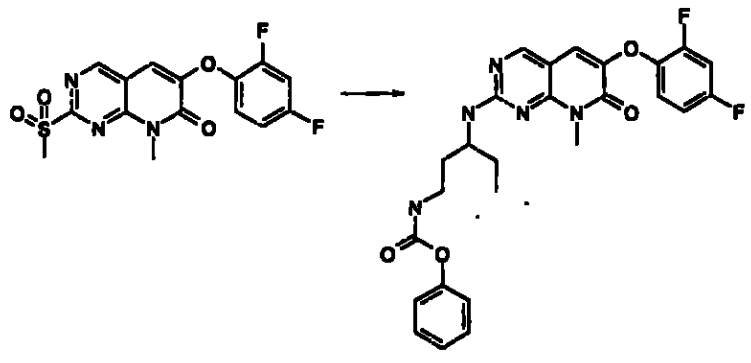
25 **Paso D: Preparación de 6-(2-metil-4-fluorofenoxi)-8-metil-2-((1-bencilsulfonil)piperidini-4-il)amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona**



5 Una mezcla de la piperidina (0,125 g, 0,326 mmol),
 carbonato sódico (0,069 g, 0,652 mmol), y cloruro de bence-
 nosulfonilo (0,050 ml, 0,391 mmol) en 2 ml de diclorometano
 se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y se purifi-
 có por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH- 95/5).
 10 Las fracciones de columna se combinaron y se concentraron
 bajo presión reducida para proporcionar la amina libre.
 Esta amina libre (0,185 g, 0,353 mmol) se disolvió en ace-
 tato de etilo (1-2 mL) y se añadió ácido clorhídrico en
 éter (1M, 1 eq). El aislamiento del sólido por filtración,
 15 el aclarado con éter, y el secado al vacío proporcionó .
 0,156 g de la sal de hidrocloreuro (pf = 115,2-122,9 °C).

Ejemplo 112: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-
2- (N¹-metilsulfonil)-1,3-diaminopentano) pirido [2,3-d]
pirimidin-7 (8H)-ona

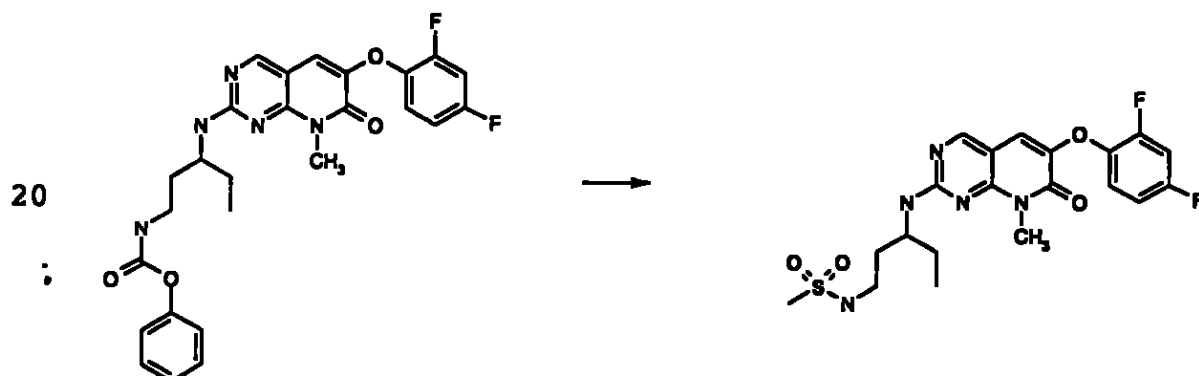
20 *Paso A: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-*
 ; *2- (N¹- (carbobenciloxi)-1,3-diaminopentano) pirido [2,3-d]*
pirimidin-7 (8H)-ona



25

la Sulfona 5 (0,47 g, 6,4 mmol) se disolvió en THF seco al que se añadió N¹- (carbobenciloxi)-1,3-diaminopentano (Org. Prep. and Proceed. Int., 30(3), 339-348 (1998)), (1,52 g, 6,4 mmol) y se agitó toda la noche a 23° bajo nitrógeno. Se concentraron al vacío para proporcionar aceite en bruto que se disolvió con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Se filtró y se concentró para proporcionar aceite en bruto que se cromatografió en gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para proporcionar 0,657 g de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(N¹-(carbobenciloxi)-1,3-diaminopentano) pirido [2,3-d] pirimidin-7 (8H)-ona (espec. masas M+1 = 524)

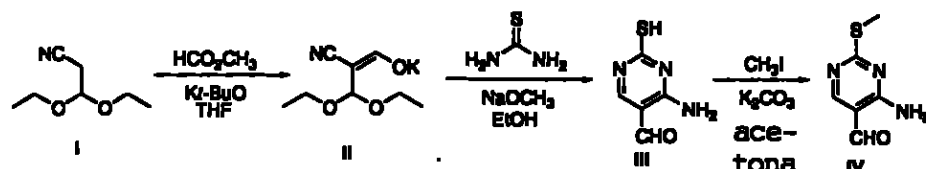
Paso B: Preparación de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(N¹-metilsulfonil)-1,3-diaminopentano) pirido [2,3-d] pirimidin-7 (8H)-ona



A una solución de THF de 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(N¹-(carbobenciloxi)-1,3-diaminopentano)pirido[2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0,65 g, 1,2 mmol) se añadió Pd-C al 10% (0,13 g) y se agitó durante 4 hrs a 23° C bajo hidrógeno gas. Se filtró y se concentró al vacío. El residuo se di-

solvió con 10 ml diclorometano y se enfrió a -10°C ; se
añadió piridina (5 ml, 62 mmol) y metanosulfonil cloruro
(0,070 ml, 0,86 mmol) y se agitó. Se concentraron al vacío
y se cromatografió en gel de sílice eluyendo con metanol 1%
5 en diclorometano para proporcionar 0,121 g 6-(2,4-
difluorofenoxi)-8-metil-2-(N¹-metilsulfonil)-1,3-diaminopen-
tano)pirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona que se disolvió en
éter anhidro y se convirtió en sal de hidrocloruro (espec.
masas $M+1=468$, p.f. $178,6-181,2^{\circ}\text{C}$)

10 Ejemplo 113 : Preparación de 4-Amino-2-metiltiopirimidina-
5-carbaldehído



15 Preparación de 3,3-Dietoxi-2-formilpropionitrilo Sal Potá-
sica (II)

A una solución agitada de 3,3-dietoxipropano-nitrilo
(I, 283,80 g, 1,98 moles) y formato de metilo (148,80 g,
2,48 moles) en THF anhidro (1,1 L) a 10°C se añadió 1,0 M
20 de terc-butóxido potásico en THF (2,2 L, 2,2 moles). La
temperatura se mantuvo en el rango de 10°C a 15°C a 1
largo de los 45 minutos de adición. Tras la adición, el
lodo resultante se agitó 2 horas a temperatura ambiente.
Entonces se añadió hexano (400 mL) y la agitación continuó
25 durante otros 20 min. El lodo se filtró y se lavó con hexa-
nos/THF 1/1 y secó toda la noche a 60°C en un horno de
vacío. El rendimiento del polvo bronce pálido fue 302,5
gramos (73,0%). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) fue consistente con la es-

tructura deseada II.

Preparación de 4-Amino-2-sulfanilpirimidina-5-carbaldehído (III)

Un lodo de tiourea (92,8 g, 1,22 moles) en etanol (90
5 mL) se calentó bajo reflujo y se agitó enérgicamente. A
este lodo se añadió una suspensión de 3,3-dietoxi-2-
formilpropionitrilo sal potásica II (222,20 g, 1,06 moles)
en metóxido sódico /metanol al 25% (85,5 mL, 0,37 mol) y
etanol (285 mL) en cinco alícuotas durante un periodo de 10
10 minutos mientras se mantuvieron las condiciones de reflujo
(alternativamente, el lodo anterior se calentó a 50°C para
proporcionar una solución homogénea durante la adición).
Una porción adicional de etanol (150 mL) se añadió para
facilitar la agitación. El lodo espeso se puso de color
15 amarillo brillante tras la adición y se mantuvo bajo reflu-
jo durante 1 hora adicional. La mezcla se enfrió entonces y
se evaporó hasta casi secarla en un rotoevaporador. El re-
siduo se disolvió en agua (940 mL). El producto en bruto se
precipitó de la solución por la adición de ácido acético
20 30% (280 mL) y se aisló por filtración usando embudo de
filtración de vidrio sinterizado. El lodo se lavó con agua
(800 mL). La purificación via trituration en agua caliente
(1 L) durante 30 minutos, seguida por enfriamiento y fil-
tración proporcionó 118,9 gramos (72,3%) de producto como
25 un sólido amarillo brillante tras el secado durante toda la
noche a 60 °C en un horno de vacío (las preparaciones subsi-
guientes han demostrado que esta trituration es innecesaria). Un HPLC proporcionó una pureza del 98,67%. ¹H-RMN

(DMSO-d₆) fue consistente con la estructura deseada III.

Preparación de 4-Amino-2-metiltiopirimidina-5-carbaldehído (IV)

A una solución de 4-amino-2-sulfanil-pirimidina-5-
5 carbaldehído III (100,00 g, 644,4 mmols) y 325 malla de
carbonato potásico (178,10 g, 1,29 moles) en acetona (1,5
L) se añadió yodometano (128,10 g, 902,2 mmols) gota a gota
durante 20 minutos con enfriamiento suave. La mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. TLC
10 mostró remanente de III y se añadió una alícuota adicional
de yodometano (8 mL) y la agitación continuó toda la noche.
TLC mostró de nuevo III remanente y se añadió una porción
adicional de yodometano (8 mL) y la agitación continuó du-
rante otras 24 horas. Un HPLC mostró 95,9% de producto S-
15 alquilado y 3,7% de compuesto III. La mezcla de reacción se
puso hasta casi secarla en un rotoevaporador. Se añadió
agua (1 L) al residuo y el producto se recogió por filtra-
ción y se lavó con agua (200 mL). El producto se secó toda
la noche en un horno de vacío a 60 °C. Rendimiento 103,37
20 gramos (94,8%). Una HPLC mostró 95,8% IV y 4,2% III.

; Ejemplo 114

Este ejemplo ilustra un ensayo quinasa *in vitro* p38
(MAP) útil para evaluar los compuestos de la presente in-
vención.

25 La actividad inhibidora de la quinasa MAP p-38 de los
compuestos de esta invención *in vitro* se determinó midiendo
la transferencia del γ -fosfato del γ -³³P-ATP por quinasa p-
38 a Proteína Básica de Mielina (MBP), usando una modifica-

ción menor del método descrito en Ahn, et al., *J. Biol. Chem.* 266:4220-4227 (1991).

La forma fosforilada de la quinasa MAP recombinante p38 se co-expresó con SEK-1 y MEKK en *E. Coli* (ver, Khokh-
5 latchev, et al., *J. Biol. Chem.* 272:11057-11062 (1997)) y entonces se purificó por cromatografía de afinidad usando una columna de Nickel.

La quinasa MAP p38 fosforilada se diluyó en tampón quinasa (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico 20 mM, pH
10 7,2, β -glicerol fosfato 25 mM, ácido etilen glicol-bis(beta-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético 5 mM, ort - vanadato sódico 1 mM, ditiotreitól 1 mM, cloruro magnésico 40 mM). El compuesto prueba se disolvió en DMSO o se añadió sólo DMSO (control) y las muestras se incubaron durante 10
15 min a 30°C. La reacción quinasa se inició por la adición de un combinado de sustratos que contiene MBP y γ -³³P-ATP. Tras incubar durante 20 min adicionales a 30°C, la reacción se terminó por añadir ácido fosfórico 0,75%. El MBP fosforilado se separó entonces del γ -³³P-ATP residual usando una
20 membrana de fosfocelulosa (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.)
; y cuantificado usando un contador de centelleo (Packard, Meriden, CT, EE.UU.).

Ejemplo 115

Este ejemplo ilustra un ensayo *in vitro* para evaluar
25 la inhibición de la producción de TNF- α inducido por LPS en células THP1.

La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la liberación de TNF- α se determinó usando una mo-

dificación menor de los métodos descritos en Blifeld, et al. *Transplantation*, 51:498-503 (1991).

(a) Inducción de la biosíntesis de TNF:

Las células THP-1 se suspendieron en medio de cultivo
5 [RPMI (Gibco-BRL, Gaithersburg, MD, EE.UU.) que contiene
suero bovino fetal al 15%, 2-mercaptoetanol al 0,02 mM], a
una concentración de $2,5 \times 10^6$ células/mL y entonces se
plaquearon en una placa de 96 pocillos (alícuotas de 0,2 mL
en cada uno). Los compuestos prueba se disolvieron en DMSO
10 y entonces se diluyeron con el medio de cultivo hasta que
la concentración final de DMSO fue del 5%. Alícuotas de
veinticinco µL de la solución prueba o medio sólo con DMSO
(control) se añadieron a cada pocillo. Las células se incu-
baron durante 30 min., a 37 °C. Se añadió LPS (Sigma, St.
15 Louis, MO, EE.UU.) a los pocillos a una concentración final
de 0,5 µg/ml, y las células se incubaron durante 2 h adi-
cionales. Al final del periodo de incubación, los sobrena-
dantes del cultivo se recogieron y la cantidad de TNF-α
presente se determinó usando un ensayo ELISA como se des-
20 cribe a continuación.

; (b) Ensayo ELISA:

La cantidad de TNF-α humano presente se determinó por
un ensayo ELISA específico de captura usando dos anticuer-
pos anti-TNF-α (2TNF-H12 y 2TNF-H34) descritos en Reimund,
25 J. M., et al. *GUT*. Vol. 39(5), 684-689 (1996).

Las placas de poliestireno de 96-pocillos se cubrieron
con 50 µl por pozo de anticuerpo 2TNF-H12 en PBS (10 µg/mL)
e incubado en una cámara humidificadora a 4 °C toda la n -

che. Las placas se lavaron con PBS y entonces se bl quear n con leche desnatada al 5% en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavó con BSA 0,1% (albúmina de suero bovino) en PBS.

- 5 Los estándares de TNF se prepararon de una solución de reserva de TNF- α recombinante humano (R&D Systems, Minneapolis, MN). La concentración de los estándares en el ensayo comenzaron en 10 ng/mL seguido por diluciones seriadas de 6 medio log
- 10 Alícuotas de veinticinco μ L de los sobrenadantes del cultivo anterior o de estándares de TNF o sólo medio (control) se mezclaron con alícuotas de 25 μ L de anticuerpo monoclonal biotinilado 2TNF-H34 (2 μ g/mL en PBS que contiene BSA al 0,1%) y entonces se añadió a cada pozo. Las muestras
- 15 tras se incubaron durante 2 hr a temperatura ambiente en agitación generosa y entonces se lavaron 3 veces con BSA en PBS al 0,1%. Se añadió a cada pozo 50 μ L de solución de peroxidasa-estreptavidina (Zymed, S. San Francisco, CA, EE.UU.) que contenía 0,416 μ g/mL de peroxidasa-
- 20 estreptavidina y 0,1% de BSA en PBS. Las muestras se incubaron durante 1 hr adicional a temperatura ambiente y entonces se lavaron 4 veces con BSA en PBS al 0,1%. Se añadieron a cada pozo cincuenta μ L de solución de O-fenilendiamina (1 μ g/mL de O-fenilen-diamina y 0,03 % de peróxido
- 25 de hidrógeno en 0,2M de tampón citrato pH 4,5) y las muestras se incubaron en la oscuridad durante 30 min., a temperatura ambiente. La densidad óptica de la muestra y la referencia se leyó a 450 nm y 650 nm, respectivamente. L s

niveles de TNF- α se determinaron de una gráfica que relacionaba la densidad óptica a 450 nm a la concentración usada.

El valor de IC₅₀ se define como la concentración del compuesto prueba correspondiente a la reducción de la mitad de la máxima absorbancia a 450 nm.

Ejemplo 116

Este ejemplo ilustra un ensayo *in vivo* para evaluar la inhibición de la producción de TNF- α inducido por LPS en ratones (o ratas).

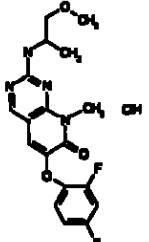
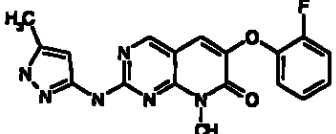
La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la liberación de TNF- α , *in vivo*, se determinó usando una modificación menor de los métodos descritos en Zanetti, et. al., *J. Immunol.*, 148:1890 (1992) y Sekut, et. al., *J. Lab. Clin. Med.*, 124:813 (1994).

Ratones hembra BALB/c de 18-21 gramos (Charles River, Hollister, CA, EE.UU.) se aclimataron durante una semana. Se administraron oralmente, a grupos con 8 ratones cada uno, los compuestos prueba suspendidos o disueltos en un vehículo acuoso que contiene sódico cloruro al 0,9%, carboximetil-celulosa sódico al 0,5%, polisorbato 80 al 0,4%, bencil alcohol al 0,9% (CMC vehículo) o solo vehículo (grupo control). Tras 30 min., los ratones fueron inyectados intraperitonealmente con 20 μ g de LPS (Sigma, St. Louis, MO). Tras 1,5 h, los ratones se sacrificaron por inhalación de CO₂ y la sangre se recogió por cardiocentesis. La sangre se clarificó por centrifugación a 15,600 X g durante 5 min., y el suero se transfirió a tubos limpios y se conge-

laron a -20°C hasta el análisis de TNF-α por ensayo de ELISA (Biosource International, Camarillo, CA, EE.UU.) siguiendo el protocolo del fabricante.

Compuestos representativos de la presente invención se muestran en la Tabla 1 y en la Tabla 2 más abajo. Los compuestos de la Tabla 1 y 2 poseen una actividad IC₅₀ contra la quinasa p38 en el rango de entre alrededor de 0,1 a 5000 nM, con la mayoría entre 1 a 1000 nM y son sorprendentemente selectivos para la quinasa p38 en comparación con las quinazas dependiente de ciclinas y tirosina quinazas. Los datos de IC₅₀ para compuestos específicos se proporcionar en unidades, en donde una unidad (micromolar) en las tablas de "0,01" corresponde a 10 nM.

Tabla 1. Compuestos representativos de Fórmula I.

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-1		182,1-183,8			0,014
I-2					> 10

298
245

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-3					0,163
I-4					0,175
I-5					0,053
I-6		200,9-201,6			0,074
I-7		197-197,4			
I-8					

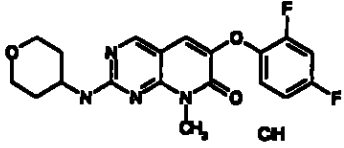
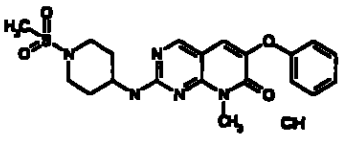
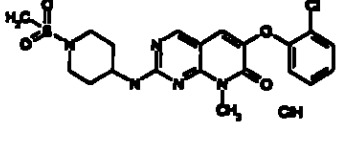
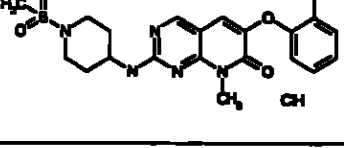
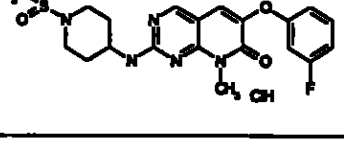
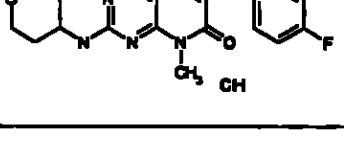
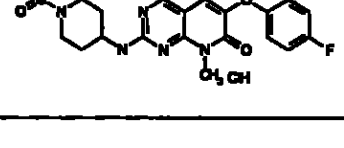
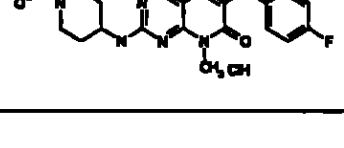
299
246

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-9					0,321
I-10		210,4-231,5			0,149
I-11		235-253			0,121
I-12		230,7-232,8		57	0,008
I-13		224,2-225			0,145
I-14		253,2-253,9	M+1=385	26	0,003

300
247

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejempl	IC50
I-15		253,8-254,7			0,393
I-16			M+1=387		
I-17			M+1=387		
I-18			M+1=353	21	0,232
I-19			M+1=465	33	0,224
I-20			M+1=371	22	
I-21		183-191	M+1=370		0,024

301
248

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejempl	IC50
I-22		208-211	M+1=389	23	0,010
I-23			M+1=430		0,011
I-24			M+1=465	32	0,006
I-25			M+1=448	29	0,001
I-26			M+1=448		0,028
I-27			M+1=371		0,003
I-28			M+1=448		0,01
I-29			M+1=466		0,001

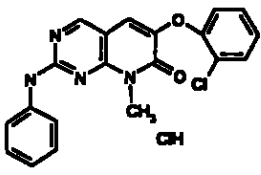
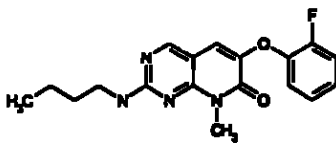
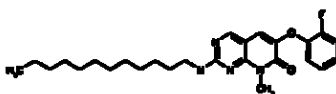
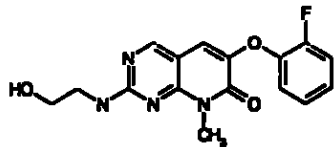
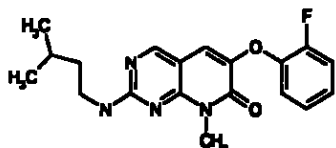
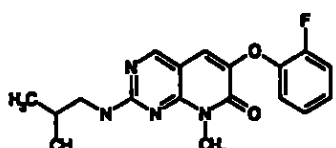
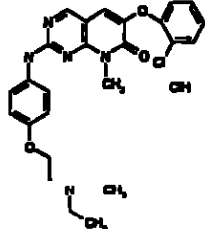
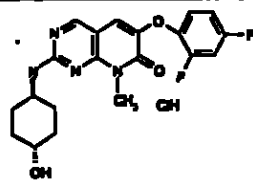
302
249

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-30			M+1=337		0,039
I-31			M+I=371		0,129
I-32			M+1=371		0,119
I-33			M+1=355		0,018
I-34			M+1=355	35	0,080
I-35			M+1=373		0,002
I-36			M+1=355	36	0,958
I-37			M+1=389	52	3,93

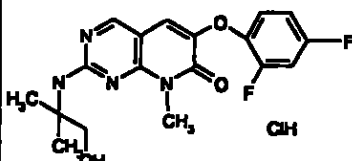
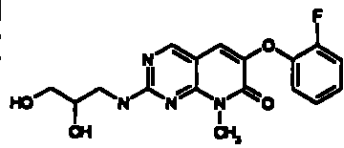
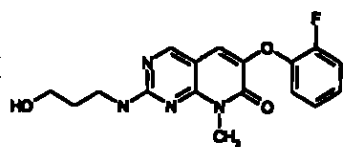
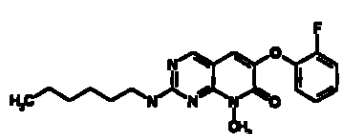
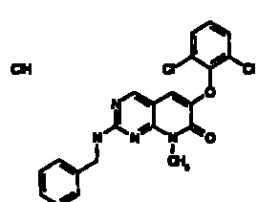
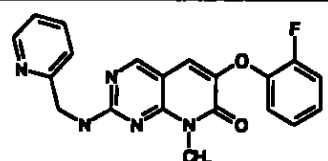
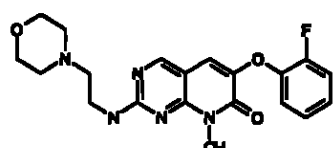
303
250

	ESTRUCTURA M L	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-38			M+1=403		0,621
I-39			M+1=375		1,07
I-40			M+1=380	80	10,77
I-41			M+1=373	40	0,220
I-42		245,2-246,1	M+1=478	79	0,254
I-43		203,2-204	M+1=377	63	0,356
I-44		245,2-246,1			

304
251

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-45		214,7-226,8			0,273
I-46			M+1=343	37	0,066
I-47			M+1=456		0,648
I-48			M+1=331	38	0,372
I-49			M+1=356		0,066
I-50			M+1=343	39	0,028
I-51		255,5-261,4	M+1=494	78	0,246
I-52		249-,4- 251,2			0,011

305
252

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-53		215,2-218,1			0,073
I-54			M+1=361	41	1,09
I-55			M+1=345		0,263
I-56			M+1=371		0,038
I-57		122,1-161,2			0,181
I-58			M+1=378	66	0,309
I-59			M+1=400		2,42

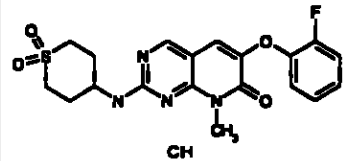
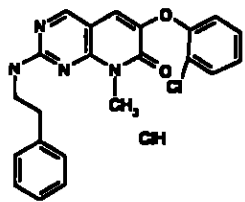
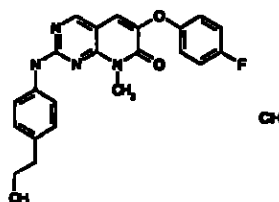
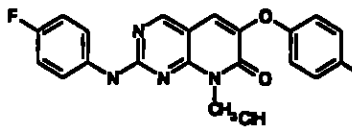
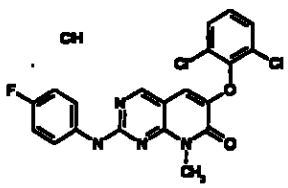
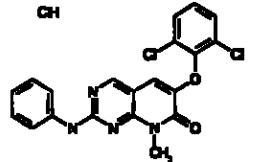
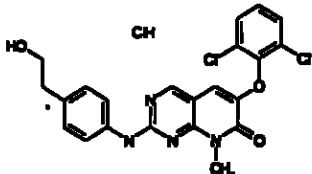
306
753

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-60			M+1=398	42	5,45
I-61			M+1=383	43	0,171
I-62		210,4-211,2			0,017
I-63		207,2-207,5			0,203
I-64			M+1=341	44	0,113
I-65			M+1=345	45	0,475
I-66			M+1=372	46	1,14

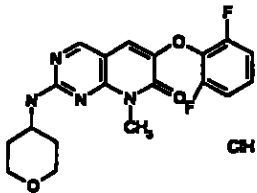
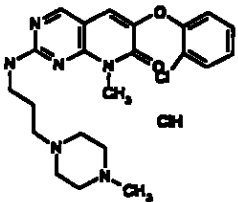
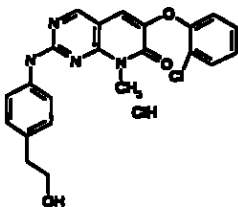
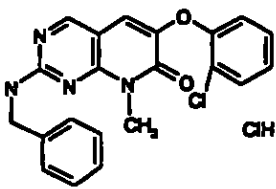
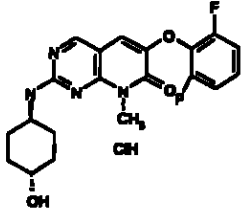
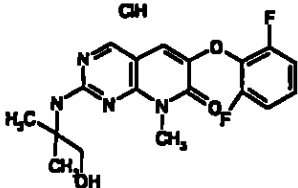
307
254

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-67			M+1=329		0,018
I-68			M+1=301		1,13
I-69			M+1=477		0,410
I-70			M+1=367	67	0,095
I-71		188,8-189,7	M+1=403	55	0,130
I-72		109,4-111,3	M+1=405	65	0,014
I-73		180,2-183,9	M+1=359		0,060
I-74			M+1=442		0,002

308
255

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-75			M+1=419	56	0,095
I-76		210-211	M+1=407	69	0,410
I-77		222,7-224,8	M+ =407		0,019
I-78		242,3-242,6	M+1=381	74	0,017
I-79		248,2-249,1	M+1=430	75	0,029
I-80		239,3-240,5			0,135
I-81		266-268	M+ =457		0,724

309
256

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-82		234,9-236,1			0,029
I-83		233,9-235,5	M+1=443	72	0,341
I-84		239,7-240,4			0,054
I-85		188-196			0,085
I-86		243,6-244,7			0,051
I-87		212,8-213,5	M+1=377	60	0,162

340
257

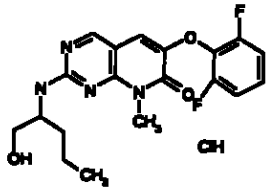
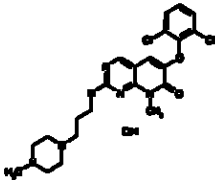
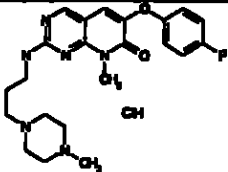
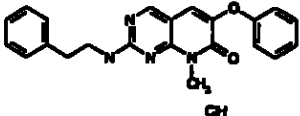
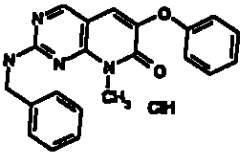
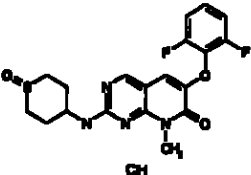
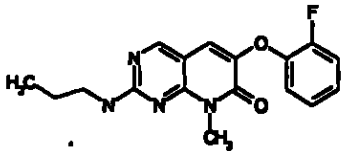
	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-88			M+1=359		0,113
I-89			M+1=414		1,81
I-90			M+1=412	47	0,045
I-91			M+1=373	48	0,613
I-92			M+1=392		0,003
I-93			M+1=392	49	0,006
I-94			M+1=357		0,006
I-95		201,8-202,5	M+1=421	57	0,027

311
258

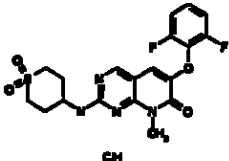
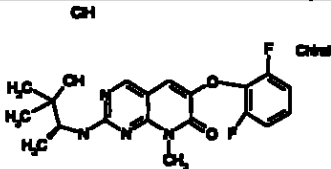
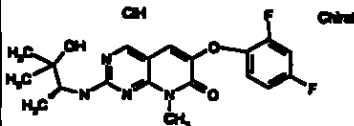
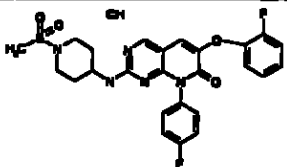
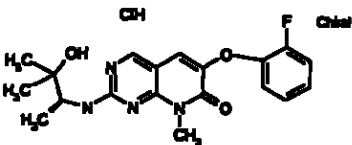
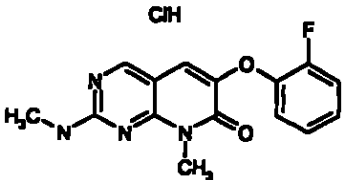
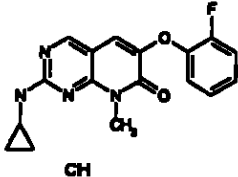
	ESTRUCTURA M L	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-96		251,7-254,9	M+1=437	58	0,031
I-97		216,3-218,1	M+ =441		0,056
I-98		253,4-257,8	M+ =363		0,113
I-99					
I-100		227,9-228,8	M+1=389	77	0,030
I-101					
I-102		210,8-211,8	M+1=391		0,025

342
259

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-103			M+1=474	31	0,001
I-104			M+1=358		>10
I-105			M+1=384		>10
I-106			M+1=398		0,345
I-107			M+1=315		0,074
I-108			M+1=378	81	1,07
I-109		180,2-182,2	M+1=409	71	0,368

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-110		176,7-177,7	M+1=391	59	0,121
I-111		208,7-212,4			4,88
I-112		242,7-243,1			0,993
I-113		211,8-213	M+1=373	68	0,020
I-114		193,7-194,3			0,147
I-115		207,3-207,6	M+1=421		0,699
I-116			M+1=329		0,145

874
261

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-117		222,1-222,8	M+1=437		0,823
I-118		174,6-175,2	M+1=391		0,643
I-119		104,3-107,5	M+1=391	53	0,045
I-120		223,4-225	M+1=528	30	0,001
I-121		107,2-111,4	M+1=373		0,107
I-122		250,5-253,7			1,13
I-123		178,2-179,6	M+1=327	34	0,092

345
262

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-124		130,6-132,2	M+1=405	62	0,031
I-125		198,6-200,3	M+1=385	61	0,110
I-126			M+1=357		0,008
I-127			M+1=387	50	0,080
I-128			M+1=466		2,54
I-129			M+1=359	51	0,046
I-130		203,6-207,5			0,035

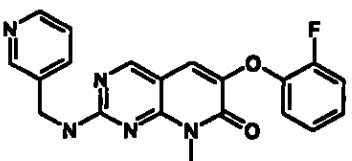
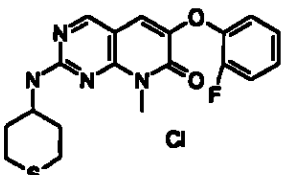
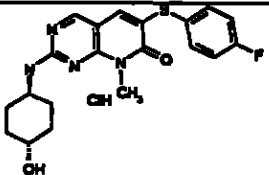
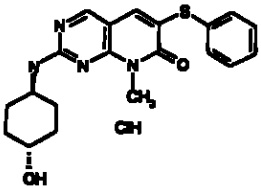
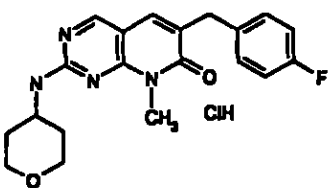
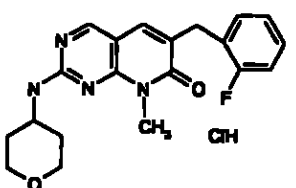
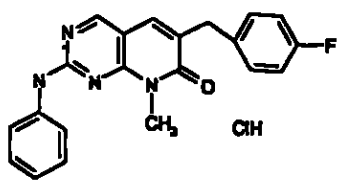
216
763

	ESTRUCTURA M L	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-131		224-224,9			0,073
I-132		232,4-233,7			0,260
I-133		197-204	M+1=462	70	0,002
I-134		197,0-204,0			0,034
I-135		135-145	M+1=399	28	2,0
I-136			M+1=397		0,101
I-137			M+1=398		0,567
I-138		205,0-207,0			0,099

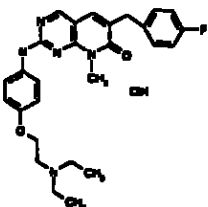
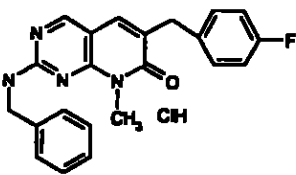
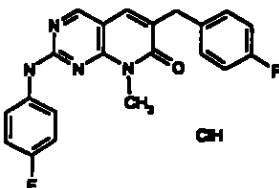
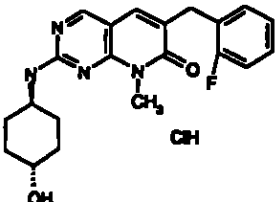
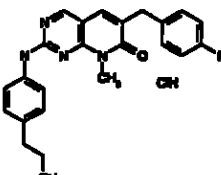
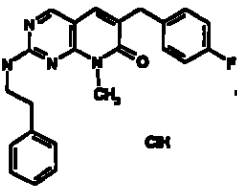
347
264

	ESTRUCTURA M L	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-139			M+1=427		0,200
I-140			M+1=423		1,41
I-141		149-180	M+1=453		0,073
I-142		240,8-242,6	M+1=287	20	1,83
I-143					> 10
I-144					0,066
I-145					0,026

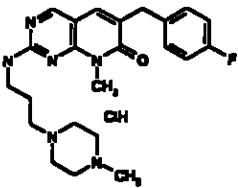
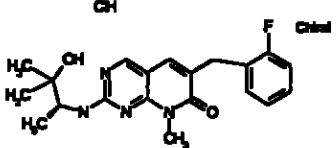
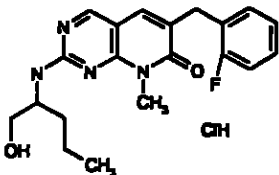
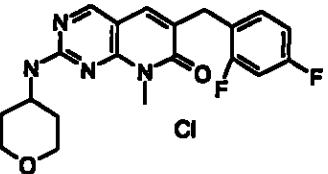
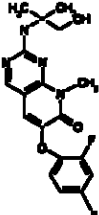
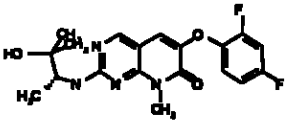
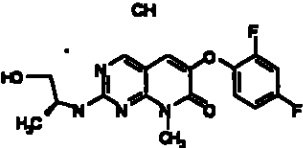
348
265

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-146					0,266
I-147		60,3-61,4	(M+H)+= 387	55	0,008
I-148		246-247,5	M+1=401	25	0,489
I-149		233-235,7			1,22
I-150		209-211,2			0,219
I-151		198,4-201,6	M+1=369	24	0,057
I-152		243,1-246,3	M+1=361	73	0,189

319
266

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-153		254,5-256,1			0,958
I-154		154-175	M+1=375	64	0,621
I-155		246-250	M+1=379	76	0,410
I-156		229,5-230,2	M+1=383	27	0,054
I-157		243,2-243,8			0,163
I-158		179,6-182,7			0,060

320
267

	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-159		254,4-255,7			0,364
I-160		162,9-170,5	M+1=371	54	0,448
I-161		178,3-179,3			0,118
I-162		233,8-234,6			0,054
I-163		215,2-218,1			0,073
I-164		85,0-89,0			0,009
I-165		201,5-203,0			0,055

321
268

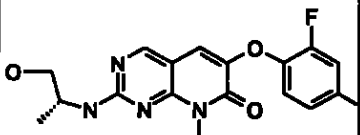
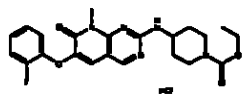
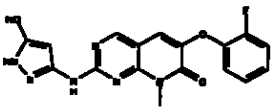
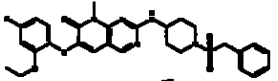
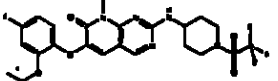
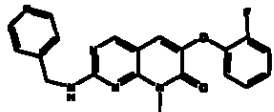
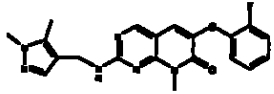
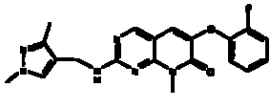
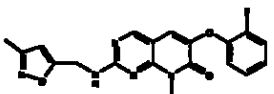
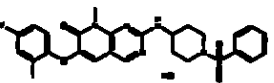
	ESTRUCTURA MOL	P.F.	Espec. masas	Ejemplo	IC50
I-166			363		0,011

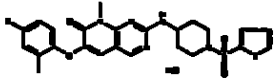
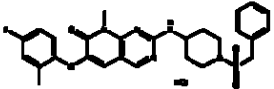
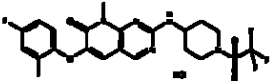
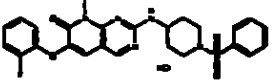
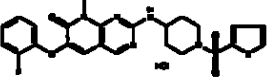
Tabla 2. Compuestos adicionales representativos de Fórmula I y compuestos representativos de Fórmula II

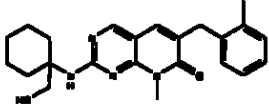
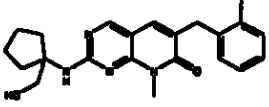
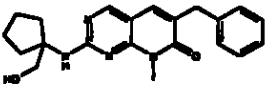
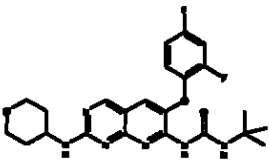
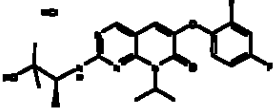
	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-1			171,2 - 183,5	108	0,016
2-2		M+1=369		99	> 10
2-3			134,6- 187,3	110	0,081
2-4			155,0- 185,8		1,15

322
769

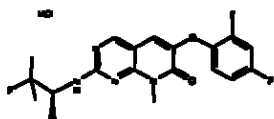
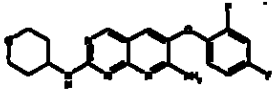
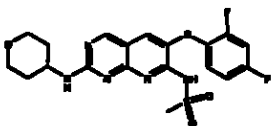
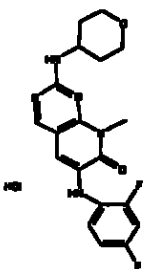
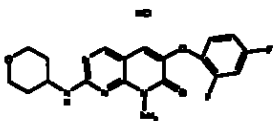
	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-5		M+1=378		100	0,246
2-6		M+1=395		101	0,719
2-7		M+1=395		102	0,213
2-8		M+1=382		103	0,571
2-9			115,2- 122,9	111	0,008

323
270

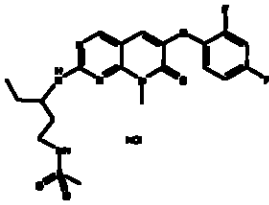
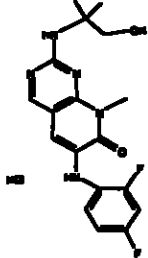
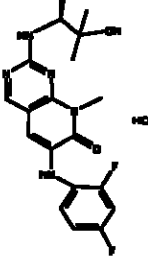
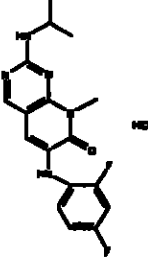
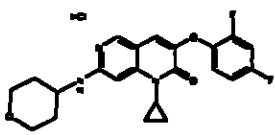
	Estructura	MS	PF	Ejempl	IC50
2-10			136,0- 140,0		0,004
2-11			194,0- 197,0		0,001
2-12			150,5- 153,0		0,034
2-13			130,0- 135,0	109	> 0,001
2-14			130,0- 135,0		> 0,001

	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-15		M+1=393		104	3,74
2-16		M+1=379		105	> 10
2-17		M+1=365		106	7,19
2-18		(M+H)+41 6	195-201	84	0,005
2-19		419, 1MH+	200-202	87	

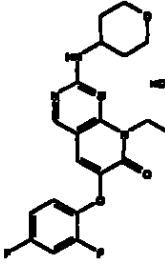
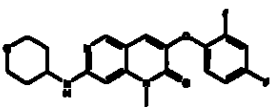
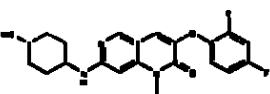
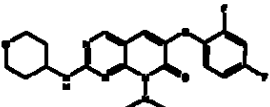
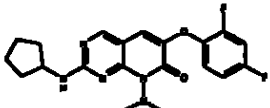
325
272

	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-20		393MH+	196- 197,2	86	0,005
2-21		(M+H)+37 4			0,073
2-22		(M+H)+45 2	199-204		0,037
2-23		(M+H)+38 8	257,1- 257,8		0,002
2-24		(M+H)=39 0		89	0,116

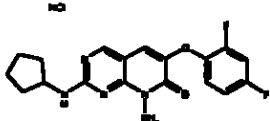
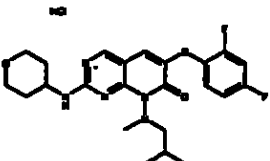
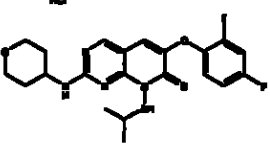
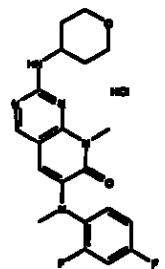
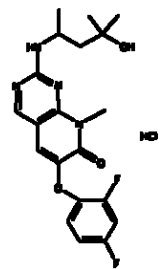
226
223

	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-25		467	178,6- 181,2	112	0,002
2-26		(M+H)+37 6	216- 217,9	93	0,051
2-27		(M+H)+38 9	200,9- 206,7		0,092
2-28		(M+H)+34 6	222- 230,6		0,003
2-29		414,43MH	239-244		0,004

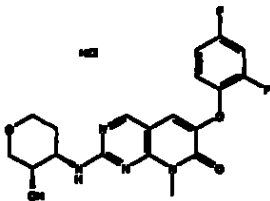
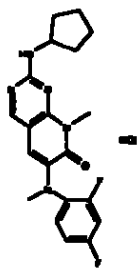
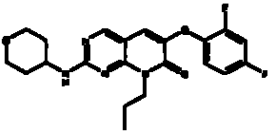
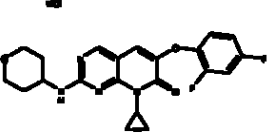
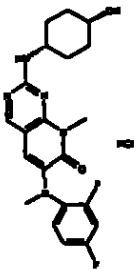
327
274

	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-30		(M+H)+40 3	199,1- 205,9	95	0,001
2-31		388MH	237,5- 239	88	0,006
2-32		402MH	151- 164,8		0,043
2-33		(M+H)=41 8	136,4- 131,0	92	0,004
2-34		(M+H)=40 2	198,1- 199,7		0,002

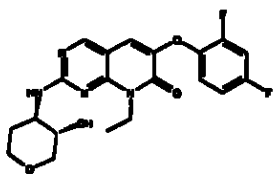
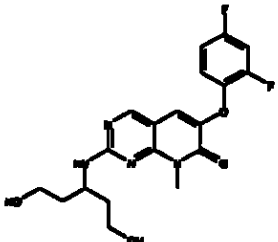
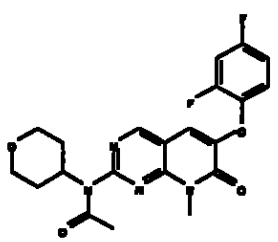
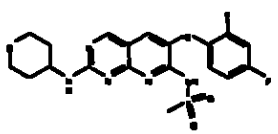
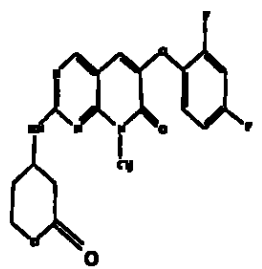
328
75

	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-35		(M+H)=37 4	212,2- 214,0		0,507
2-36		(M+H)=46 0		91	0,008
2-37		(M+H)=43 2		90	0,003
2-38		(M+H)+40 2	197- 198,5	94	0,125
2-39		(M+H)+40 5	154,5- 156,0	97	0,003

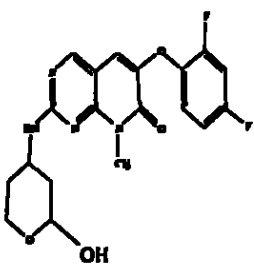
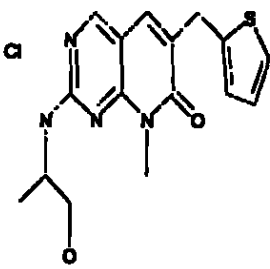
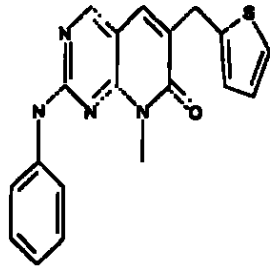
329
276

	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-40		M+H=405	226,4- 227,7	98	0,014
2-41		(M+H)+38 6	210,3- 219,8		0,227
2-42		M+1=417	175,3°- 176,9°		< 0,001
2-43					0,001
2-44			239,5 to 249,7		0,052

230
272

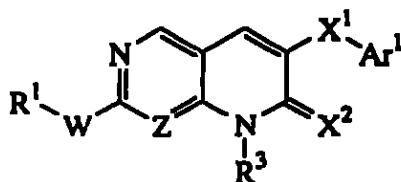
	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-45		(M+H) = 419	174,9- 176,3	96	0,010
2-46			148-152		0,006
2-47			185,3- 186,9	107	0,001
2-48		(M+H)=45 2	199-204	85	0,037
2-49					

331
278

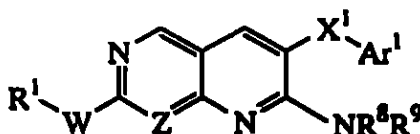
	Estructura	MS	PF	Ejemplo	IC50
2-50					
2-51					6,93
2-52					1,29

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I o II



Fórmula I



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

Z es N o CH;

W es NR²;

X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S, CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo) ó C=O;

X² es O o NR⁷;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxycarbonilo, ari-
loxicarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloxicarb-
nilo o -R²¹-R²² donde R²¹ es alquilenos o -C(=O)- y R²² es
alquilo o alcóxido;

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralqui-
lo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalqui-
lalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalqui-
lo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heteroci-

clilo, heterociclilalquilo, R^{12} -SO₂-heterocicloamino (donde R^{12} es haloalquilo, aril, aralquil, heterarilo o heteroalquilo), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (donde Y^1 e Y^2 son independientemente el uno del otro ausente o un grupo alquileno y R^{11} es
5 hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (heterociclil)(heteroaril)-alquilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileno-C(O)- R^{31} (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (donde Y^3 es -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ o S(O)₂NR³⁵;
15 R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, -C(O)- R^{81} (donde R^{81} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- o di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R^8 y R^9
20 juntos forman =CR⁸²R⁸³ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

2. El compuesto de la reivindicación 1,
en donde:

Z es N o CH;

W es NR^2 o O;

5 X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S,
 CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o al-
quilo) o C=O;

X^2 es O o NR^7 ;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

10 R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralqui-
lo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo hete-
roalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, hete-
roalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalqui-
15 lo, $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (donde Y^1 y Y^2 son independientemente
ausente o un grupo alquileno y R^{11} es hidrógeno, alquilo,
haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino
dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (hete-
rociclil)(heteroaril)alquilo;

20 R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-
quilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cia-
noalquilo, alquileno- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alqui-
lo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialqui-
lamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$
25 (donde Y^3 es $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$;
 R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y
 R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo; y

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquil , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, -C(O)-R⁸¹ (donde R⁸¹ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcóxido, ariloxido, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R⁸ y R⁹ juntos forman =CR⁸²R⁸³ (donde R⁸² y R⁸³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde Z es N.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde W es NH.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde X¹ es O ó CH₂.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde X¹ es O.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R¹ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R¹ es cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo o heterocicli-

10.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 es heterociclilo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 es heteroalquilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^1 es hidroxialquilo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde Ar^1 es fenilo 2-sustituido, fenilo 4-sustituido o fenilo 2,4-disustituido.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde Ar^1 es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo o 2,4-difluorofenilo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula I, en donde X^2 es O y R^3 es metilo, propil o ciclopropilo, preferiblemente metilo.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula I, en donde X^2 es NR^7 y R^3 es metilo, propilo o ciclopropilo, preferiblemente metilo.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula II, en donde R^5 es hidrógeno y R^9 es alquilo, alquilsulfonilo o $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino).

18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahydro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

19. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1

es 2,4-difluoro-fenilo y R¹ es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-propil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

20. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar¹ es 2,4-difluoro-fenilo y R¹ es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-ciclopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

21. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar¹ es 2,4-difluorofenilo y R¹ es 1,3-dimetil-3-hidroxi-butil, es decir, 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

22. El compuesto de la reivindicación 21 que es 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

23. El compuesto de la reivindicación 21 que es 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(R),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

24. El compuesto de la Reivindicación 1 de Fórmula I, en donde:

R² es acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloxyarbonilo o -R²¹-R²² donde R²¹ es alquileo o -C(=O)- y R²² es alquilo o alcoxilo.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R¹ es heteroalquilo o heterociclilo.

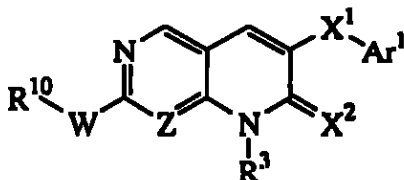
26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde, R¹ es heterociclilo.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde X¹ es O, X² es O y R³ es metilo.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en donde R^2 es acilo.

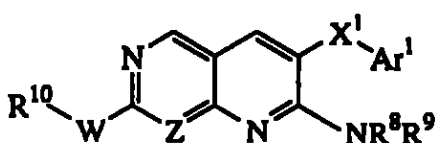
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24-28, en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo, R^1 es tetrahi-
5 dro-2H-piran-4-ilo y R^2 es acetilo

30. Un compuesto de Fórmula I' o II''



10

Fórmula I'



Fórmula II''

15 en donde:

Z es N o CH;

W es S, S(O), S(O)₂ o O;

X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S, CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o al-
20 quilo) ó C=O;

; X^2 es O ó NR^7 ;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

R^{10} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, o $R^{10}W$ juntos forman un grupo saliente
25 hidroxilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquilen-C(O)- R^{31} (donde R^{31} es hidrógeno, alqui-

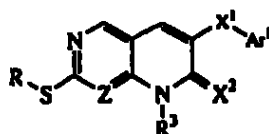
lo, hidroxilo, alcóxilo, amin , monoalquilamin o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (donde Y^3 es $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$, o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil , heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcóxilo, ariloxilo, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R^8 y R^9 juntos forman $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

31. Una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, si se desea y uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

32. Un proceso para preparar un compuesto sulfuro de la fórmula:



en donde:

Z es N o CH ;

X^1 es O , NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S , CR^5R^6

(donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno alquilo) o $C=O$;

X^2 es O;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

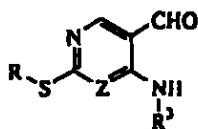
5 R es alquilo o arilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, acilo, alquilenos- $C(O)-R^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcóxido, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (donde Y^3 es $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ o $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido);

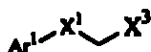
dicho método comprende los pasos de:

contactar un aldehído de fórmula:

20



; con un compuesto arilo de fórmula:



en donde

25

X^3 es $-C(=O)-OR'$ y R' es alquilo,

bajo condiciones suficientes para producir dicho compuesto sulfuro.

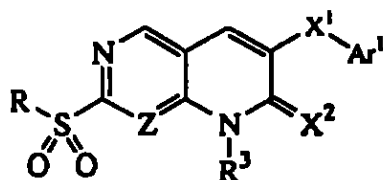
33. El proceso de la reivindicación 32, en donde Z,

X^1 , Ar^1 o R^3 es como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

34. El proceso de reivindicación 33, en donde R^3 es hidrógeno.

5 35. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 32-34 comprendiendo además la producción de un compuesto sulfonil de fórmula:

10



en donde

R , Z , R^3 , X^1 , X^2 y Ar^1 son como se especifica en las reivindicaciones 32-34, que comprende la exposición de dicho compuesto sulfuro en condiciones oxidantes para producir dicho compuesto sulfonil.

15

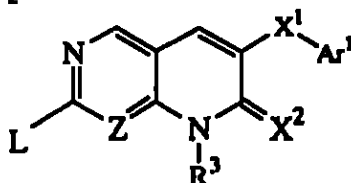
36. El proceso de la reivindicación 35, en donde dichas condiciones oxidantes comprenden MCPBA, Oxóna®, peroato o especies de peróxido de renio.

37. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1-29

20

que comprende los pasos de:

contactar un compuesto de Fórmula IV:



25

donde Z , R^3 , X^1 , X^2 y Ar^1 son como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 1-29; y

L es un grupo saliente;

con una amina R^1R^2NH con R^1 y R^2 con el mismo significado que R^1 y R^2 en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 bajo condiciones de desplazamiento nucleofílico.

38. El proceso de la reivindicación 37, en donde L es
5 un grupo $RS(O)_n$ - donde R es un grupo alquilo o fenilo y n es un número entero de 0 a 2.

39. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 siempre que se prepare por un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 37.

10 40. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 30 preparado por un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 32-36.

41. El uso de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o 39 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos
15 mediados por p38 específicamente en donde dicho trastorno mediado por p38 es artritis, enfermedad de Crohns, síndrome de intestino irritable, síndrome de dolor respiratorio adulto o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o dicho
20 trastorno mediado por p38 es la enfermedad de Alzheimer.

42. Un método para el tratamiento de trastornos mediados por p38 específicamente en donde dicho trastorno mediado por p38 es artritis, enfermedad de Crohns, síndrome de intestino irritable, síndrome de dolor respiratorio adulto
25 o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o dicho trastorno mediado por p38 es la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como el

343
290

-239-

reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o
39.

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-07-11-366
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

15 de noviembre de 2001

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 22 de octubre de 2001.

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma: ilegible)

H. L. JACKSON

Funcionario que Certifica

ROCHE BIOSCIENCE PAT ID: 6508555322

CARATULA DE FORMATO DE RECORDACION PATENTES UNICAMENTE
--

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas. Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre y dirección de la parte(s) que cede: SYNTEX (U.S.A.) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2. Nombre y dirección de la parte(es) que recibe: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
--	--

3. Naturaleza del traspaso: [X] CESION

Fecha de ejecución de la Cesión:

22 de octubre de 2001

4. Número(s) de solicitud o patente:	Agenda del Apoderado No. R0085A-PRO
---	---

Si este documento se registra junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es _____

A. Solicitud de Patente No.(s)	B. Patente No.
---------------------------------------	-----------------------

U.S. No. Serial 60/334,654, registrada el 12 de febrero de 2001

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: ROHAN PERIES Dirección: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) — \$40.00 ☒ [X] Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito y cobrar cualquier honorario adicional que se requiera a la cuenta de depósito No. 18-1700. 8. Cuenta de depósito No. 18-1700.
NO USE ESTE ESPACIO	

9. Declaración y firma.

A mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y
la copia adjunta es una copia fiel del documento original.

GLORIA PFISTER Reg. 45.642 (firma: ilegible) 10 / 22 / 01

Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
--------------------------------	-------	-------

347
294

CESION II

Basel Ref. 20889

SYNTEX (U.S.A.) LLC (Cesionista), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland**

todos sus derechos, título e interés para todos los países excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial 60/268,375, registrada el 12 de febrero de 2001 llamada

6-PIRIDO-PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS

de Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn, David Michael Goldstein y Christoph Martin Stahl

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud No Serial 60/268,375 como prioridad.

Respecto de la invención y todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todos los derechos, título e interés en el presente, para todo el mundo, en favor del Cesionista fue ejecutada el 28 de agosto de 2001 por Jian Jeffrey Chen, David Michael Goldstein y James Patrick Dunn y el 25 de junio de 2001 por Christoph Martin Stahl.

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

El Cesionista expresamente cede al Cesionario el derecho de registrar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de

los EE.UU. anteriores cedidas por el Cesionista en esta Cesión. El Cesionista acuerda ejecutar cualquiera de las cesiones adicionales y escritos así como llevar a cabo cualquiera acto necesario para permitir que el Cesionario disfrute todos los derechos de la presente Cesión.

Palo Alto, California, EE.UU. SYNTEX (U.S.A.) LLC

Fecha: 22 de octubre de 20021

Por: (firma: ilegible)
Nancy M. Cohen
Vicepresidente

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss.
Condado de Santa Clara)

El 22 de octubre de 2001, ante mí, Christina G. Myers, Notario Público, compareció personalmente Nancy M. Cohen, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su

380
297

firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo,
firmó el documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)

Sello del Notario:

CHRISTINA G. MYERS

Comisión # 1296594

Notario Público – California

Condado de Santa Clara

Mi Comisión Expira el 9 de marzo de 2005.

357
298

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 H. L. Jackson

3. actuando como Funcionario que Certifica

2. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el día 7 de febrero de 2002

7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado
de los Estados Unidos

8. No. 02008236-13

9. Sello/Estampilla

10. Firma:

Sello del Departamento de Estado

(ilegible)

los Estados Unidos de América

Sonya N. Johnson

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 11 de julio de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

INVESTIGACIONES

Amor e com
5070

CLAYTON INVESTMENT
DC " " " " " "

MY ASSUME
THE TEXT

JUL 11 11 13

less
JUL 11 11 13
CLAYTON INVESTMENT

20889
page II / Colombia
352

299

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H.L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the seventh of February, 2002

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

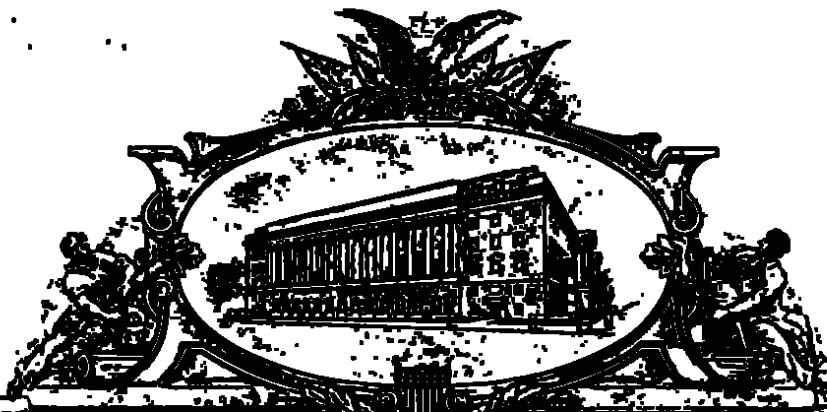
8. No. 02008236-13

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson
Sonya N. Johnson

20889 383
assign II
Columbia 200



A 492446

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

November 15, 2001

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
October 22, 2001.**



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

354
301

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

OCT 22 '01

10:49 No.005 P.02

Form PTO-1586
1-9-98

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

SYNTEX (U.S.A.) LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2. Name and address of receiving party(ies):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3. Nature of conveyance:

☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

October 22, 2001

4. Application number(s) or patent number(s):

Attorney Docket No. R0085A-PRO

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is _____.

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. Serial No. 60/268,375, filed February 12, 2001

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: ROHAN PERIES
Address: ROCHE BIOSCIENCE
PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

GLOBIA PEISTER REG. NO. 45,642
Name of Person Signing

Signature

10/22/01
Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: (3)

115538

700008177

PATENT
REEL: 012087 FRAME: 0837

338
302

IOSCIENCE PAT

ID:6508555322

OCT 22 '01

10:50 No.005 P.03

Basel Ref No. 20889

ASSIGNMENT II

SYNTEX (U.S.A.) LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/268,375, filed February 12, 2001 entitled

6-SUBSTITUTED PYRIDO-PYRIMIDINES

by Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn, David Michael Goldstein, and Christoph Martin Stahl

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/268,375 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on August 28, 2001 by Jian Jeffrey Chen, David Michael Goldstein and James Patrick Dunn, and on June 25, 2001 by Christoph Martin Stahl.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

Case No. X0085A-PRO

Page 1 of 2

USSN 60/268,375

PATENT
REEL: 012087 FRAME: 0838

356
303

IOSCIENCE PAT ID:6508555322

OCT 22'01 10:50 No.005 P.04

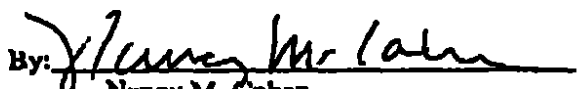
Ref. 20889

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

SYNTIX (U.S.A.) LLC

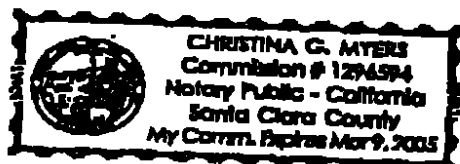
Date: 22 October 01

By: 
Nancy M. Cohen
Vice President

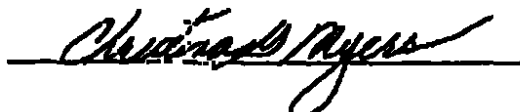
ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On 22 October 2001, before me Christina G. Myers, Notary Public, personally appeared Nancy M. Cohen, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal



TRADUCCION OFICIAL No. 2003-07-11-367
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de noviembre de 2001

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 7 DE SEPTIEMBRE DE 2001.

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma: ilegible)

T. LAWRENCE

Funcionario que Certifica

358
305

CARATULA DE FORMATO DE RECORDACION
PATENTES UNICAMENTE

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas. Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Nombre y dirección de la parte(s) | 2. Nombre y dirección de la parte(es) |
| que cede: | que recibe: |
| 1. Jian Jeffrey Chen | SYNTEX (U.S.A.) LLC |
| 2. James Patrick Dunn | 3401 HILLVIEW AVENUE |
| 3. David Michael Goldstein | PALO ALTO, CALIFORNIA 94304 |
| 4. Christoph Martin Stahl | |

3. Naturaleza del traspaso: ☒ CESION

Fecha de ejecución de la Cesión:

(1) 28-agosto-2001; (2) 28-agosto-2001;

(3) 28-agosto-2001; (4) 25-junio-2001

4. Número(s) de solicitud o patente:

A. Solicitud de Patente No. (s)	Agenda del Apoderado No. U.S.
U.S. No. Serial 60/268,375, registrada	R0085A-PRO

el 12 de febrero de 2001 B. Patente No.

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: ROHAN PERIES Dirección: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) —\$40.00 [] Adjuntos [X] Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito 8. Número de la Cuenta de Depósito: 18-1700
--	---

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

A mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y
la copia adjunta es una copia fiel del documento original.

Rohan Peries Reg. 35.752 (firma: ilegible) 7 sept 2001

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

CESION**Ref. 20889**

POR CUANTO, nosotros, Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn, David Michael Goldstein y Christoph Martin Stahl, ("Cesionistas") teniendo las direcciones respectivas indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto llamada, "6-Pirido-Pirimidinas Sustituidas" (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. Serial 60/268,375, registrada el 12 de febrero de 2001 para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, Syntex (U.S.A.) LLC, una corporación de Delaware, que tiene dirección en 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desea perfeccionar su derecho a la Invención y en la Patente(s) de Invención para ser obtenida respecto a la misma de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a él;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una suma contractual adecuada, recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, los Cesionistas reconocen el interés de Syntex en la Invención y por el presente ceden a Syntex para los Estados Unidos y todos los países extranjeros a él todos sus derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos de conformidad con la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la Invención, según se

describe y reivindica en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. Serial 60/268,375, o en cualquier solicitud de patente subsiguiente registrada de conformidad con 35 U.S.C. §111(a), reivindicando el beneficio de dicha Solicitud de conformidad con 35 U.S.C. §119(e), o 35 U.S.C. §120, o en cualquier solicitud de continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustitución, reemisión, reexamen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la Invención, solicitud y Patente(s) de Invención para ser de propiedad de Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dichas Patente(s) de Invención se otorguen.

Los Cesionistas por el presente acuerdan que ellos tienen todo el derecho de ceder todo el interés cedido por el presente y no han ejecutado y no ejecutarán ningún acuerdo en conflicto con el presente.

Los Cesionistas además acuerdan ejecutar y entregar según se les solicite y sin demora indebida, a Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar esta cesión y perfeccionar el título a la Invención, solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindican prioridad sobre el presente.

Los Cesionistas además acuerdan cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables para Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener y ejecutar protección de patente en la Invención en todos los países, siempre y cuando Syntex reembolse a los Cesionistas cualquier gasto incurrido por el presente por los Cesionistas.

Esta cesión se hace efectiva desde la fecha más temprana de ejecución de este documento o la fecha de registro acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la solicitud de patente de los Estados Unidos No. Serial 60/268,375, según se indica en el Recibo de Registro para la Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Cesión para la Solicitud, y estoy de acuerdo con él, según se indica por mi firma según se ha puesto a continuación.

Firma (ilegible)

Fecha 8 / 28 / 01

Jian Jeffrey Chen

3323 Geneva Drive, Santa Clara, CA 95051

Firma (ilegible)

Fecha 8 / 28 / 01

James Patrick Dunn

270 Portola Court, Los Altos, CA 94022

Firma (ilegible) Fecha 8 / 28 / 01
David Michael Goldstein
5283 Roxburghe Court, San Jose, CA 95138

Firma (ilegible) Fecha 06 / 25 / 01
Christoph Martin Stahl
Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg, Alemania

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 T. Lawrence
3. actuando como Funcionario que Certifica
2. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

- | | |
|--|--------------------------------|
| 5. en Washington, D.C. | 6. el día 7 de febrero de 2002 |
| 7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos | |
| 8. No. 02008236-10 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: |
| Sello del Departamento de Estado | (ilegible) |
| los Estados Unidos de América | Sonya N. Johnson |

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 11 de julio de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

PLANTAS DE PLANTACIONES

Amesbury 1911
- 15341

GOY (FIDEL) MCEEL
DEC 1911 - 15341
LFC

PLANTAS DE PLANTACIONES

43 JUL 11 A 11 13

JEE *120* PACOS
100

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by T. Lawrence

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the seventh of February, 2002

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 02008236-10

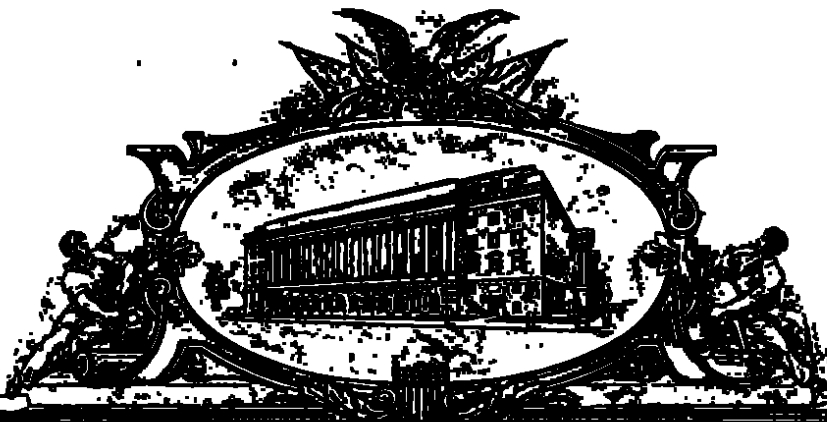
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson
Sonya N. Johnson

20889
assign I 366
Colombia 33

A 493819



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

November 16, 2001

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
SEPTEMBER 7, 2001.**



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Lawrence
T. LAWRENCE
Certifying Officer

367
314

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

SEP 07'01

8:18 No.002 P.02

Form PTO-1508 1-3-88		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): 1. Jian Jeffrey Chen 2. James Patrick Dunn 3. David Michael Goldstein 4. Christoph Martin Stahl		2. Name and address of receiving party(ies): SYNTEX (U.S.A.) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT Execution Date of Assignment: (1) 28-Aug-2001; (2) 28-Aug-2001; (3) 28-Aug-2001; (4) 25-Jun-2001			
4. Application number(s) or patent number(s): A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 80/268,375, filed February 12, 2001		Attorney Docket No. R0085A-PRO B. Patent No.(s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: ROHAN PERIES Address: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		6. Total number of applications and patents involved: ONE	
		7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00 ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account	
		8. Deposit Account Number: 18-1700	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Rohan Peries Reg. 35,762 <i>Rohan Peries</i> Sept 7, 2001 Name of Person Signing Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document: []			

MYERS:115162

700007323

PATENT
REEL: 011936 FRAME: 0353

368
315

ASSIGNMENT I

Ref. 20889

WHEREAS, We, Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn, David Michael Goldstein and Christoph Martin Stahl, ("Assignors") having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled, "6-Substituted Pyrido-Pyrimidines" (the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No.60/268,375, filed February 12, 2001, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, Syntex (U.S.A.) LLC., a corporation of Delaware, having an address at 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Syntex's interest in the Invention and hereby assign to Syntex for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in patent application U.S. Serial No.60/268,375, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Syntex, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Syntex, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention,

369
316ASSIGNMENT I

Ref. 20889

Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Syntex, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the invention in all countries, provided that Syntex reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors.

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to patent application U.S. Serial No.60/268,375, as indicated in the Filing Receipt for the Application.

I have read and understand this Assignment document for the Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature



Jan Jeffrey Chen
3323 Geneva Drive, Santa Clara, CA 95051

Date

8/28/01

Signature

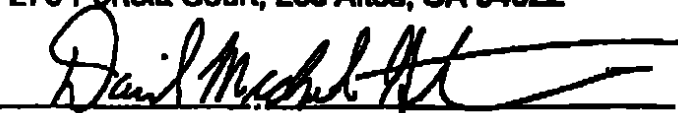


James Patrick Dunn
270 Portola Court, Los Altos, CA 94022

Date

8/28/01

Signature



David Michael Goldstein
5283 Roxburghe Court, San Jose, CA 95138

Date

8/28/01

Signature



Christoph Martin Stahl
Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg, Germany

Date

06/25/01

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-07-11-365
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

15 de febrero de 2002

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 23 DE ENERO DE 2002.**

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma: ilegible)

N. WILLIAMS

Funcionario que Certifica

377
318

ROCHE BIOSCIENCE PAT ID: 6508555322

CARATULA DE FORMATO DE RECORDACION

PATENTES UNICAMENTE

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas. Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre y dirección de la parte(s)	2. Nombre y dirección de la parte(es)
que cede:	que recibe:
SYNTEX (U.S.A.) LLC	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
3401 HILLVIEW AVENUE	124 GRENZACHERSTRASSE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3. Naturaleza del traspaso: ☒ CESION

Fecha de ejecución de la Cesión:

23 de enero 2002

4. Número(s) de solicitud o patente:	Agenda del Apoderado No.
	R0085B-PRO

Si este documento se registra junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es _____

A. Solicitud de Patente No.(s)	B. Patente No.
--------------------------------	----------------

U.S. No. Serial 60/334,654, registrada el 30 de noviembre de 2001

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: ROHAN PERIES Dirección: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) —\$40.00 ☒ [X] Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito y cobrar cualquier honorario adicional que se requiera a la cuenta de depósito No. 18-1700. 8. Cuenta de depósito No. 18-1700.
NO USE ESTE ESPACIO	

9. Declaración y firma.

A mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y
la copia adjunta es una copia fiel del documento original.

Rohan Peries Reg. 35.752 (firma: ilegible) 13 de enero de 2002

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

373
320

CESION II

Basel Ref. 20889

SYNTEX (U.S.A.) LLC (Cesionista), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle. Switzerland

todos sus derechos, título e interés para todos los países excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial 60/334,654, registrada el 30 de noviembre de 2001.

6-PIRIDO-PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS

de Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn, David Michael Goldstein y Christoph Martin Stahl

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud No Serial 60/334,654 como prioridad.

Respecto de la invención y todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todos los derechos, título e interés en el presente, para todo el mundo, en favor del Cesionista fue ejecutada el 22 de enero de 2002 por Jian Jeffrey Chen, David Michael Goldstein y James Patrick Dunn y el 8 de enero de 2002 por Christoph Martin Stahl.

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

El Cesionista expresamente cede al Cesionario el derecho de registrar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de

los EE.UU. anteriores cedidas por el Cesionista en esta Cesión. El Cesionista acuerda ejecutar cualquiera de las cesiones adicionales y escritos así como llevar a cabo cualquiera acto necesario para permitir que el Cesionario disfrute todos los derechos de la presente Cesión.

Palo Alto, California, EE.UU.

SYNTEX (U.S.A.) LLC

Fecha: 23 de enero de 2002

Por: (firma: ilegible)

Nancy M. Cohen

Vicepresidente

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de California) ss.

Condado de Santa Clara)

El 23 de enero de 2002, ante mí, Christina G. Myers, Notario Público, compareció personalmente Nancy M. Cohen, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en

321
323

el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)

Sello del Notario:

CHRISTINA G. MYERS

Comisión # 1296594

Notario Público – California

Condado de Santa Clara

Mi Comisión Expira el 9 de marzo de 2005.

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 N. Williams

3. actuando como Funcionario que Certifica

2. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el día 27 de marzo de 2002

7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado
de los Estados Unidos

8. No. 02011906-8

9. Sello/Estampilla

10. Firma:

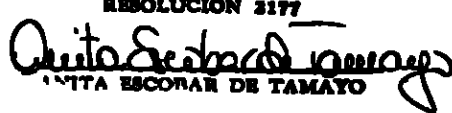
Sello del Departamento de Estado

(ilegible)

los Estados Unidos de América

Patrick O. Hatchett

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 11 de julio de 2003, en la
ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by N. Williams

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-seventh of March, 2002

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 02011906-8

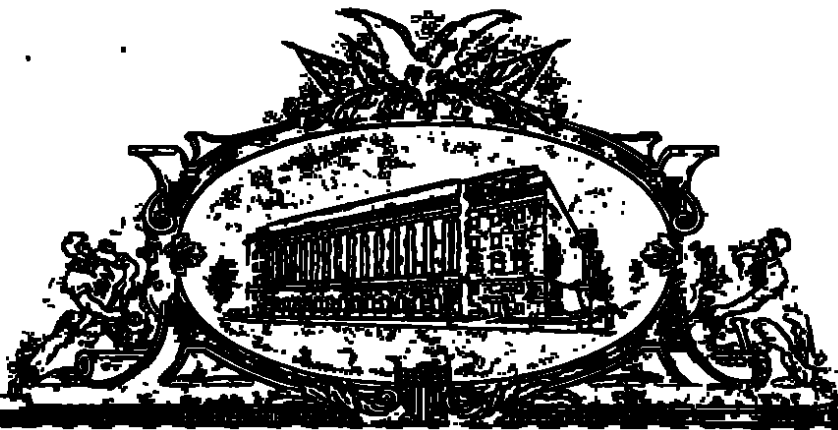
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

20889 379
Columbia
assign II 326



A 537243

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

March 15, 2002

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JANUARY 23, 2002**



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

N. Williams
**N. WILLIAMS
Certifying Officer**

380
327

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

JAN 23 '02

14:18 No.002 P.02

Form PTO 1589 1-3 87		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): SYNTEX (U.S.A.) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		2. Name and address of receiving party(ies): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT Execution Date of Assignment: <u>January 23, 2002</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is _____ A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/334,854, filed November 30, 2001		Attorney Docket No. R0085B-PRO B. Patent No.(s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: ROHAN PERIES Address: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		6. Total number of applications and patents involved: <u>ONE</u>	
		7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00 ☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.	
		8. Deposit Account Number: <u>18-1700</u>	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.			
<u>ROHAN PERIES</u> Name of Person Signing		<u>Jan 23, 2002</u> Date	
<u>REG. NO. 35,752</u>		<u>Signature</u>	
Total number of pages including cover sheet, attachments and document: []			

11&38V2
700010019

PATENT
REEL: 012332 FRAME: 0323

281
328

Basel Ref No. 20889

ASSIGNMENT II

SYNTEX (U.S.A.) LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns in

P. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/334,654, filed November 30, 2001 entitled

6-SUBSTITUTED PYRIDO-PYRIMIDINES

by Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn, David Michael Goldstein, and
Christoph Martin Stahl

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/334,654 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on January 22, 2002 by Jian Jeffrey Chen, David Michael Goldstein and James Patrick Dunn, and on January 8, 2002 by Christoph Martin Stahl.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

382
329

IOSCIENCE PAT

ID:6508555322

JAN 23 '02 14:19 No.002 P.04

Ref. 20889

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

SYNTHX (U.S.A.) I.L.C.

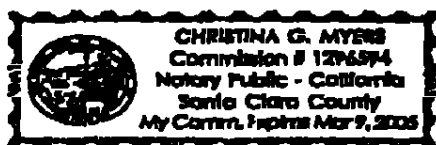
Date: Jan 23, 2002

By: Nancy M. Cohen
Nancy M. Cohen
Vice President

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On January 23, 2002, before me Christina G. Myers, Notary Public, personally appeared Nancy M. Cohen, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal

Christina G. Myers

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-07-10-364
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

13 de febrero de 2002

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 23 DE ENERO DE 2002.**

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma: ilegible)

P. R. GRANT

Funcionario que Certifica

284
301

ID: 6508555322

01/23/2002

700009999

**CARATULA DE FORMATO DE RECORDACION
PATENTES UNICAMENTE**

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas. Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre y dirección de la parte(s)	2. Nombre y dirección de la parte(es)
que cede:	que recibe:
1. Jian Jeffrey Chen	SYNTEX (U.S.A.) LLC
2. James Patrick Dunn	3401 HILLVIEW AVENUE
3. David Michael Goldstein	PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
4. Christoph Martin Stahl	

3. Naturaleza del traspaso: ☒ CESION

Fecha de ejecución de la Cesión:

(1) 22-enero-2002; (2) 22-enero-2002;

(3) 22-enero-2002; (4) 08-enero-2002

4. Número(s) de solicitud o patente:

A. Solicitud de Patente No. (s)	Agenda del Apoderado No. U.S.
U.S. No. Serial 60/334,654, registrada	R0085B-PRO
el 30 de noviembre de 2001	B. Patente No.

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: ROHAN PERIES Dirección: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) — \$40.00 ☐ Adjuntos ☒ Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito 8. Número de la Cuenta de Depósito: 18-1700
--	---

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

A mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y
la copia adjunta es una copia fiel del documento original.

<u>Rohan Peries</u>	<u>Reg. 35.752</u>	<u>(firma: ilegible)</u>	<u>1-22-02</u>
---------------------	--------------------	--------------------------	----------------

Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
--------------------------------	-------	-------

CESION

Ref. 20889

POR CUANTO, nosotros, Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn, David Michael Goldstein y Christoph Martin Stahl, ("Cesionistas") teniendo las direcciones respectivas indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto llamada, "6-Pirido-Pirimidinas Sustituidas" (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. Serial 60/334,654, registrada el 30 de noviembre de 2001 para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, Syntex (U.S.A.) LLC, una corporación de Delaware, que tiene dirección en 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desea perfeccionar su derecho a la Invención y en la Patente(s) de Invención para ser obtenida respecto a la misma de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a él;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una suma contractual adecuada, recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, los Cesionistas reconocen el interés de Syntex en la Invención y por el presente ceden a Syntex para los Estados Unidos y todos los países extranjeros a él todos sus derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos de conformidad con la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la Invención, según se

describe y reivindica en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. Serial 60/334,654, o en cualquier solicitud de patente subsiguiente registrada de conformidad con 35 U.S.C. §111(a), reivindicando el beneficio de dicha Solicitud de conformidad con 35 U.S.C. §119(e), o 35 U.S.C. §120, o en cualquier solicitud de continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustitución, reemisión, reexamen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la Invención, solicitud y Patente(s) de Invención para ser de propiedad de Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dichas Patente(s) de Invención se otorguen.

Los Cesionistas por el presente acuerdan que ellos tienen todo el derecho de ceder todo el interés cedido por el presente y no han ejecutado y no ejecutarán ningún acuerdo en conflicto con el presente.

Los Cesionistas además acuerdan ejecutar y entregar según se les solicite y sin demora indebida, a Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar esta cesión y perfeccionar el título a la Invención, solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindican prioridad sobre el presente.

Los Cesionistas además acuerdan cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables para Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener y ejecutar protección de patente en la Invención en todos los países, siempre y cuando Syntex reembolse a los Cesionistas cualquier gasto incurrido por el presente por los Cesionistas.

Esta cesión se hace efectiva desde la fecha más temprana de ejecución de este documento o la fecha de registro acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la solicitud de patente de los Estados Unidos No. Serial 60/334,654, según se indica en el Recibo de Registro para la Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Cesión para la Solicitud, y estoy de acuerdo con él, según se indica por mi firma según se ha puesto a continuación.

Firma (ilegible)

Fecha 22 de enero de 2002

Jian Jeffrey Chen

3323 Geneva Drive, Santa Clara, CA 95051

Firma (ilegible)

Fecha 22 de enero de 2002

James Patrick Dunn

270 Portola Court, Los Altos, CA 94022

389
336

Firma (ilegible)

Fecha 22 de enero de 2002

David Michael Goldstein

5283 Roxburghe Court, San Jose, CA 95138

Firma (ilegible)

Fecha 8 de enero de 2002

Christoph Martin Stahl

Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg, Alemania

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de Santa Clara)

El 22 de enero de 2002, ante mí, Christina G. Myers, Notario Público, compareció personalmente Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn y David Michael Goldstein, a quienes conozco personalmente como las personas cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconocieron ante mí que ellos firmaron el mismo como personas autorizadas, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

Sello del Notario:
CHRISTINA G. MYERS
Comisión # 1296594
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 9 de marzo de 2003.

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependen del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Cesión para solicitud de patente provisional USSN 60/334.654, registrada el 30 de noviembre de 2001 (R0085B-PRO)

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: _____

Signatario Diferente al Nombrado Arriba: Christopher Martin Stahl

Competencia Relvindicada por el Signatario

Nombre del Signatario:

☒ Persona Natural

☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):

☐ Socio - ☐ Limitado ☐ General

☐ Apoderado

☐ Fiduciario

☐ Guardián o Conservador

☐ Otro: _____

El Signatario Está Representando a: sí mismo

REGISTRADO: 01/23/2002

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 P. R. Grant
3. actuando como Funcionario que Certifica
2. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C. 6. el día 27 de marzo de 2002
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
8. No. 02011906-3
9. Sello/Estampilla 10. Firma:

Sello del Departamento de Estado
los Estados Unidos de América

(ilegible)

Patrick O. Hatchett

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 10 de julio de 2003, en la
ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

SECRET

4 JUL 11 AM 12

1. *[Signature]*
S. L. EC JADC

340

APOSTILLE*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by P.R. Grant

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

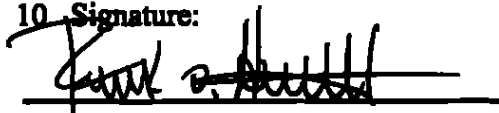
6. the twenty-seventh of March, 2002

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 02011906-3

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

20881
assign I
Columbia
394
341



A 517164

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

February 13, 2002

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
January 23, 2002.**



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**P. R. GRANT
Certifying Officer**

395
342

01/23/2002

700009999

Form 10-1995
1-3-95

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

1. Jian Jeffrey Chen
2. James Patrick Dunn
3. David Michael Goldstein
4. Christoph Martin Stahl

2. Name and address of receiving party(ies):

SYNTEX (U.S.A.) LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

~~(1) 22-Jan-2002; (2) 22-Jan-2002; (3) 22-Jan-2002;~~
~~(4) 08-Jan-2002~~

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/334,654, filed November 30, 2001

Attorney Docket No. R0085B-PRO

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: ROHAN PERIES

Address: ROCHE BIOSCIENCE
PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250
3401 HILLVIEW AVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00

☐ Enclosed

☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Rohan Peries Reg. 35,752

Name of Person Signing

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: ()

REEL 012331 FRAME 0191

396
343ASSIGNMENT I

Ref. 20889

WHEREAS, We, Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn, David Michael Goldstein and Christoph Martin Stahl, ("Assignors") having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled, "6-Substituted Pyrido-Pyrimidines" (the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No.60/334,654, filed on November 30, 2001, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, Syntex (U.S.A.) LLC., a company of Delaware, having an address at 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Syntex's interest in the Invention and hereby assign to Syntex for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in patent application U.S. Serial No.60/334,654, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Syntex, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Syntex, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention.

REEL 012331 FRAME 0192

397
344ASSIGNMENT 1

Ref. 20889

Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Syntex, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the invention in all countries, provided that Syntex reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors.

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to patent application U.S. Serial No.60/334,654, as indicated in the Filing Receipt for the Application.

I have read and understand this Assignment document for the Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature *Jan Jeffrey Chen* Date *Jan 22, 2002*
Jan Jeffrey Chen
3323 Geneva Drive, Santa Clara, CA 95051

Signature *James Patrick Dunn* Date *Jan 22, 2002*
James Patrick Dunn
270 Portola Court, Los Altos, CA 94022

Signature *David Michael Goldstein* Date *Jan 22, 2002*
David Michael Goldstein
5283 Roxburghe Court, San Jose, CA 95138

Signature *Dr. Christoph Martin Stahl* Date *Jan. 8, 2002*
Christoph Martin Stahl
Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg, Germany

REEL 012331 FRAME 0193

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara

ss.

On 22-JAN-2002, before me, Christina G. Myers, Notary Public

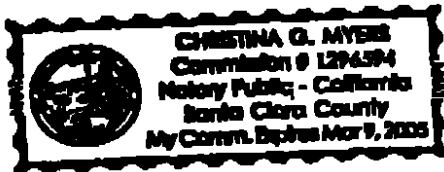
Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Jian Jeffrey Chen, James Patrick Dunn and
David Michael Goldstein

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me
☐ I proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Christina G. Myers
Signature of Notary Public

Please History Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on this document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment for provisional patent application

USPN 60/334,654, filed on November 30, 2001 (R0085B-140)

Document Date: _____

Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: Christoph Martin Stahl

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

- ☒ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer is Representing: self

NOTARY PUBLIC STATE OF CALIFORNIA Exp. of this Seal

REEL 012331 FRAME 0194

RECORDED: 01/23/2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 55
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable _____

Fecha _____



347

Folio 408

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	03 67377
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/01106
	Fecha inicio fase nacional	04/02/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1318
	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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

24 OCT. 2003

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202059