



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-122165

54. TÍTULO

Ciertas Pirimidinas sustituidas y metodos para
inhibir la KSP con tales compuestos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 234/36 // A61K 31/53 // A61K 31/5
A61P 35/00

71. SOLICITANTE

Cytokines, Inc. y Smithkline Beecham corporation

DOMICILIO

South San Francisco, Estado de California y Philadelphia
Estado de Pensilvania Estados Unidos de America

74. APODERADO

Alicia Lloreda Ricaurte
T. P 53 215

22. BOGOTÁ, D. C.,

3 Dic. 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04122165 00000000 Folios: 191 con
Fecha (M/D): 2004-12-03 16:43:16
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: CYTOKINETICS, INC. y SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

Dirección: 280 East Gran Avenue, South San Francisco, CA 94080 y One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19103, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: South San Francisco, Estado de California y Philadelphia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③ **REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④ **INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: ZHOU, Han-Jie; MORGANS, David, J., C., Jr.; KNIGHT, Steven, David; NEWLANDER, Kenneth, A.; DHANAK, Dashyant; ADAMS, Nicholas, D. y BERGNES, Gustave.

Dirección: 1441 Beach Park Boulevard, #101, Foster City, CA 94404; 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, CA 94024; GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 y 74 Kathleen Court, Pacifica, CA 94044.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/013627

Fecha: 02/05/03

Publicación Internacional No. WO 2003/094839 A3

Fecha: 20/11/03

⑥ **Título (54) "CIERTAS PIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS Y METODOS PARA INHIBIR LA KSP CON TALES COMPUESTOS"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 239/36

A61K31/513 ; A61K31/517

⑧ **Prioridad**

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

09/05/02

(31) Número de Solicitud

60/379,658

⑨ **Comprobante de Pago No.** 04 - 90.704

Fecha: 23/11/2004

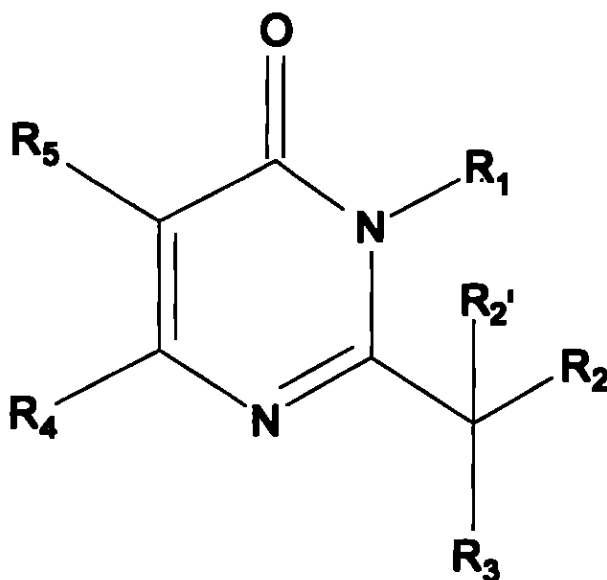
10

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 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)
- ☐ 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 acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte 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 originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04122165 00000000
Fecha (HH): 2004-12-03 16:43:16

Folios: 191

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 90,704
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	24535985	23/11/2004	6,969,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** 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 está 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.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

4

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 24 de noviembre de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres el 26 de agosto de 2004.

COMO NOTARIO PUBLICO DEL GOBIERNO DE LONDRES, HAJO CERTIFICADO QUE LA POTESTAD CONCORDA CON LA POTESTAD AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

PAULO MENDEZ BARRAS
NOTARIO (E)

Martin Emil BUCHNER

Notario Público de Londres, Inglaterra

03 SET 2004

PAULO MENDEZ BARRAS
NOTARIO (E)



SCRIVENERS
NOTARIES



DE PINNA

26, Fenchurch Lane, London EC3A 3BQ

Telephone: +44 (0)20 7323 0000 Fax: +44 (0)20 7323 0005 UK No. 40001 Personality 2

4

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

Has been signed by Martin E Buchner

Notary Public

Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 26 August 2004

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

8. Number/sous No G499867

9. Stamp:
timbre:

Signature: M. Monaghan



26 SET 2004

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

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

Los abajo firmados, SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

con domicilio en One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, a corporation organized and existing under the laws of State of Pennsylvania, United States of America.

domiciled at One Franklin Plaza, Philadelphia, State of Pennsylvania 19101, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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 ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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, requests, appeals, withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially of registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other 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 proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents 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 ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-438
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

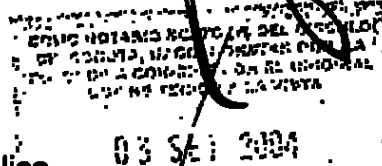
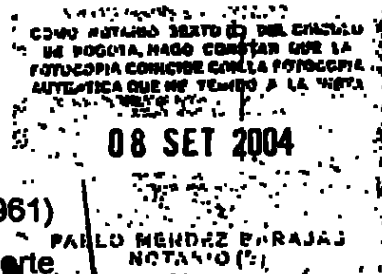
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499867
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan



TRADUCCION OFICIAL
REG. N. UCIÓN 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258647

Anita Escobar

BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

IN SE ASOME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

08 JUN 2004 12:11

JEFE DE LEGALIZACIONES
GOBIERNO D.C.

PAULO HENDEZ BARAJAS
OTARIO (E)

03 JUN 2004

N

Exteriores y del Commonwealth

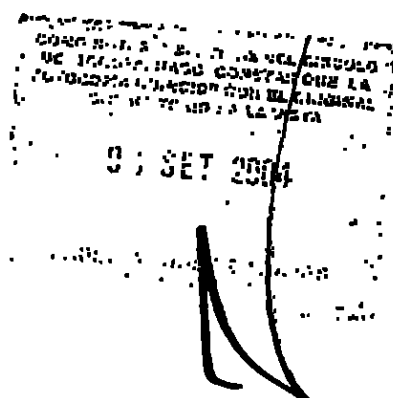
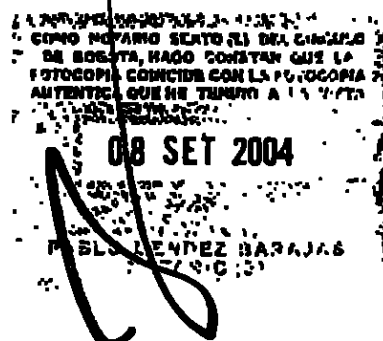
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., 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
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Folios 9, 10 y 11
tarjetas y extracto
Dic/04

8

Expediente No		04122165	No de Follo
Item		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Sobre Sin documento

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13627

9

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC (7) : C07D239/36, 239/70; A61K 31/513, 31/517

US CL : 544/123, 253, 319; 514/266.21 269, 235.8

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)

U.S. : 544/123, 253, 319; 514/266.21, 269, 235.8

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	JP 62-135473 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 18 de Junio de 1987 (18.06.87), ver fórmula [IIa] en página 10, col. 1.	1-3, 6-9, 12, 14, 16, 18, 30, 34-36, 42-43
X	US 4,649,198 A (IRIKURA) 10 de Marzo de 1987 (10.03.87), ver los compuestos en la tabla de la columna 4.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34- 37, 42-43
X	EP 0 373891 A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 20 de Junio de 1990 (20.06.90) ver fórmula I y compuesto No. 6 en la tabla IV, página 31.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34- 35, 42-43
X	JP 6-49070 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 de Febrero de 1994 (22.02.94) ver los compuestos en la página 5.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34- 36, 42-43

☐ 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

'T' 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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

26 de Junio de 2003 (26.06.2003)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

16 de Julio de 2004

Nombre y dirección del correo de ISA

Buzón para PCT, Attn: ISA/US
Comisionado para patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Fax No. (703) 305-3230

Funcionario autorizado

Deepak Rao

Teléfono No. (703) 308-1235

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US 03/13627

10

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

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

- ☐ Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
- ☐ 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 ninguna búsqueda internacional significativa, específicamente:
- ☒ Reivindicaciones No.: 44-56
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

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

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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13627

11

Continuación del ítem 4 de la primera hoja:

**Este título no es descriptivo de la invención. Se sugiere el siguiente título novedoso:
COMPUESTOS DE PIRIMIDINONA, COMPOSICIONES Y METODOS.**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/13627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 239/36, 239/70; A61K 31/513, 31/517

US CL : 544/123, 253, 319; 514/266.21, 269, 235.8

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)

U.S. : 544/123, 253, 319; 514/266.21, 269, 235.8

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 practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 62-135473 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 18 June 1987 (18.06.87), see formula [IIa] in page 10, col. 1.	1-3, 6-9, 12, 14, 16, 18, 30, 34-36, 42-43
X	US 4,649,198 A (IRIKURA et al) 10 March 1987 (10.03.87), see the compounds in the table in col. 4.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34-37, 42-43
X	EP 0 373891 A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 20 June 1990 (20.06.90), see formula I and compound no. 6 in Table IV, page 31.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34-35, 42-43
X	JP 6-49070 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 February 1994 (22.02.94), see the compounds in page 5.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34-36, 42-43

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2003 (26.06.2003)

Date of mailing of the international search report

16 JUL 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Deepak Rao

Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/13627

13

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

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: *q*
2. ☐ Claim 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: *x*
3. ☒ Claim Nos.: 44-56
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). *h*

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.

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/13627

14

Continuation of Item 4 of the first sheet:

The title is not descriptive of the invention. The following new title is suggested:
PYRIMIDINONE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

14

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

20 de Noviembre de 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2003/094839 A3

13

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 239/36,
239/70, A61K 31/513, 31/517

(74) Agentes: STEVENS, Lauren, L.; Finnegan, Henderson, Farabow,
Garrett & Dunner, L.L.P., 1300 I Street, N.W., Washington, D.C.
20005-3315 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/013627

(81) Estados Designados (nacional): 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, NI, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 02 de Mayo de 2003
(02.05.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SK, TR), Patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(30) Información de Prioridad:
60/379,658 9 de Mayo de 2002 (09.05.2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos): CYTOKINETICS, INC. [US/US];
280 East Gran Avenue, South San Francisco, CA 94080
(US). SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929,
Philadelphia, PA 19103 (US).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(72) Inventores; e
(75) Inventores / Solicitantes (para Estados Unidos
solamente): ZHOU, Han-Jie [CN/US]; 1441 Beach Park
Boulevard, #101, Foster City, CA 94404 (US). MORGANS,
David, J., C., Jr. [US/US]; 781 Vista
Grande Avenue, Los Altos, CA 94024 (US). KNIGHT,
Steven, David [US/US]; GlaxoSmithKline, UW2220,
P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).
NEWLANDER, Kenneth, A. [US/US];
GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of
Prussia, PA 19406-0939 (US). DHANAK, Dashyant
[GB/US]; GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539,
King of Prussia, PA 19406-0939 (US). ADAMS,
Nicholas, D. [US/US]; 1250 South Collegeville Road,
Collegeville, PA 19426 (US). BERGNES, Gustave
[US/US]; 74 Kathleen Court, Pacifica, CA 94044 (US).

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda
internacional:

16 de Septiembre de 2004

(15) Información acerca de la corrección:

Correcciones anteriores:

ver Gaceta PCT No. 26/2004 de 24 de Junio de 2004,
Sección II

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

(54) Título: "COMPUESTOS DE PIRIMIDINONAS, COMPOSICIONES Y METODOS"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a novedosos compuestos útiles para el tratamiento de desórdenes y enfermedades celulares proliferativas mediante la modulación de la actividad de la KSP.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/094839 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 239/36.
239/70, A61K 31/513, 31/517

(74) Agent: STEVENS, Lauren, L.; Finnegan, Henderson,
Farabow, Garrett & Dunner, L.L.P., 1300 I Street, N.W.,
Washington, DC 20005-3315 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/013627

(81) Designated States (*national*): AI, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 2 May 2003 (02.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/379,658 9 May 2002 (09.05.2002) US

(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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicants (*for all designated States except US*): CY-
TOKINETICS, INC. [US/US]; 280 East Grand Avenue,
South San Francisco, CA 94080 (US). SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin
Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19103 (US).

Published:

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

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (*for US only*): ZHOU, Han-Jie
[CN/US]; 1441 Beach Park Boulevard, #101, Foster City,
CA 94404 (US). MORGANS, David, J., C., Jr. [US/US];
781 Vista Grande Avenue, Los Altos, CA 94024 (US).
KNIGHT, Steven, David [US/US]; GlaxoSmithKline,
UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939
(US). NEULANDER, Kenneth, A. [US/US]; Glaxo-
SmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia,
PA 19406-0939 (US). DHANAK, Dushyant [GB/US];
GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of
Prussia, PA 19406-0939 (US). ADAMS, Nicholas, D.
[US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA
19426 (US). BERGNES, Gustave [US/US]; 74 Kathleen
Court, Pacifica, CA 94044 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
16 September 2004

(115) Information about Correction:

Previous Correction:
see PCT Gazette No. 26/2004 of 24 June 2004, Section II

*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: PYRIMIDINONE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

(57) Abstract: Compounds useful for treating cellular proliferative diseases and disorders by modulating the activity of KSP are disclosed.

WO 2003/094839 A3

12

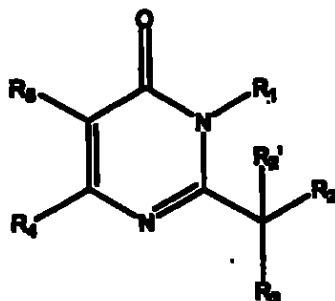
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

12

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:

la Fórmula I:



5 en donde:

R_1 , se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

10 R_2 y R_2' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; o R_2 y R_2' tomadas conjuntamente forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido;

15 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo-, nitro, ciano, dialquilamino, alquilsulfonilo-, alquilsulfonamido, alquilsulfanilo-, carboxialquilo-, carboxamido-, aminocarbonilo-, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo- opcionalmente sustituido; o R_4 y R_5 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo alifático carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

20 R_3 se selecciona del grupo consistente en imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazolinilo opcionalmente sustituido, $-NHR_6$; $-N(R_6)(COR_7)$; $-N(R_6)(SO_2R_{7a})$; y $-N(R_6)(CH_2R_{7b})$;

25 R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, R_8O- y $R_{14}-NH-$;

R_{7a} se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y R_{14} -NH-;

5 R_{7b} se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido,

10 R_8 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; y

R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I;

un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I; o

un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

20 2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 - opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido y heteroarilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido.

25 3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido, fenilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido, naftelenilmetilo- opcionalmente sustituido, fenilo- opcionalmente sustituido y naftilo-.

30 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde R_1 es fenilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido, o naftelenilmetilo-.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde R_1 , es naftilo-, fenilo-, bromofenilo-, clorofenilo-, metoxifenilo-, etoxifenilo-, tolo-, dimetilfenilo-, clorofluorofenilo-, metilclorofenilo-, etilfenilo-, fenetilo-, bencilo-, clorobencilo-, metilbencilo-, metoxibencilo-, cianobencilo-, hidroxibencilo-,
5 diclorobencilo-, dimetoxibencilo-, o naftalenilmetilo-.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_2 y R_2' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente
10 sustituido; o R_2 y R_2' tomadas conjuntamente forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde R_2 es alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido y R_2' es hidrógeno o alquilo- C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

15 8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde R_2 es alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido y R_2' es hidrógeno.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde R_2 es seleccionado de metilo-, etilo-, propilo- butilo- metiltioetilo-, metiltiometilo-, aminobutilo-, (CBZ)aminobutilo-, ciclohexilmetilo-, benciloximetilo-, metilsulfaniletilo-,
20 metilsulfanilmetilo-, e hidroximetilo-, y R_2' es hidrógeno.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde R_2 es etilo o propilo y R_2' es hidrógeno.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R_2 es i-propilo.

25 12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde si cualquiera de R_2 o R_2' es hidrógeno, entonces el otro no es hidrógeno.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde ambos de R_2 y R_2' son hidrógeno.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_4 es
30 hidrógeno; acilo-; alcoxi; ciano; carboxi, carboxamido; aminocarbonilo-; alquilo- inferior, alquilo- inferior sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi

inferior, o hidroxilo; fenilo-; o fenilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi inferior, o hidroxilo.

15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, en donde R_4 es hidrógeno, ciano o metilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo,
5 alcoxi inferior, o hidroxilo.

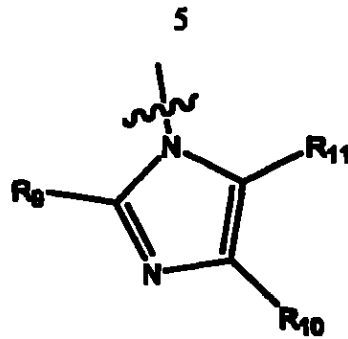
16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_5 es hidrógeno; acilo-, carboxi; carboxamido, ciano; alquilo inferior; halo; benzilo-; piperonilo-; naftilo-; furilo-; tienilo-; indolilo-; morfolinilo-; fenilo-; benzodioxolilo-; o fenilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: amino opcionalmente sustituido,
10 dialquilamino, acilamino, ciano, halo, alquilo- inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior sulfanilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, o tio.

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde R_5 es metilo-; etilo-; bromo, carboxi; ciano; fenilo-; halofenilo-; alquilo inferior fenilo-; trifluorometilfenilo-; alcoxi inferior fenilo-; di(alcoxi inferior)fenilo-; polihalofenilo-; halo alquil inferior fenilo- (por ejemplo, halometilfenilo-); furilo-; tienilo-; alquilo inferior sulfanilfenilo-; tiofenilo-; aminofenilo-; aminocarbonilfenilo-; cianofenilo-; di(alquilo inferior)aminofenilo-; di(alquilo inferior)fenilo-; acetilaminofenilo-; alquilo inferior fenilo-sustituido con amino; alquilo inferior fenilo- sustituido con hidroxilo (por ejemplo, metilhidroxifenilo-); piperonilo-; naftilo-; carbamoilo-; alquilo inferior carbamoilo- (por ejemplo, metil, etil, o propil carbamoilo); benzilcarbamoilo-; fenilcarbamoilo-; metoximetil carbamoilo-; metoxietil carbamoilo-; hidroximetil carbamoilo-; hidroxietil carbamoilo-; indolilo-; oxalilo-; morfolinilo-; ciano; carboxi; y morfolinocarbonilo-.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, en donde R_5 es hidrógeno, metilo o ciano.
25

19. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_4 y R_5 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico alifático de 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido.

20. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 es un imidazolilo- opcionalmente sustituido, R_3 tiene la fórmula:
30



en donde:

R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo- C₁-C₈ opcionalmente sustituido, arilo-
opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiló
5 C₁-C₄- opcionalmente sustituido, arilo-alcoxi C₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-
alcoxi C₁-C₄- opcionalmente sustituido, y heteroarilo- opcionalmente sustituido; y

R₁₀ y **R₁₁** son independientemente hidrógeno, alquilo- C₁-C₈ opcionalmente
sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, o arilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido.

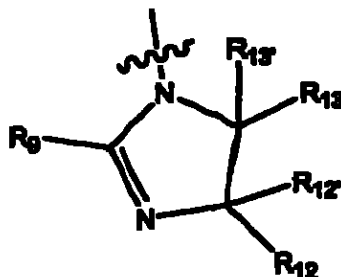
21. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde **R₉** es
10 fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-, y/o halo; fenilo-; bencilo-; tiofenilo-; o
tiofenilo- sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-, y/o halo.

22. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde **R₉** es
fenilo sustituido con uno o más de halo y/o metilo.

23. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde **R₁₁** es
15 hidrógeno y **R₁₀** es alquilo C₁-C₄ sustituido.

24. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 23, en donde **R₁₁** es
aminometilo-, aminoetilo-, aminopropilo-, acetilamino-metilo-, acetilaminoetilo-,
benziloxycarbonilamino-metilo- o benziloxycarbonilamino-etilo-.

25. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde **R₃** es un
20 imidazolino y tiene la fórmula:



en donde:

R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido; y

5 R_{12} , $R_{12'}$, R_{13} y $R_{13'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, y arilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido.

26. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 25, en donde R_9 es metilenodioxifenilo-, fenilo- sustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , y/o halo; fenilo-,
10 bencilo-; tiofenilo-; o tiofenilo- sustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , y/o halo.

27. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 26, en donde R_9 es metilenodioxifenilo-; fenilo; tolilo-; metoxifenilo-; o halometilfenilo-.

28. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 25, en donde R_{12} , $R_{12'}$, $R_{13'}$ y R_{13} son independientemente hidrógeno o alquilo- C_1-C_4 opcionalmente sustituido. M

15 29. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 28, en donde $R_{13'}$ y R_{13} son hidrógeno.

30. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 es - NHR_6 ; - $NR_6(COR_7)$ o - $NR_6(CH_2R_7)_n$; y R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente
20 sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo- opcionalmente sustituido.

31. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde R_6 es R_{16} - alquilenos, y R_{16} se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, guanidina, hidroxilo-, y N-heterociclilo-.

25 32. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde R_6 se selecciona de alquilo- inferior opcionalmente sustituido, ciclohexilo- opcionalmente sustituido; fenilo sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo-; heteroarilmetilo-; heteroariletilo-; y heteroarilpropilo-.

33. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde R_6 se
30 selecciona de metilo-, etilo-, propilo-, butilo-, ciclohexilo-, carboxietilo-, carboximetilo-, metoxietilo-, hidroxietilo-, hidroxipropilo-, dimetilaminoetilo-, dimetilaminopropilo-,

dietilaminoetilo-, dietilaminopropilo-, aminopropilo-, metilaminopropilo-, 2,2-dimetil-3-(dimetilamino)propilo-, 1-ciclohexil-4-(dietilamino)butilo-, aminoetilo-, aminobutilo-, aminopentilo-, aminoheptilo-, aminoetoxietilo-, isopropilaminopropilo-, diisopropilaminoetilo-, 1-metil-4-(dietilamino)butilo-, (t-Boc)aminopropilo-, hidroxifenilo-,
 5 bencilo-, metoxifenilo-, metilmetoxifenilo-, dimetilfenilo-, tolilo-, etilfenilo-, (oxopirrolidinil)propilo-, (metoxicarbonil)etilo-, bencilpiperidinilo-, piridiniletilo-, piridinilmetilo-, morfoliniletíl morfolinilpropilo-, piperidinilo-, azetidilmetilo-, azetidilmetilo-, azetidilpropilo-, pirrolidinilmetilo-, pirrolidiniletilo-, pirrolidinilpropilo-, piperidinilmetilo-, piperidiniletilo-, imidazolilpropilo-, imidazoliletilo-,
 10 (etilpirrolidinil)metilo-, (metilpirrolidinil)etilo-, (metilpiperidinil)propilo-, (metilpiperazinil)propilo-, guanidinio-etilo-, guanidino-propilo-, furanilmetilo e indoliletilo.

34. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 es $-NR_6(COR_7)$ y R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido; heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo-
 15 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, R_8O- y $R_{14}NH-$, en donde R_8 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido y R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y arilo- opcionalmente sustituido.

35. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde R_7 se
 20 selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo-, arilo- sustituido, benzilo-; y heteroarilo- opcionalmente sustituido.

36. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_7 se
 selecciona de etilo-, propilo-, cloropropilo-, butoxi, heptilo-, butilo-, octilo-, tridecanilo-, (etoxicarbonil)etilo-, dimetilaminoetilo-, dimetilaminometilo-, fenilo-, naftilo-, halofenilo-,
 25 polihalofenilo-, cianofenilo-, hidroximetilfenilo-, halo(trifluorometil)fenilo-, clorofenoximetilo-, metoxifenilo-, carboxifenilo-, etilfenilo-, tolilo-, hidroximetilfenilo-; etilfenilo-; bifenililo-, metilenodioxifenilo-, metilsulfonilfenilo-, metoxiclorofenilo-, cloronaftilo-, acetilfenilo-, metilhalofenilo-, trifluorometilfenilo-, trifluorometoxifenilo-, butilfenilo-, pentilfenilo-, metilnitrofenilo-, fenoximetilo-, dimetoxifenilo-, ferilvinilo-,
 30 nitroclorofenilo-, nitrofenilo-, dinitrofenilo-, bis(trifluorometil)fenilo-, benziloximetilo-, benzilo-, furanilo-, benzofuranilo-, piridinilo-, piridilo-, indolilo-, metilpiridinilo-,

metilpiridilo-, (3-carbamoil)piridinilo-[nicotinamida], 3-carbamoil-6-metilpiridinilo-, quinolinilo-, picolinilo-, pirazolilo-, pirazinilo-, metilpirazinilo-, morfolinometilo-, metiltiometilo-, metoximetilo-, imidazolilo-, isoxazolilo-, metil-isoxazolilo-, benzotiadiazolilo-, metilenodioxifenilo-, tienilo-, metiltienilo-, metil-nicotinamidilo-, metil-
5 pirazinilo; benzodioxolilo; y metil-tiofenilo-

37. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 36, en donde R_7 es tolilo-, halofenilo-, halometilfenilo-, hidroximetilfenilo-, metilenodioxifenilo-, formilfenilo o cianofenilo-

38. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 es -
10 $NR_6(CH_2R_{7b})$ y R_{7b} se selecciona de alquilo- C_1-C_{13} ; alquilo- inferior sustituido; fenilo-; naftilo-; fenilo sustituido con ciano, halo, alquilo- inferior, alcoxi- inferior, nitro, metilenodioxi, o trifluorometilo-; bifenililo-, benzilo y heterociclilo-

39. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 38, en donde R_{7b} se selecciona de fenilo sustituido con uno o más de los grupos halo, metilo-, ciano, trifluorometilo-, trifluorometoxi-, carboxi- o metoxicarbonilo; piperidnilo-; y naftilo-
15

40. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 39, en donde R_{7b} es halofenilo-, metilhalofenilo-, polihalofenilo-, tolilo-, dimetilfenilo-, metoxifenilo-, dimetoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, trifluorometoxifenilo-, bis(trifluorometil)fenilo-, carboxifenilo-, t-butilfenilo-, metoxicarbonilfenilo-, piperidinilo-,
20 y naftilo-

41. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 39, en donde R_3 es - $NR_6(SO_2R_{7a})$ y R_{7a} se selecciona de alquilo- C_1-C_{13} ; fenilo-; naftilo-; fenilo sustituido con ciano, halo, alquilo- inferior, alcoxi inferior, nitro, metilenodioxi, o trifluorometilo-; bifenililo y heteroarilo-

42. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 41, en donde R_{7a} se selecciona de fenilo sustituido con halo, alquilo- inferior, alcoxi- inferior, ciano, nitro, metilenodioxi, o trifluorometilo-; y naftilo-
25

43. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde R_2 y R_2' están unidos cada uno a un centro estereogénico que tiene una configuración R-, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.
30

- 26
44. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-43, el cual es una sal del ácido clorhídrico, fosfórico u oxálico.
45. Una composición que comprende un excipiente farmacéutico y un compuesto, sal o solvato de éste de cualquiera de las reivindicaciones 1-44.
- 5 46. Una composición de conformidad con la reivindicación 45, en donde dicha composición además comprende un agente quimioterapéutico diferente a aquel de la Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.
47. Una composición de conformidad con la reivindicación 46, en donde dicha composición además comprende un taxano.
- 10 48. Una composición de conformidad con la reivindicación 46, en donde dicha composición además comprende un vinca alcaloide.
49. Una composición de conformidad con la reivindicación 46, en donde dicha composición además comprende un inhibidor de la topoisomerasa I.
- 15 50. Un método para la modulación de la actividad de la quinesina KSP el cual comprende el poner en contacto dicha quinesina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.
- 20 51. Un método para inhibir la KSP el cual comprende el poner en contacto dicha quinesina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.
- 25 52. Un método para el tratamiento de una enfermedad de proliferación celular, el cual comprende la administración a un sujeto que lo necesita, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.
- 30 53. Un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, el cual comprende la administración a un sujeto que lo necesita, una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 45-49.
54. Un método de acuerdo con la reivindicación 52 o la reivindicación 53, en donde dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, hiperplasias, restenosis, hipertrofia cardíaca, desórdenes inmunes, e inflamación.
- 28

22

55. El uso, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-44, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

56. El uso de un compuesto como se definió en la reivindicación 55 para la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden asociado con la actividad de la quinesina KSP.

10

15

20

25

30

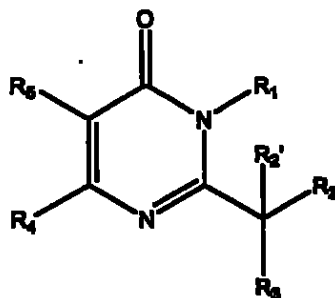
de

28

CYTOP098.WO

What is claimed is:

1. A compound having the structure:



wherein:

R_1 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, and optionally substituted heteroaralkyl-;

R_2 and $R_{2'}$ are independently chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, and optionally substituted heteroaralkyl-; or R_2 and $R_{2'}$ taken together form an optionally substituted 3- to 7-membered ring;

R_4 and R_5 are independently chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted alkoxy, halogen, hydroxyl-, nitro, cyano, dialkylamino, alkylsulfonyl-, alkylsulfonamido, alkylsulfanyl-, carboxyalkyl-, carboxamido, aminocarbonyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaralkyl and optionally substituted heteroaryl-; or R_4 and R_5 taken together with the carbons to which they are attached form an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered aliphatic carbocyclic ring;

R_3 is selected from the group consisting of optionally substituted imidazolyl-, optionally substituted imidazolyl-, $-NHR_6$; $-N(R_6)(COR_7)$; $-N(R_6)(SO_2 R_7)$; and $-N(R_6)(CH_2 R_7)$;

R_7 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, optionally substituted heteroaralkyl-, R_8O - and R_8NH -;

79

CYTOP098.WO

R_{7a} is chosen from optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, optionally substituted heteroaralkyl-, and R_{14} -NH-;

R_{7b} is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, and optionally substituted heteroaralkyl-;

R_8 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heterocyclyl-, and optionally substituted heteroaralkyl-;

R_9 is chosen from optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, and optionally substituted heteroaralkyl-, and

R_{14} is hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, or optionally substituted heteroaralkyl-, including single stereoisomers and mixtures of stereoisomers;

a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I;

a pharmaceutically acceptable solvate of a compound of Formula I;

or a pharmaceutically acceptable solvate of a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I.

2. A compound according to claim 1, wherein R_1 is selected from hydrogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted heteroaryl-, optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkyl-, and optionally substituted heteroaryl- C_1 - C_4 -alkyl-.
3. A compound according to claim 2, wherein R_1 is selected from hydrogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-, optionally substituted phenyl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted naphthalenylmethyl-, optionally substituted phenyl-, and naphthyl-.
4. A compound according to claim 3, wherein R_1 is optionally substituted phenyl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl- C_1 - C_4 -alkyl-, or naphthalenylmethyl-.
5. A compound according to claim 4, wherein R_1 is naphthyl-, phenyl-, bromophenyl-, chlorophenyl-, methoxyphenyl-, ethoxyphenyl-, tolyl-, dimethylphenyl-, chlorofluorophenyl-,

32

CYTOP098.WO

methylchlorophenyl-, ethylphenyl-, phenethyl-, benzyl-, chlorobenzyl-, methylbenzyl-, methoxybenzyl-, cyanobenzyl-, hydroxybenzyl-, dichlorobenzyl-, dimethoxybenzyl-, or naphthalenylmethyl-.

6. A compound according to claim 1, wherein R_1 and R_2 are independently chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, and optionally substituted heteroaralkyl-; or R_1 and R_2 taken together form an optionally substituted 3- to 7-membered ring.
7. A compound according to claim 6, wherein R_1 is optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-, and R_2 is hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-.
8. A compound according to claim 7, wherein R_1 is hydrogen and R_2 is optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-.
9. A compound according to claim 8, wherein R_1 is chosen from methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, methylthioethyl-, methylthiomethyl-, aminobutyl-, (CBZ)aminobutyl-, cyclohexylmethyl-, benzyloxymethyl-, methylsulfanylethyl-, methylsulfanylmethyl-, and hydroxymethyl-, and R_2 is hydrogen.
10. A compound according to claim 9, wherein R_1 is hydrogen and R_2 is ethyl or propyl.
11. A compound according to claim 10, wherein R_2 is i-propyl.
12. A compound according to claim 1, wherein if either R_1 or R_2 is hydrogen, then the other is not hydrogen.
13. A compound according to claim 1, wherein both R_1 and R_2 are hydrogen.
14. A compound according to claim 1, wherein R_4 is hydrogen; acyl-, alkoxy; cyano; carboxy, carboxamido; aminocarbonyl-, lower-alkyl-, lower-alkyl substituted with one or more of the following substituents: halo, lower-alkoxy, or hydroxy; phenyl-, or phenyl

CYTOP098.WO

substituted with one or more of the following substituents: halo, lower-alkoxy, or hydroxy.

15. A compound according to claim 14, wherein R_4 is hydrogen, cyano or methyl substituted with one or more of the following substituents: halo, lower-alkoxy, or hydroxy.

16. A compound according to claim 1, wherein R_5 is hydrogen; acyl-, carboxy; carboxamido, cyano; lower-alkyl; halo; benzyl-; piperonyl-; naphthyl-; furyl-; thienyl-; indolyl-; morpholinyl-; phenyl-; benzodioxolyl-; or phenyl substituted with one or more of the following substituents: optionally substituted amino, dialkylamino, acylamino-, cyano, halo, optionally substituted lower-alkyl-, optionally substituted lower-alkoxy, optionally substituted lower-alkyl sulfanyl, hydroxy, or thio.

17. A compound according to claim 16, wherein R_5 is methyl-; ethyl-; bromo; carboxy; cyano; phenyl-; halophenyl-; lower-alkylphenyl-; trifluoromethylphenyl-; lower-alkoxyphenyl-; di(lower-alkoxy)phenyl-; polyhalophenyl-; halo lower-alkylphenyl; furyl-; thienyl-; lower-alkylsulfanylphenyl-; thiophenyl-; aminophenyl-; aminocarbonylphenyl-; cyanophenyl-; di(lower-alkyl)aminophenyl-; di(lower-alkyl)phenyl-; acetylaminophenyl-; amino substituted lower-alkylphenyl-; hydroxy substituted lower-alkylphenyl-; piperonyl-; naphthyl-; carbamoyl-; lower-alkyl carbamoyl-; benzylcarbamoyl-; phenylcarbamoyl-; methoxymethyl carbamoyl-; methoxyethyl carbamoyl-; hydroxymethyl carbamoyl-; hydroxyethyl carbamoyl-; indolyl-; oxalyl-; morpholinyl-; cyano; carboxy; and morpholinocarbonyl-.

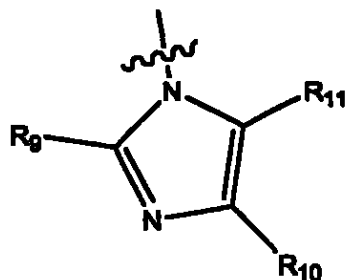
18. A compound according to claim 17, wherein R_5 is hydrogen, methyl or cyano.

19. A compound according to claim 1, wherein R_4 and R_5 taken together with the carbons to which they are attached form an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered aliphatic carbocyclic ring.

20. A compound according to claim 1, wherein when R_5 is an optionally substituted imidazolyl-, R_5 has the formula:

32

CYTOP098.WO



wherein

R_9 is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkoxy, optionally substituted heteroaryl- C_1 - C_4 -alkoxy, and optionally substituted heteroaryl-; and

R_{10} and R_{11} are independently hydrogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-, optionally substituted aryl-, or optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkyl-.

21. A compound according to claim 20, wherein R_9 is phenyl substituted with C_1 - C_4 -alkyl-, C_1 - C_4 -alkoxy-, and/or halo; phenyl-; benzyl-; thiophenyl-; or thiophenyl- substituted with C_1 - C_4 -alkyl-, C_1 - C_4 -alkoxy-, and/or halo.

22. A compound according to claim 21, wherein R_9 is phenyl substituted with one or more halo and/or methyl.

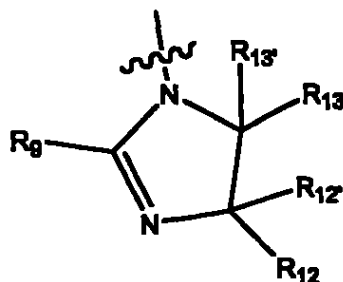
23. A compound according to claim 20, wherein R_{11} is hydrogen and R_{10} is substituted C_1 - C_4 alkyl-.

24. A compound according to claim 23, wherein R_{11} is hydrogen and R_{10} is aminomethyl-, aminoethyl-, aminopropyl-, acetylamino-methyl-, acetylaminoethyl-, benzyloxycarbonylamino-methyl- or benzyloxycarbonylamino-ethyl-.

25. A compound according to claim 1, wherein R_9 is an imidazoline and has the formula

35

CYTOP098.WO



wherein,

R_9 is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl-, and optionally substituted heteroaryl- C_1 - C_4 -alkyl-; and

R_{12} , $R_{12'}$, R_{13} , and $R_{13'}$ are independently chosen from hydrogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-, optionally substituted aryl-, and optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkyl-.

26. A compound according to claim 25, wherein R_9 is methylenedioxyphenyl-, phenyl substituted with C_1 - C_4 -alkyl-, C_1 - C_4 -alkoxy-, and/or halo; phenyl-, benzyl-, thiophenyl-, or thiophenyl- substituted with C_1 - C_4 -alkyl-, C_1 - C_4 -alkoxy-, and/or halo.

27. A compound according to claim 26, wherein R_9 is methylenedioxyphenyl-, phenyl-, tolyl-, methoxyphenyl-, or halomethylphenyl-.

28. A compound according to claim 25, wherein R_{12} , $R_{12'}$, R_{13} , and $R_{13'}$ are independently hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl-.

29. A compound according to claim 28, wherein R_{12} and R_{13} are hydrogen.

30. A compound according to claim 1, wherein R_9 is $-NHR_4-NR_4(COR_4)$ or $-NR_4(CH_2R_4)$ and R_4 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaralkyl-, and optionally substituted heterocyclyl-.

31. A compound according to claim 30, wherein R_4 is R_{4a} -alkylene-, and R_{4a} is chosen from alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, hydroxyl-, and N-heterocyclyl-.

CYTOP098.WO

32. A compound according to claim 30, wherein R_6 is selected from optionally substituted lower-alkyl-, optionally substituted cyclohexyl-, phenyl substituted with hydroxy, lower-alkoxy or lower-alkyl-, benzyl-, heteroarylmethyl-, heteroarylethyl-, heteroarylpropyl-.

33. A compound according to claim 32, wherein R_6 is chosen from methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, cyclohexyl-, carboxyethyl-, carboxymethyl-, methoxyethyl-, hydroxyethyl-, hydroxypropyl-, dimethylaminoethyl-, dimethylaminopropyl-, diethylaminoethyl-, diethylaminopropyl-, aminopropyl-, methylaminopropyl-, 2,2-dimethyl-3-(dimethylamino)propyl-, 1-cyclohexyl-4-(diethylamino)butyl-, aminoethyl-, aminobutyl-, aminopentyl-, aminohexyl-, aminoethoxyethyl-, isopropylaminopropyl-, diisopropylaminoethyl-, 1-methyl-4-(diethylamino)butyl-, (t-Boc)aminopropyl-, hydroxyphenyl-, benzyl-, methoxyphenyl-, methylmethoxyphenyl-, dimethylphenyl-, tolyl-, ethylphenyl-, (oxopyrrolidiny)propyl-, (methoxycarbonyl)ethyl-, benzylpiperidiny-, pyridinylethyl-, pyridinylmethyl-, morpholinylethyl morpholinylpropyl-, piperidiny-, azetidinylmethyl-, azetidinylethyl-, azetidinypropyl-, pyrrolidinylmethyl-, pyrrolidinylethyl-, pyrrolidinylpropyl-, piperidinylmethyl-, piperidinylethyl-, imidazolylpropyl-, imidazolylethyl-, (ethylpyrrolidiny)methyl-, (methylpyrrolidiny)ethyl-, (methylpiperidiny)propyl-, (methylpiperaziny)propyl-, guanidino-ethyl-, guanidino-propyl-, furanylmethyl and indolylethyl-.

34. A compound according to claim 1, wherein R_5 is $\text{---NR}_6(\text{COR}_7)$ and R_7 is selected from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, optionally substituted aryl-, $R_8\text{O-}$ and $R_{14}\text{NH-}$, wherein R_6 is chosen from optionally substituted alkyl and optionally substituted aryl and R_{14} is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl and optionally substituted aryl.

35. A compound according to claim 34, wherein R_7 is chosen from optionally substituted alkyl-, aryl-, substituted aryl-, benzyl-, and optionally substituted heteroaryl-.

36. A compound according to claim 1, wherein R_7 is chosen from ethyl-, propyl-, chloropropyl-, butoxy, heptyl-, butyl-, octyl-, tridecanyl-, (ethoxycarbonyl)ethyl-, dimethylaminoethyl-, dimethylaminomethyl-, phenyl-, naphthyl-, halophenyl-, polyhalophenyl-, cyanophenyl-, hydroxymethylphenyl-, halo(trifluoromethyl)phenyl-,

CYTOP098.WO

chlorophenoxymethyl-, methoxyphenyl-, carboxyphenyl-, ethylphenyl-, tolyl-, hydroxymethylphenyl-, ethylphenyl-, biphenyl-, methylenedioxyphenyl-, methylsulfonylphenyl-, methoxychlorophenyl-, chloronaphthyl-, acetylphenyl-, methylhalophenyl-, trifluoromethylphenyl-, trifluoromethoxyphenyl-, butylphenyl-, pentylphenyl-, methylnitrophenyl-, phenoxymethyl-, dimethoxyphenyl-, phenylvinyl-, nitrochlorophenyl-, nitrophenyl-, dinitrophenyl-, bis(trifluoromethyl)phenyl-, benzyloxymethyl-, benzyl-, furanyl-, benzofuranyl-, pyridinyl-, pyridyl-, indolyl-, methylpyridinyl-, methylpyridyl-, (3-carbamoyl)pyridinyl- [nicotinamide], 3-carbamoyl-6-methylpyridinyl-, quinolinyl-, picolinyl-, pyrazolyl-, pyrazinyl-, methylpyrazinyl-, morpholinomethyl-, methylthiomethyl-, methoxymethyl-, imidazolyl-, isoxazolyl-, methylisoxazolyl-, benzothiadiazolyl-, methylenedioxyphenyl-, thienyl-, methylthienyl-, methyl-nicotinamidyl-, methyl-pyrazinyl-, benzodioxolyl-, and methyl-thiophenyl-.

37. A compound according to claim 36, wherein R_7 is tolyl-, halophenyl-, halomethylphenyl-, hydroxymethylphenyl-, methylenedioxyphenyl-, formylphenyl or cyanophenyl-.

38. A compound according to claim 1, wherein R_5 is $-NR_6(CH_2R_7)_n$ and R_7 is chosen from C_1 - C_{13} alkyl-, substituted lower-alkyl-, phenyl-, naphthyl-, phenyl substituted with cyano, halo, lower-alkyl-, lower-alkoxy, nitro, methylenedioxy, or trifluoromethyl-, biphenyl-, benzyl and heterocyclyl-.

39. A compound according to claim 38, wherein R_7 is chosen from phenyl substituted with one or more halo, methyl-, cyano, trifluoromethyl-, trifluoromethoxy, carboxy, or methoxycarbonyl groups; piperidinyl-, and naphthyl-.

40. A compound according to claim 39, wherein R_7 is halophenyl-, methylhalophenyl-, polyhalophenyl-, tolyl-, dimethylphenyl-, methoxyphenyl-, dimethoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, trifluoromethoxyphenyl-, bis(trifluoromethyl)phenyl-, carboxyphenyl-, t-butylphenyl-, methoxycarbonylphenyl-, piperidinyl-, and naphthyl-.

41. A compound according to claim 39, wherein R_5 is $-NR_6(SO_2R_7)_n$ and R_7 is chosen from C_1 - C_{13} alkyl-, phenyl-, naphthyl-, phenyl substituted with cyano, halo, lower-alkyl-,

36

CYTOP098.WO

lower-alkoxy, nitro, methylenedioxy, or trifluoromethyl-; biphenyl and heteroaryl-.

42. A compound according to claim 41, wherein R_n is chosen from phenyl substituted with halo, lower-alkyl-, lower-alkoxy, cyano, nitro, methylenedioxy, or trifluoromethyl-; and naphthyl-.
43. A compound according to any one of claims 1-42 wherein R_2 and R_3 are each attached to a stereogenic center having an R-configuration, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
44. A compound according to any one of claims 1-43 that is a hydrochloric, phosphoric, or oxalic acid salt.
45. A composition comprising a pharmaceutical excipient and a compound, salt, or solvate thereof of any one of claims 1-44.
46. A composition according to claim 45, wherein said composition further comprises a chemotherapeutic agent other than a compound of Formula I or a pharmaceutical salt or solvate thereof.
47. A composition according to claim 46, wherein said composition further comprises a taxane.
48. A composition according to claim 46, wherein said composition further comprises a vinca alkaloid.
49. A composition according to claim 46, wherein said composition further comprises a topoisomerase I inhibitor.
50. A method of modulating KSP kinesin activity which comprises contacting said kinesin with an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 44, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

36

CYTOP098.WO

51. A method of inhibiting KSP which comprises contacting said kinesin with an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 44, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
52. A method for the treatment of a cellular proliferative disease comprising administering to a subject in need thereof a compound according to any one of claims 1-44, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
53. A method for the treatment of a cellular proliferative disease comprising administering to a subject in need thereof a composition according to any one of claims 45-49.
54. A method according to claim 52 or claim 53 wherein said disease is selected from the group consisting of cancer, hyperplasias, restenosis, cardiac hypertrophy, immune disorders, and inflammation.
55. The use, in the manufacture of a medicament for treating cellular proliferative disease, of a compound according to any one of claims 1-44, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof
56. The use of a compound as defined in claim 55 for the manufacture of a medicament for treating a disorder associated with KSP kinesin activity.

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.

5 **CIERTAS PIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS Y METODOS PARA
INHIBIR LA KSP CON TALES COMPUESTOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a novedosos compuestos útiles para el tratamiento de
desórdenes y enfermedades celulares proliferativas mediante la modulación de la actividad
de la KSP.

15

CIERTAS PIRIMIDINONAS SUSTITUIDAS Y METODOS PARA INHIBIR LA KSP CON TALES COMPUESTOS

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la quinesina mitótica KSP y los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades celulares proliferativas, por ejemplo, cáncer, hiperplasias, restenosis, hipertrofia cardíaca, desórdenes inmunes, desórdenes por hongos e inflamación.

10

Antecedentes de a Invención

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos de América con número de serie 60/379,658, presentada el 9 de mayo de 2002; la cual se incorpora a la presente como referencia para todos los propósitos.

15

Entre los agentes terapéuticos que se utilizan para tratar el cáncer se encuentran los vinca alcaloides y taxanos, los cuales actúan sobre los microtúbulos. Los microtúbulos son el elemento estructural primario del huso acromático. El huso acromático es responsable de la distribución de copias duplicadas del genoma de cada una de las dos células hijas descendientes que resultan de la división celular. Se presume que el rompimiento del huso acromático por estos fármacos resulta en la inhibición de la división celular del cáncer, y la inducción de la muerte de la célula cancerosa. Sin embargo los microtúbulos forman otros tipos de estructuras celulares, incluyendo canales para el transporte intracelular en procesos nerviosos. Debido a que estos agentes no marcan de manera específica como blanco a los husos acromáticos, estos tienen efectos laterales que limitan su utilidad.

20

25

Es de un interés considerable el mejoramiento de la especificidad de los agentes utilizados para tratar el cáncer debido a los beneficios terapéuticos que podrían llevarse a cabo si los efectos laterales asociados con la administración de estos agentes pudieran ser reducidos. Tradicionalmente, se han asociado mejoras dramáticas en el tratamiento del cáncer con la identificación de agentes terapéuticos que actúan a través de mecanismos

30

novedosos. Ejemplos de esto incluyen no solo a los taxanos, sino también a la clase

camptotecina de los inhibidores de la topoisomerasa I. Para ambas perspectivas, las quinesinas mitóticas son objetivos atractivos para nuevos agentes anti-cáncer.

Las quinesinas mitóticas son enzimas esenciales para el ensamble y la función del huso acromático, pero no son generalmente parte de otras estructuras de microtúbulos, tales como en los procesos nerviosos. Las quinesinas mitóticas juegan papeles esenciales en todas las fases de la mitosis. Estas enzimas son "motores moleculares" que transforman la energía liberada por la hidrólisis del ATP en fuerza mecánica que impulsa el movimiento direccional de cargas celulares a lo largo de los microtúbulos. El dominio catalítico suficiente para esta tarea es una estructura compacta de aproximadamente 340 aminoácidos. Durante la mitosis, las quinesinas organizan microtúbulos que se encuentran en la estructura bipolar que es el huso acromático. Las quinesinas median el movimiento de los cromosomas a lo largo de los microtúbulos del huso, así como los cambios estructurales en el huso acromático asociados con fases específicas de la mitosis. La perturbación experimental de la función de la quinesina mitótica causa malformación o disfunción del huso acromático, resultando con frecuencia en arresto del ciclo celular y muerte celular.

Entre las quinesinas mitóticas que han sido identificadas se encuentra la KSP. La KSP pertenece a una subfamilia de quinesina evolutivamente conservada de motores plus de microtúbulo dirigidos por terminación que se reúnen en homo tetrámeros bipolares que consisten en homodímeros antiparalelos. Durante la mitosis el KSP se asocia con microtúbulos del huso acromático. La microinyección de anticuerpos dirigidos contra la KSP en células humanas previene la separación del polo de huso durante la prometáfase, dando lugar a husos monopolares y causando el arresto mitótico y la inducción de la muerte celular programada. La KSP y quinesinas relacionadas en otros organismos no humanos, forman haces de microtúbulos antiparalelos y los deslizan unos con respecto a otros, forzando de esta manera a separarse los dos polos de huso. La KSP también puede mediar en el alargamiento del huso de anafase B y el enfoque de microtúbulos en el polo del huso.

La KSP humana (también referida como HsEg5) ha sido descrita (Blangy, *et al.*, *Cell*, 83:1159-69 (1995); Whitehead, *et al. Arthritis Rheum.*, 39:1635-42 (1996); Galgio *et al.*, *J. Cell Biol.*, 135: 339-414 (1996); Blangy, *et al.*, *J Biol. Chem.*, 272: 19418-24 (1997); Blangy, *et al.*, *Cell Motil Cytoskeleton*, 40: 174-82 (1998); Whitehead and Rattner, *J. Cell Sci.*, 111: 2551-61 (1998); Kaiser, *et al.*, *JBC* 274: 18925-31 (1999); Números de acceso a

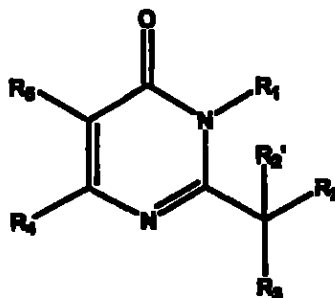
GenBank: X85137, NM004523 y U37426), y se ha descrito un fragmento del gene de la KSP (TRIP5) (Lee, *et al.*, Mol Endocrinol, 9:243-54 (1995); Número de acceso a GenBank: L40372). Homólogos del KSP de Xenopus (Eg5), así como el KLP61 F/KRP1 30 de Drosophila han sido reportados

- 5 Las quinesinas mitóticas, incluyendo la KSP, son blancos atractivos para el descubrimiento y desarrollo de novedosos quimioterapéuticos anti-mitóticos. En consecuencia, es un objetivo de la presente invención el de proveer compuestos, composiciones y métodos útiles en la inhibición de la KSP.

10 Compendio de la Invención

- De acuerdo con los objetivos delineados anteriormente, la presente invención provee compuestos que pueden ser utilizados para tratar enfermedades celulares proliferativas. Los compuestos son inhibidores de la KSP, particularmente inhibidores de la KSP humana. La presente invención también provee composiciones que comprenden tales
- 15 compuestos, y métodos que emplean dichos compuestos o composiciones, las cuales pueden ser utilizadas para tratar enfermedades proliferativas de las células.

- En un aspecto, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas de las células, y para el tratamiento de desórdenes mediante la inhibición de la actividad de la KSP. Los métodos emplean compuestos representados por
- 20 la Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

- R₁, se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;
- 25

R_2 y R_2' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; o R_2 y R_2' tomadas conjuntamente forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido;

- 5 R_3 se selecciona del grupo consistente en imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazolinilo opcionalmente sustituido, $-NHR_6$; $-N(R_6)(COR_7)$; $-N(R_6)(SO_2R_{7a})$; y $-N(R_6)(CH_2R_{7b})$;

- 10 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo-, nitro, ciano, dialquilamino, alquilsulfonilo-, alquilsulfonamido, alquilsulfanilo-, carboxialquilo-, carboxamido-, aminocarbonilo-, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo- opcionalmente sustituido; o R_4 y R_5 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo alifático carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

- 15 R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido;

- 20 R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, R_8O- y $R_{14}-NH-$;

R_{7a} se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y $R_{14}-NH-$;

- 25 R_{7b} se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; y

R₁₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

(La Fórmula I incluye estereoisómeros sencillos y mezclas de estereoisómeros);

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I;
un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I; o
un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

- 10 En un aspecto, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades celulares proliferativas y otros desórdenes que pueden ser tratados mediante la inhibición de la KSP mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, un sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I; solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I; o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente
15 aceptable de un compuesto de Fórmula I. Tales enfermedades y desórdenes incluyen cáncer, hiperplasia, restenosis, hipertrofia cardíaca, desórdenes inmunes, desórdenes por hongos e inflamación.

- En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos útiles en la inhibición de la quinesina KSP. Los compuestos tienen las estructuras mostradas anteriormente en la
20 Fórmula I; una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, una sal
25 farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I; o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, y uno o más excipientes farmacéuticos. En otro aspecto, la composición además comprende un agente quimioterapéutico diferente de un compuesto de la presente
30 invención.

En un aspecto adicional, la presente invención provee métodos de tamizado para compuestos que se unirán a una quinesina KSP, por ejemplo compuestos que desplazarán o competirán con la unión de un compuesto de la invención. Los métodos comprenden la combinación de compuestos etiquetados de la invención, una quinesina KSP, y cuando
 5 menos un agente candidato y la determinación de la unión del agente candidato a la quinesina KSP.

En un aspecto adicional, la invención provee métodos para el tamizado de moduladores de la actividad de la quinesina KSP. Los métodos comprenden la combinación de un compuesto de la invención, una quinesina KSP, y cuando menos un agente candidato,
 10 y la determinación del efecto del agente candidato en la actividad de la quinesina KSP.

Descripción Detallada de las Modalidades Preferidas

Definiciones

Como se emplean en la presente invención, las siguientes palabras y frases tienen
 15 generalmente la intención de tener los significados que se establecen a continuación, excepto al grado que el contexto en el que se emplea indique otra cosa. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados que se indican a todo lo largo de este documento:

	Ac	=	acetilo
20	BNB	=	ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico
	Boc	=	t-butoxi carbonilo
	Bu	=	butilo
	c-	=	ciclo
	CBZ	=	carbobenzoxi = benciloxycarbonilo
25	DBU	=	diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	DCM	=	diclorometano = cloruro de metileno = CH ₂ Cl ₂
	DCE	=	dicloroetano
	DEAD	=	dietil azodicarboxilato
	DIC	=	diisopropilcarbodiimida
30	DIEA	=	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	=	4-N,N-dimetilaminopiridina

	DMF	=	N.N-dimetilformamida
	DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
	DVB	=	1,4-divinilbenceno
	EEDQ	=	2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
5	Et	=	etilo
	ETOH	=	etanol
	Fmoc	=	9-fluorenilmetoxicarbonil
	GC	=	cromatografía de gas
10	HATU	=	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HMDS	=	hexametildisilazano
	HOAc	=	ácido acético
	HOBt	=	Hidroxibenzotriazol
	Me	=	metilo
15	Mesilo	=	metanosulfonilo
	MTBE	=	metil t-butil éter
	NMO	=	óxido de N-metilmorfolino
	PEG	=	polietilen glicol
	Ph	=	fenilo
20	PhOH	=	fenol
	PfP	=	pentafluorofenol
	PST	=	p-toluensulfonato de piridinio
	PyBroP	=	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
	rt	=	temperatura ambiente
25	sat'd	=	saturado
	s-	=	secundario
	t-	=	terciario
	TBDMS	=	t-butildimetilsililo
	TES	=	trietsililo
30	TFA	=	ácido trifluoroacético
	THF	=	tetrahidrofurano

TMOF =	trimetilortoformato
TMS =	trimetilsililo
Tosilo =	p-toluenosulfonilo
Trt =	trifenilmetilo

5

- Alquilo:** se tiene la intención de que incluya estructuras de hidrocarburo alifático lineal, ramificado o cíclico y combinaciones de éstos, estructuras las cuales pueden ser saturadas o insaturadas. **Alquilo inferior:** se refiere a grupos alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos alquilo inferior incluyen metilo-, etilo-, propilo-, isopropilo-, butilo-, s- y t-butilo- y similares. Los grupos alquilo preferidos son aquellos de 20 átomos de carbono o por debajo. Los grupos alquilo que más se prefieren son aquellos de 13 átomos de carbono o por debajo.
- Cicloalquilo:** es un subgrupo de alquilo que incluye grupos de hidrocarburos alifáticos cíclicos de desde 3 hasta 13 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo-, c-butilo-, c-pentilo-, norbornilo-, adamantilo y similares. **Cicloalquilo-alquilo:** es otro subgrupo de alquilo y se refiere a cicloalquilo unido a la estructura madre a través de un alquilo no cíclico. Ejemplos de cicloalquilo-alquilo incluyen ciclohexilmetilo-, ciclopropilmetilo-, ciclohexilpropilo-, y similares. En esta aplicación, alquilo incluye residuos alcanilo, alquenilo y alquinilo, se tiene la intención de que incluya vinilo-, alilo-, isoprenilo- y similares. Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de átomos de carbono, se tiene la intención de que estén abarcadas la totalidad de isómeros geométricos que tengan ese número de átomos de carbono, de esta manera, por ejemplo, se tiene la intención de que el "butilo" incluya al n-butilo-, sec-butilo, isobutilo- y t-butilo-; "propilo" incluye n-propilo-, isopropilo- y c-propilo-.
- Alquileno-, alquenileno- y alquinileno-:** son otros subgrupos de alquilo, incluyendo los mismos residuos que el alquilo-, pero teniendo dos puntos de unión dentro de su estructura química. Ejemplos de alquileno incluyen etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), dimetilpropileno ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$) y ciclohexilpropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{11})-$). De manera similar, los ejemplos de alquenileno incluyen etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$), propenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), y ciclohexilpropenileno ($-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{C}_6\text{H}_{11})-$). Los ejemplos de alquinileno incluyen etinileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) y propinileno ($-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-$).

25

30

Cicloalquenilo es un subgrupo de alquilo e incluye grupos hidrocarburo cíclicos no saturados de desde 3 hasta 13 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos cicloalquenilo incluyen c-hexenilo, c-pentenilo y similares.

Alcoxi o Alcoxilo: se refiere a un grupo alquilo, que incluye preferiblemente desde 1 hasta 8 átomos de carbono, de una configuración recta, ramificada o cíclica, o una combinación de éstas, unido a la estructura madre a través de un oxígeno (esto es, un grupo alquil-O-). Los ejemplos incluyen metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. **Alcoxi inferior:** se refiere a grupos alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Acilo: se refiere a grupos de desde 1 hasta 8 átomos de carbono de una configuración recta, ramificada o cíclica o una combinación de éstas, unido a la estructura madre a través de una funcionalidad carbonilo. Tales grupos pueden ser saturados o insaturados, y alifáticos o aromáticos. Uno o más átomos de carbono en el residuo acilo pueden ser reemplazados por nitrógeno (por ejemplo, carboxamido), oxígeno o azufre en tanto que el punto de unión a la estructura madre permanezca en el carbonilo. Los ejemplos incluyen acetilo-, benzoilo-, propionilo-, isobutirilo-, oxalilo- t-butoxicarbonilo-, benciloxicarbonilo-, morfolinilcarbonilo- y similares. **Acilo inferior;** se refiere a grupos acilo que contienen de uno a cuatro átomos de carbono.

Amino: se refiere al grupo -NH_2 -. El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR o -NRR en donde cada R se selecciona de manera independiente del grupo: alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, amino carbonilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heterociclilo- opcionalmente sustituido, acilo-, alcoxicarbonilo-, sulfanilo-, sulfinilo- y sulfonilo, por ejemplo, dietilamino, metilsulfonilamino, furanil-oxi-sulfonamino.

Aminocarbonilo-: se refiere al grupo $\text{-NR}^a\text{COR}^b$, $\text{-NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, o $\text{-NR}^a\text{CONR}^b\text{R}^c$, en donde

R^a es un grupo alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, arilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o heteroarilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^b es H o un grupo alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, arilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o heteroarilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^c es hidrógeno o alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$; y

en donde cada grupo R^b opcionalmente sustituido es independientemente sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de: alquilo- C_1-C_4 , arilo-, heteroarilo-, arilo-alquilo- C_1-C_4 -, heteroarilo-alquilo- C_1-C_4 -; haloalquilo- C_1-C_4 , -Oalquilo C_1-C_4 , -Oalquilfenilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 -OH, Ohaloalquilo C_1-C_4 ,
 5 halógeno, -OH, -NH₂, -alquilo C_1-C_4 -NH₂, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C_1-C_4 , -CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo), -
 10 C(O)alquilo C_1-C_4 , -C(O)fenilo C_1-C_4 , -C(O)haloalquilo C_1-C_4 , -OC(O)alquilo C_1-C_4 , -SO₂(alquilo C_1-C_4), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C_1-C_4), -SO₂NH₂, -SO₂NH (alquilo C_1-C_4), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C_1-C_4), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo C_1-C_4).

Antimitótico: se refiere a un fármaco para inhibir o prevenir la mitosis, por
 15 ejemplo, causando el arresto de la metafase. Algunos fármacos antitumorales bloquean la proliferación y se consideran como antimitóticos.

Arilo y heteroarilo: significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros, que contiene 0 o 1-4 heteroátomos, respectivamente, seleccionados de O, N, o S, un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 9 o 10 miembros, bicíclico, que
 20 contiene 0 o 1-4 (o más) heteroátomos, respectivamente, seleccionados de O, N o S, o un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 12 a 14 miembros, tricíclico, que contiene 0 o 1-4 (o más) heteroátomos, respectivamente, seleccionados de O, N o S. Los anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 miembros incluyen, por ejemplo, fenilo-, naftilo-, indanilo-, tetralinilo- y fluorenilo-, y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10
 25 miembros incluyen, por ejemplo, imidazolilo-, piridinilo-, indolilo-, tienilo-, benzopiranonilo-, tiazolilo-, furanilo-, bencimidazolilo-, quinolinilo-, isoquinolinilo-, quinoxalinilo-, pirimidinilo-, pirazinilo-, tetrazolilo- y pirazolilo-.

Aralquilo: se refiere a un residuo en el que una fracción arilo está unida a la estructura madre a través de un residuo alquilo. Los ejemplos incluyen bencilo-, fenetilo-,
 30 fenilvinilo-, fenilalilo- y similares. **Heteroalquilo:** se refiere a un residuo en el que una

fracción heteroarilo está unida a la estructura madre a través de un residuo alquilo. Los ejemplos incluyen furanilmetilo-, piridinilmetilo-, pirimidiniletilo- y similares.

Aralcoxi- se refiere al grupo O-aralquilo. De manera similar, **heteroaralcoxi-** se refiere al grupo O-heteroaralquilo; **ariloxi-** se refiere al grupo O-arilo, **aciloxi-** se refiere al grupo O-acilo; **heteroariloxi-** se refiere al grupo O-heteroarilo; y **heterocicliloxi-** se refiere al grupo O-heterociclilo (es decir, el aralquilo, heteroaralquilo, arilo, acilo, heterociclilo, o heteroarilo está unido a la estructura madre a través de oxígeno).

Carboxialquilo- se refiere al grupo -alquilo-COOH.

Carboxamido se refiere al grupo $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, en donde

R^b es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, arilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, o un grupo heteroarilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, y

R^c es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y

en donde cada grupo R^b opcionalmente sustituido es independientemente no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, arilo-, heteroarilo-, arilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, heteroarilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -Oalquilfenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OH}$, -Ohaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, -OH, $-\text{NH}_2$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilfenilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}(\text{alquilfenilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para heteroarilo), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{C}(\text{O})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{fenilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{SO}_2(\text{fenilo})$, $-\text{SO}_2(\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NHSO}_2(\text{fenilo})$, y $-\text{NHSO}_2(\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$. Se tiene la intención de que el carboxamido incluya al carbamoilo-; alquilo inferior carbamoilo-; bencilcarbamoilo-; fenilcarbamoilo-; metoximetil-carbamoilo-; y similares.

Halógeno o halo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Los que se prefieren son flúor, cloro y bromo. Dihaloarilo-, dihaloalquilo-, trihaloarilo-, etc. se refiere a arilo y alquilo sustituido con la pluralidad designada de halógenos (aquí, 2, 2 y 3,

respectivamente), pero no necesariamente una pluralidad del mismo halógeno; de esta manera, el 4-cloro-3-fluorofenilo se encuentra dentro del alcance del dihaloarilo.

Heterociclilo significa un residuo cicloalquilo o arilo en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono es reemplazado por un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de heterociclos que caen dentro del alcance de la invención incluyen al azetidino-, imidazolinilo-, pirrolidinilo-, pirazolilo-, pirrolilo-, indolilo-, quinolinilo-, isoquinolinilo-, tetrahydroisoquinolinilo-, benzofuranilo-, benzodioxanilo-, benzodioxilo- (comúnmente referido como metilenodioxifenilo-, cuando ocurre como un sustituyente), tetrazolilo-, morfolinilo-, tiazolilo-, piridinilo-, piridazinilo-, piperidinilo-, pirimidinilo-, tienilo-, furanilo-, oxazolilo-, oxazolinilo-, isoxazolilo-, dioxanilo-, tetrahydrofuranilo- y similares. "N-heterociclilo" se refiere a heterociclo que contiene nitrógeno. El término heterociclilo abarca heteroarilo-, el cual es un subgrupo de los heterociclos. Los ejemplos de los residuos N-heterociclos incluyen al azetidino-, 4-morfolinilo-, 4-tiomorfolinilo-, 1-piperidinilo-, 1-pirrolidinilo-, 3-tiazolidinilo-, piperazinilo- y 4-(3,4-dihidrobenzoxazinilo). Los ejemplos de los heterociclos sustituidos incluyen al 4-metil-1-piperazinilo y 4-bencil-1-piperidinilo-.

Un grupo o átomo saliente es cualquier grupo o átomo que, bajo las condiciones de reacción, se separará del material de arranque, promoviendo de esta manera una reacción en un sitio específico. Los ejemplos apropiados de tales grupos, a menos que se especifique otra cosa, están constituidos por los átomos de halógenos, y los grupos mesiloxi, p-nitrobencensulfoniloxi y tosilo.

Opcional u opcionalmente significa que el evento o circunstancia subsecuentemente descrita puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias en donde dicho evento o circunstancias ocurren e instancias en donde no ocurren. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye "alquilo" y "alquilo sustituido" como se definió anteriormente aquí mismo. Se comprenderá por aquellos capacitados en la técnica con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes que tales grupos no tienen la intención de introducir alguna sustitución o patrón de sustitución que sea espacialmente impráctica y/o sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

Alcoxi sustituido se refiere a alcoxi en donde el constituyente alquilo está sustituido (esto es, -O-(alquilo sustituido)). Un grupo alcoxi sustituido que se prefiere es el

"polialcoxi" u -O-(alquileo opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y residuos de éteres de glicol tales como polietilenglicol, y $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{CH}_3$, en donde x es un número entero de aproximadamente 2-20, preferiblemente aproximadamente 2-10, y más preferiblemente aproximadamente 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido que se prefiere es el hidroxialcoxi o $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_y\text{OH}$, en donde "y" es un número entero de aproximadamente 1-10, preferiblemente aproximadamente 1-4.

Alquilo- sustituido, arilo-, y heteroarilo-, se refiere respectivamente a alquilo-, arilo- y heteroarilo- en donde uno o más (hasta aproximadamente 5, preferiblemente hasta aproximadamente 3) átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente seleccionado de manera independiente del grupo: $-\text{R}^a$, $-\text{OR}^b$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_2)\text{O}-$ (como un sustituyente de arilo), $-\text{SR}^b$, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de las guanidina son reemplazados con un grupo alquilo inferior, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, halógeno, ciano, nitro, $-\text{COR}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{OCOR}^b$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{COR}^b$, $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{COR}^b$, $-\text{SOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, y $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$,

en donde R^a es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ - opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, arilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, o heteroarilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -.

R^b es H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ - opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, arilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, o heteroarilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -;

R^c es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

en donde cada grupo R^a y R^b opcionalmente sustituido es independientemente no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, arilo-, heteroarilo-, arilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, heteroarilo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -Oalquilfenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OH}$, -Ohaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, halógeno, -OH, $-\text{NH}_2$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilfenilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}(\text{alquilfenilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, ciano, nitro, oxo(como un sustituyente para heteroarilo), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$ -, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{C}(\text{O})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{fenilo } \text{C}_1\text{-C}_4$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$ -,

OC(O)alquilo C₁-C₄-, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

Sulfanilo se refiere a los grupos: -S-(alquilo opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido), y -S-(heterociclilo opcionalmente sustituido),

Sulfinilo se refiere a los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterociclilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

Sulfonilo se refiere a los grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterociclilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterociciloxi opcionalmente sustituido); y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

Sales farmacéuticamente aceptables se refiere a aquellas sales que mantienen la efectividad biológica del compuesto libre y que no son biológicamente indeseables o inadecuados para uso farmacéutico, formados con un ácido o una base adecuada, e incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, fierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales que se prefieren de manera particular son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales de adición de base también incluyen aquellas derivadas de bases orgánicas no tóxicas y

farmacéuticamente aceptables, incluyendo las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina.

5 **Grupo de protección** tiene el significado convencionalmente asociado con éste en la síntesis orgánica, esto es, un grupo que bloquea de manera selectiva uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional de manera tal que una reacción química puede ser llevada a cabo de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido y de forma tal que el grupo puede ser fácilmente retirado después de que la reacción selectiva se ha
10 completado. Se describe una gran variedad de grupos de protección en, por ejemplo, T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Síntesis*, Tercera Edición, John Wiley & Son, New York (1999), la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Por ejemplo, una forma protegida de hidroxilo es en donde cuando menos uno de los grupos hidroxilo presente en un compuesto es protegido con un grupo de protección de
15 hidroxilo. De manera similar, las aminas y otros grupos reactivos pueden ser protegidos de forma similar.

Solvato se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto de la Fórmula I o una sal de éste. Los solvatos adecuados de los compuestos de la Fórmula I son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo a los hidratos.

20 Muchos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos (por ejemplo, el átomo de carbono al cual se unen R_2 y R_2' en donde R_2 difiere de R_2') y pueden de esta manera dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención tiene la intención de incluir todos los isómeros posibles,
25 incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden ser preparados usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden ser resueltos usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos que aquí se describen contienen enlaces olefinicos dobles u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique lo contrario, se tiene la intención de que
30 los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De manera similar, también

✓

SS

se tiene la intención de que todas las formas tautoméricas y los isómeros rotacionales estén incluidos.

Cuando se desee, los isómeros R- y S- pueden ser resueltos mediante métodos conocidos por aquellos capacitados en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de complejos o sales diastereoisoméricas que puedan ser separadas, por ejemplo, mediante cristalización; a través de la formación de derivados diastereoisoméricos que puedan ser separados, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un agente específico de enantiómero, por ejemplo, reducción u oxidación enzimática, seguida de la separación de los enantiómeros modificados y los no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílica con un ligando quiral de enlace o en la presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que en donde el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, puede que se requiera de una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, un enantiómero específico puede ser sintetizado mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o mediante la conversión de un enantiómero a otro mediante transformación asimétrica.

20 Compuestos de la presente invención

La presente invención está dirigida a una clase de compuestos nuevos que pueden ser descritos como derivados de pirimidinona, que son inhibidores de una o más quinesinas mitóticas. Mediante la inhibición de las quinesinas mitóticas, pero no otras quinesinas (por ejemplo, quinesinas de transporte) se lleva a cabo una inhibición específica de la proliferación celular. Si bien no se pretende ligarse a ninguna teoría, la presente invención se centra sobre el hallazgo de que la perturbación de la función de la quinesina mitótica causa la malformación o disfunción de los husos acromáticos, resultando frecuentemente en el arresto del ciclo celular y la muerte celular. De acuerdo con una modalidad de la invención, los compuestos descritos aquí mismo inhiben la quinesina mitótica KSP, particularmente la KSP humana. En otra modalidad, los compuestos inhiben la quinesina mitótica KSP, así como también modulan una o más de las quinesinas mitóticas humanas

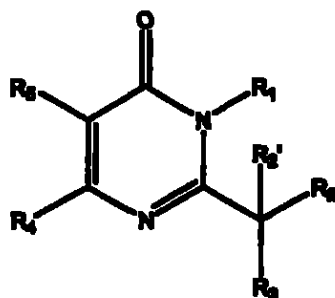
SS

seleccionadas del grupo que consiste en HSET (Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 6,361,993, la cual se incorpora a la presente como referencia); MCAK (Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 6,331,424, la cual se incorpora a la presente como referencia); CENP-E (Véase la Publicación PCT No. WO 99/13061, la cual se incorpora a la presente como referencia); Kif4 (Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 6,440,684, la cual se incorpora a la presente como referencia); MKLP1 (Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 6,448,025, la cual se incorpora a la presente como referencia); Kif15 (Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 6,355,466, la cual se incorpora a la presente como referencia); Kid (Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 6,387,644, la cual se incorpora a la presente como referencia); Mpp1, CMKrp, Kin1-3 (Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 6,461,855, la cual se incorpora a la presente como referencia); Kip3a (Véase la Publicación PCT No. WO 01/96593, la cual se incorpora a la presente como referencia); Kip3d (Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 6,492,151, la cual se incorpora a la presente como referencia); y RabK6.

Los métodos para la inhibición de una quinesina mitótica comprenden el poner en contacto un inhibidor de la invención con una quinesina, particularmente una quinesina humana, más particularmente, KSP humana o fragmentos y variantes de ésta. La inhibición puede ser de la actividad de la hidrólisis del ATP de la quinesina KSP y/o la actividad de formación del huso acromático, de forma tal que los husos acromáticos son desintegrados. Los husos meióticos también pueden ser desintegrados.

La presente invención provee inhibidores de quinesinas mitóticas, en particular KSP y especialmente KSP humana, para el tratamiento de desórdenes asociados con la proliferación celular. Los compuestos, composiciones y métodos que se describen en la presente pueden diferir en su selectividad y son utilizados de manera preferente para tratar enfermedades de proliferación celular, incluyendo, pero no limitándose a, cáncer, hiperplasias, restenosis, hipertrofia cardíaca, desórdenes inmunes, desórdenes por hongos e inflamación.

En consecuencia, la presente invención se refiere a métodos que emplean compuestos representados por la Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

R₁, se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo-
opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente
5 sustituido y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

R₂ y **R_{2'}** se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente
sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo-
opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; o **R₂** y **R_{2'}** tomadas
conjuntamente forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido;

10 **R₃** se selecciona del grupo consistente en imidazolilo opcionalmente sustituido,
imidazolinilo opcionalmente sustituido, -NHR₆; -N(R₆)(COR₇); -N(R₆)(SO₂R_{7a}); y -
N(R₆)(CH₂R_{7b});

R₆ se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo-
opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo-
15 opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido;

R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo-
opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente
sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, R₈O- y R₁₄-NH-;

R_{7a} se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente
20 sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido,
heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y R₁₄-NH-;

R_{7b} se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo-
opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente
sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

R_3 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; y

5 R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

10 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo-, nitro, ciano, dialquilamino, alquilsulfonilo-, alquilsulfonamido, alquilsulfanilo-, carboxialquilo-, carboxamido-, aminocarbonilo-, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo- opcionalmente sustituido; o R_4 y R_5 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo alifático carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

incluyendo estereoisómeros sencillos y mezclas de estereoisómeros;

15 una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I;

un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I;

o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I. En una modalidad particular, el centro estereogénico al cual R_2 y R_2' se unen es de configuración R.

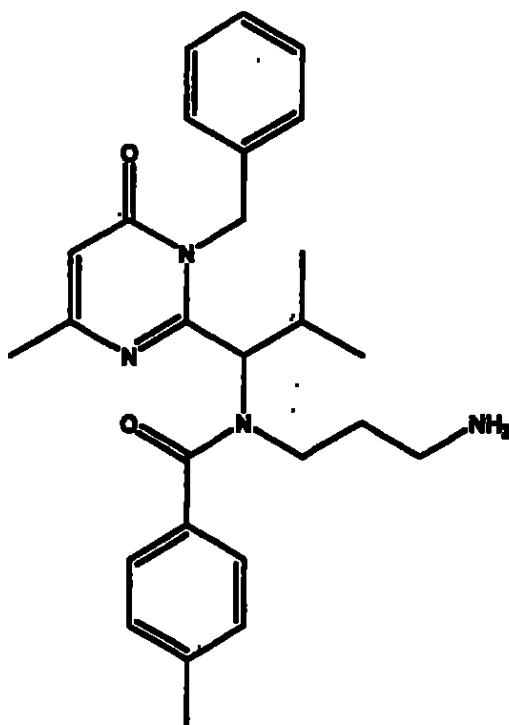
20

Nomenclatura

Los compuestos de Fórmula I pueden ser denominados y numerados en la forma que se describe más adelante (por ejemplo, usando la versión 2.1 de AutoNom o ISIS-DRAW o ChemDraw) que se describe más adelante. Por ejemplo, el compuesto:

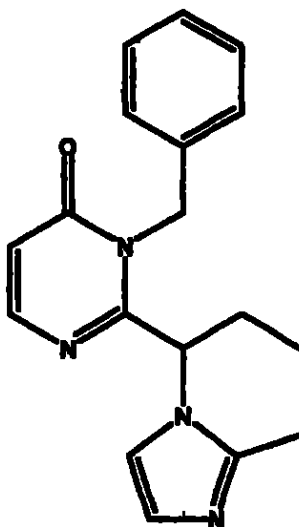
25

20



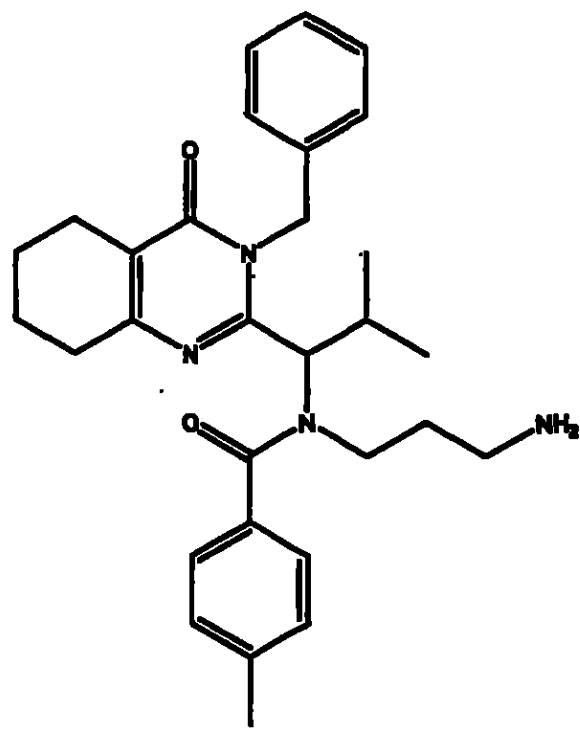
esto es el compuesto de acuerdo con la Fórmula I en donde R_1 es bencilo-, R_2 es propilo (o i-propilo), R_2' es hidrógeno; R_3 es $-N(R_6)(COR_7)$; R_4 es metilo; R_5 es hidrógeno, R_6 es aminopropilo- y R_7 es p-tolilo puede ser llamada como N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-bencil-
5 4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida.

De manera similar, el compuesto:



esto es el compuesto de acuerdo con la Fórmula I en donde R₁ es bencilo, R₂ es etilo-, R₂' es hidrógeno; R₃ es imidazolilo sustituido; y R₄ y R₅ son hidrógeno, puede ser denominado como 3-bencil-2-[1-(metil-imidazol-1-ilo)propil]-3H-pirimidin-4-ona.

El compuesto



5

esto es el compuesto de acuerdo con la Fórmula I en donde R₁ es bencilo-, R₂ es i-propilo- R₂' es hidrógeno; R₃ es -N(R₆)(COR₇); R₄ es aminopropilo-; R₇ es p-tolilo-, y R₄ y R₅, tomadas conjuntamente con los carbonos a los que se unen, forman un anillo carbocíclico de 6 miembros, puede ser llamado como N-(3-amino-propil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida.

10

Parámetros de Reacción Sintéticos

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser preparados mediante los siguientes procedimientos descritos con referencia a los Esquemas de Reacción de más adelante.

15

A menos que se especifique otra cosa, los términos "disolvente," "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significan un disolvente inerte bajo las condiciones de la reacción que está siendo descrita en conjunto con esto mismo [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida

("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietilo, metanol, piridina y similares]. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes.

5 El término "q.s." significa la adición de una cantidad suficiente para lograr una función estándar, por ejemplo, para llevar la solución al volumen deseado (esto es, 100%).

En general, los ésteres de ácidos carboxílicos pueden ser preparados mediante procedimientos de esterificación convencionales, por ejemplo, los ésteres de alquilo pueden ser preparados tratando el ácido carboxílico requerido con el alcohol apropiado, generalmente bajo condiciones ácidas. De manera similar, las amidas pueden ser
10 preparadas utilizando procedimientos de amidación convencionales, por ejemplo, las amidas pueden ser preparadas tratando un ácido carboxílico activado con la amina apropiada. Alternativamente, un éster de alquilo inferior tal como un éster de metilo del ácido puede ser tratado con una amina para proveer la amida requerida, opcionalmente en la presencia de trimetilaluminio siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett.
15 48, 4171-4173, (1977). Los grupos carboxilo pueden ser protegidos como ésteres de alquilo, por ejemplo, ésteres de metilo, ésteres que pueden ser preparados y retirados usando procedimientos convencionales, un método conveniente para convertir el carbometoxi a carboxilo es el de usar hidróxido de litio acuoso.

Las sales y solvatos de los compuestos mencionados aquí mismo pueden, según se
20 requiera, ser producidos por métodos convencionales que se conocen en la técnica. Por ejemplo, si un compuesto de la invención es un ácido, una sal de adición de base, que se desea, puede ser preparada mediante el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo; o similares. Los ejemplos ilustrativos de las sales
25 adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como la glicina y arginina; amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias; tales como la etilendiamina, y aminas cíclicas, tal como la ciclohexilamina, piperidina, morfolino, y piperazina; así como también sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, fierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

30 Si un compuesto es una base, una sal de adición de ácido que se desea puede ser preparada mediante cualquier método adecuado que se conoce en la técnica, incluyendo el

- tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido inorgánico, tal como el ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido de piranosidilo, tal como el ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidróxi, tal como el ácido cítrico o ácido tartárico, ácido de amino, tal como el ácido aspártico o el ácido glutámico, ácido aromático, tal como el ácido benzoico o el ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como el ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, o similares.
- El aislamiento y purificación de los compuestos e intermediarios que aquí se describen puede ser llevada a cabo, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada o cromatografía de capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Pueden tenerse ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados haciendo referencia a los ejemplos que se presentan aquí más adelante. Sin embargo, por supuesto que también pueden emplearse otros procedimientos de separación y aislamiento equivalentes.

Síntesis de los Compuestos de Fórmula I

- Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados mediante los siguientes procedimientos con referencia a los Esquemas de Reacción siguientes.

Breve Descripción de los Esquemas de Reacción

- El Esquema de Reacción 1 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es $-N(R_6)(COR_7)$.

El Esquema de Reacción 2 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 205 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

El Esquema de Reacción 3 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es $-N(R_6)(SO_2R_7)$.

- El Esquema de Reacción 4 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es $-N(R_6)(CH_2R_7)$.

El Esquema de Reacción 5 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es imidazolilo- opcionalmente sustituido.

El Esquema de Reacción 6 ilustra una síntesis alternativa de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es imidazolilo- opcionalmente sustituido.

5 El Esquema de Reacción 7 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es imidazolinilo- opcionalmente sustituido.

El Esquema de Reacción 8 ilustra una síntesis alternativa de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es imidazolinilo- opcionalmente sustituido.

10 El Esquema de Reacción 9 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 907 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

El Esquema de Reacción 10 ilustra una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula 907 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

15 El Esquema de Reacción 11 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 1103 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

El Esquema de Reacción 12 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 1203 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

El Esquema de Reacción 13 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 es $-(CO)NH_2$ o $-CN$.

20 El Esquema de Reacción 14 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 1405 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

El Esquema de Reacción 15 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 1505 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

25 El Esquema de Reacción 16 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 1605 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

El Esquema de Reacción 17 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_5 es bromo o fenilo.

El Esquema de Reacción 18 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_5 es $-CN$ o $-(CH_2)NH(CO)CH_3$.

30 El Esquema de Reacción 19 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es $-N(R_6)(COR_7)$ y R_7 es $-OR_9$.

El Esquema de Reacción 20 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es $-N(R_6)(COR_7)$ y R_7 es $-NHR_{14}$.

El Esquema de Reacción 21 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 2103 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

5 El Esquema de Reacción 22 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 2205 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

El Esquema de Reacción 23 ilustra una síntesis de los compuestos de la Fórmula 2305 los cuales son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de Fórmula I.

10 El Esquema de Reacción 24 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es $-N(R_6)(COR_7)$.

El Esquema de Reacción 25 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es $-N(R_6)(COR_7)$.

El Esquema de Reacción 26 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es imidazolinilo- opcionalmente sustituido.

15 El Esquema de Reacción 27 ilustra una síntesis alternativa de los compuestos de la fórmula I, en donde R_3 es imidazolilo- opcionalmente sustituido.

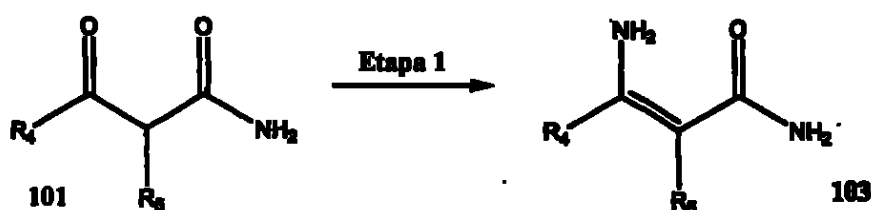
El Esquema de Reacción 28 ilustra una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R_5 es un grupo amino opcionalmente sustituido.

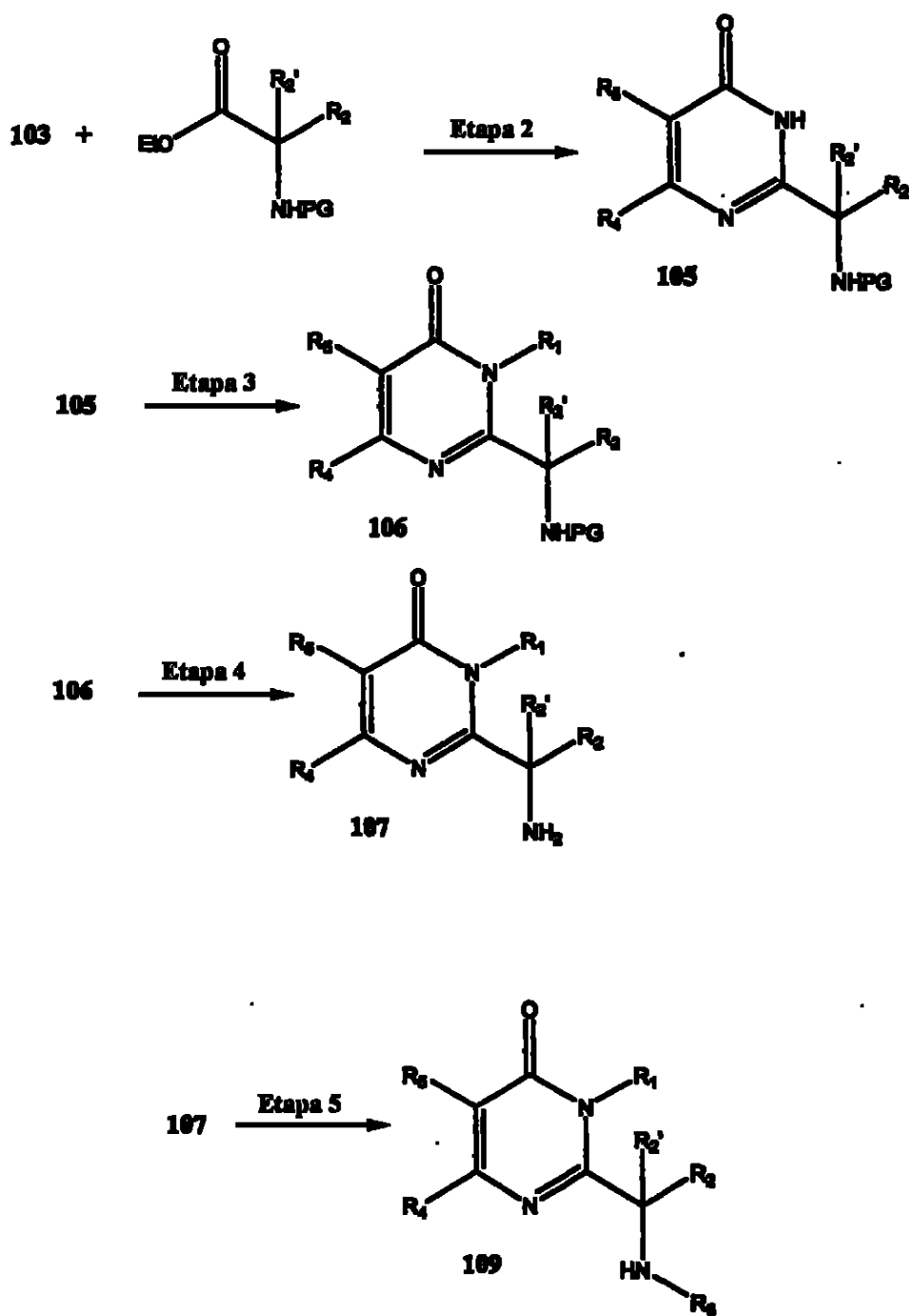
20 Materiales de Arranque

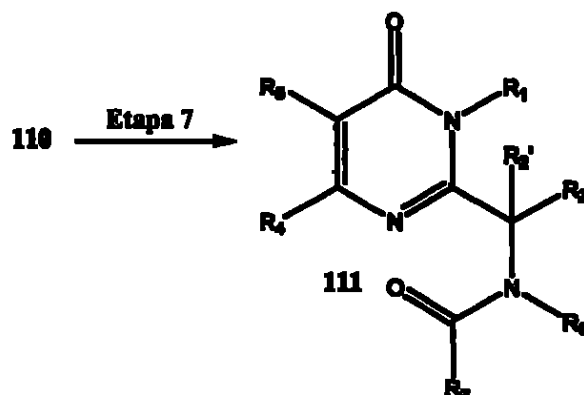
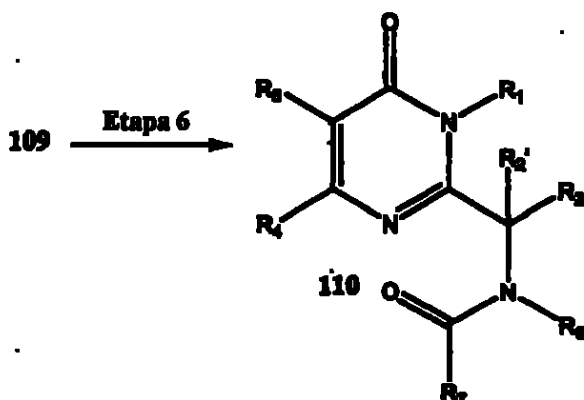
Las -ceto amidas opcionalmente sustituidas de la Fórmula 101 y los otros reactivos están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI o pueden ser fácilmente preparados por aquellos capacitados en la técnica utilizando las metodologías sintéticas que comúnmente se utilizan.

25

Esquema de Reacción 1







Preparación de la Fórmula 103

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 1, una mezcla de una acetoacetamida opcionalmente sustituida (el compuesto de la Fórmula 101) o un éster de acetoacetato en un disolvente orgánico inerte (tal como xileno) se agregó a un frasco equipado con un condensador a reflujo de hielo seco. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se purgó continuamente con amoníaco gaseoso durante aproximadamente 3 horas, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La -aminocrotonamida opcionalmente sustituida (el compuesto de Fórmula 103) se aisló y purificó.

Preparación de la Fórmula 105

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 1, se agregó etóxido de sodio recién preparado a una mezcla de un compuesto de Fórmula 103 y un ligero exceso

(preferiblemente aproximadamente 1.1 equivalentes) de un éster de ácido amino alfa adecuadamente protegido (un compuesto de Fórmula 104, preferiblemente en donde el grupo de protección, PG, es Boc) en etanol. La solución resultante se calentó a reflujo durante varias horas. El producto, una pirimidinona de Fórmula 105, se aisló y purificó.

5

Preparación de la Fórmula 106

Con referencia a la Etapa 3 del Esquema de Reacción 1, a una solución de una pirimidinona de la Fórmula 105 en un disolvente polar y aprótico, tal como dioxano se agregó un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes) de hidruro de litio, en tanto se mantenía a temperatura ambiente. La suspensión resultante es agitada durante aproximadamente 15 minutos, seguido de la adición de un ligero exceso (preferiblemente aproximadamente 1.1 equivalentes) de un compuesto que tenía la estructura R_1-X en donde X es un grupo saliente, preferiblemente un tosilato y R_1 es como se definió anteriormente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 20-24 horas. El producto, una pirimidinona de Fórmula 106, se aisló y purificó.

10

15

Preparación de la Fórmula 107

Con referencia a la Etapa 4 del Esquema de Reacción 1, el grupo de protección de amino de un compuesto de Fórmula 106 es retirado. Por ejemplo, a una solución de una pirimidinona de Fórmula 106 en donde el grupo de protección de amino, PG, es Boc en un disolvente polar y aprótico, tal como diclorometano, se agregó ácido trifluoroacético, en tanto se mantenía la temperatura a aproximadamente 0 °C. La solución resultante es entonces agitada a temperatura ambiente durante una hora y se concentró al vacío. El producto, un compuesto de Fórmula 107, es aislado y utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. Alguien capacitado en la técnica apreciará fácilmente que la remoción de otros grupos de protección puede ser llevada a cabo utilizando condiciones que se conocen en la técnica, Ver, por ejemplo, Greene, *et al.*, *supra*.

20

25

Preparación de la Fórmula 109

Con referencia a la Etapa 5 del Esquema de Reacción 1, a una solución de una pirimidinona de la Fórmula 107 se agregó sucesivamente un ligero exceso (preferiblemente

30

aproximadamente 1.2 equivalentes) de un aldehído que comprendía R_6 (esto es, un compuesto que tenía la fórmula $R_6\text{-CHO}$ en donde $R_6\text{-CHO}$ es equivalente a R_6 y R_6 es como se describió anteriormente o es un precursor protegido para tal sustituyente, por ejemplo, ter-butil éster del ácido (3-oxo-propil)-carbámico) y un agente de reducción tal como el triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla resultante se agitó durante varias horas. El producto, una pirimidinona de Fórmula 109, se aisló y purificó.

Preparación de la Fórmula 110

Con referencia a la Etapa 6 del Esquema de Reacción 1, a una solución de una pirimidinona de la Fórmula 109 y una base de amina tal como diisopropiletilamina en un disolvente polar y aprótico tal como diclorometano se agregó un cloruro de R_7 acilo (tal como $\text{Cl-C(O)-}R_7$ en donde R_7 es como se describió anteriormente). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante varias horas. El producto, una pirimidinona de Fórmula 110, se aisló y purificó.

Preparación de la Fórmula 111

Opcionalmente, cualesquiera grupos de protección de un compuesto de Fórmula 110 son entonces retirados. Por ejemplo, si R_6 comprende una amina protegida en donde el grupo de protección es un grupo Boc, entonces con referencia a la etapa 7 del Esquema de Reacción 1, a una solución de una pirimidinona de la Fórmula 110 en un disolvente polar y aprótico, tal como diclorometano, se agrega ácido trifluoroacético, en tanto se mantiene la reacción a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla de reacción es monitoreada, por ejemplo, mediante TLC. A la terminación, el producto, una pirimidinona de Fórmula 111, se aisló y purificó.

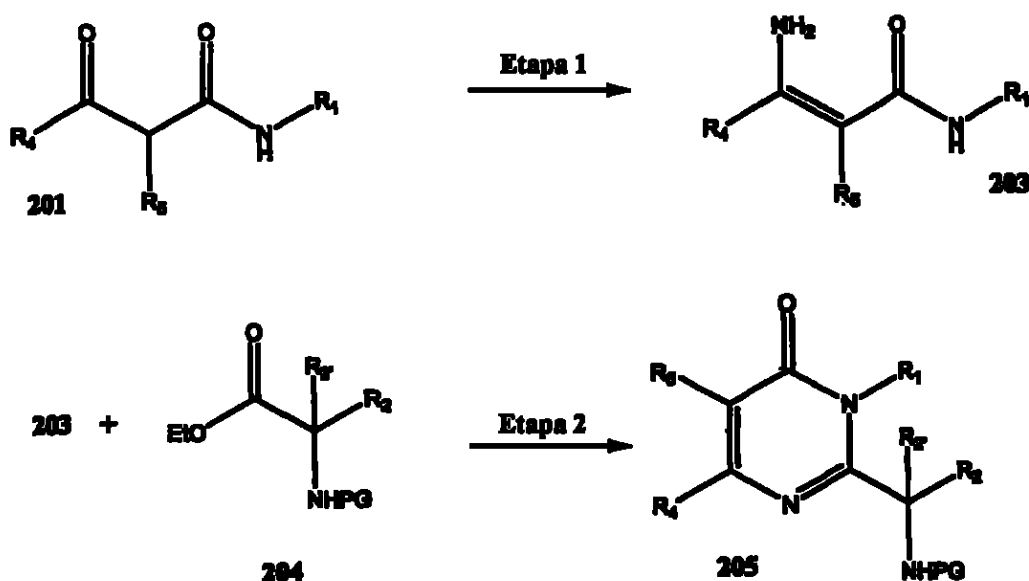
Preparación de Compuestos Ópticamente Activos de la Fórmula 107

En ciertos compuestos de la invención, puede preferirse una configuración estereo particular (tal como el isómero (R)) en el centro estereogénico al cual R_2 se une. El compuesto ópticamente activo puede ser preparado mediante métodos que se conocen en la técnica. Por ejemplo, una amina de Fórmula 107 es disuelta en un disolvente orgánico inerte (tal como IPA) y se calienta a 60 °C. En un recipiente separado, un agente de

resolución (tal como ácido dibenzoil-D-tartárico) se disuelve, preferiblemente en el mismo disolvente caliente, y entonces rápidamente se agrega (con agitación) a la solución de amina caliente. La mezcla de reacción es dejada que cristalice mediante enfriamiento a temperatura ambiente durante 16 horas bajo agitación continua. El isómero deseado, por ejemplo, el isómero (R), se aísla y purifica.

En aras de la brevedad, en el resto de la descripción de la síntesis de los compuestos de la Fórmula I, deberá comprenderse que puede emplearse ya sea un isómero sencillo o una mezcla de isómeros para dar el producto correspondiente.

10 Esquema de Reacción 2



Preparación de la Fórmula 203

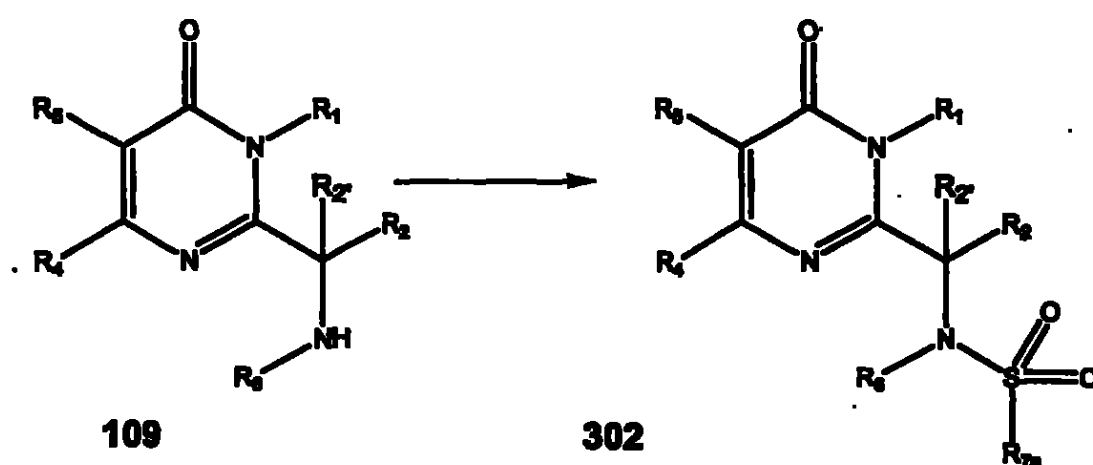
Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 2, una mezcla de una β -cetoamida opcionalmente sustituida de Fórmula 201 en un disolvente orgánico inerte (tal como xilenos) se agregó a un frasco equipado con un condensador a reflujo de hielo seco. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se purgó continuamente con amoníaco gaseoso durante aproximadamente 5 horas, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto, un

compuesto de Fórmula 203 opcionalmente sustituido, se aisló y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de la Fórmula 205

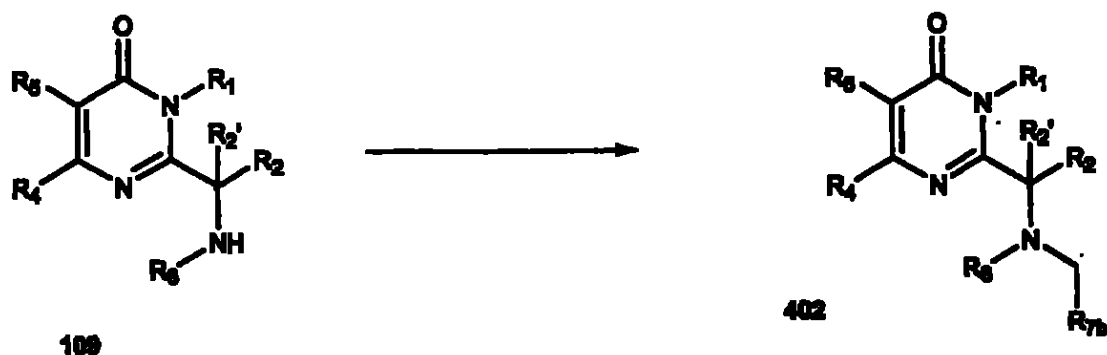
- 5 Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 2, se agregó etóxido de sodio recién preparado a una mezcla de un compuesto de Fórmula 203 y un ligero exceso (preferiblemente aproximadamente 1.1 equivalentes) de un éster de ácido amino alfa adecuadamente protegido (un compuesto de Fórmula 204, y más preferiblemente un compuesto de Fórmula 204 en donde el PG, es Boc) en etanol. La solución resultante se
10 calentó a reflujo durante varias horas. El producto, una pirimidinona de Fórmula 205, se aisló y purificó.

Esquema de Reacción 3

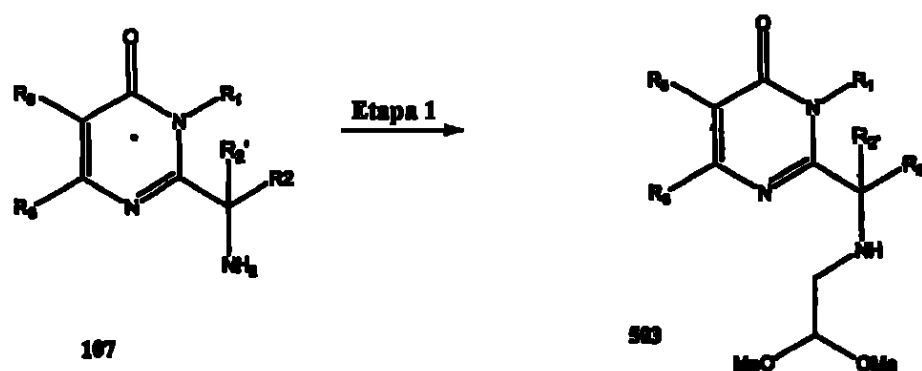


15

- Con referencia al Esquema de Reacción 3, a una solución de una pirimidinona de la Fórmula 109 en una base de amina tal como diisopropiletilamina en un disolvente polar y aprótico, tal como diclorometano se agregó un compuesto que tenía la fórmula Cl-S(O)₂-
20 R_{7a} u O-(S(O)₂-R_{7a})₂ en donde R_{7a} es como se describió anteriormente. La solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante varias horas. El producto, una pirimidinona de Fórmula 302 es aislada y purificada.

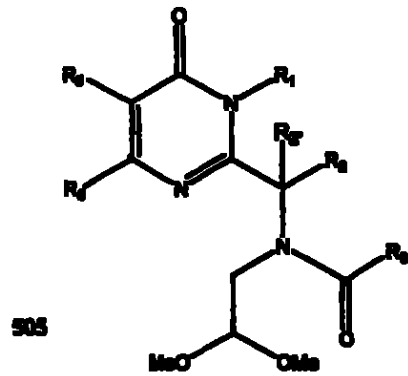
Esquema de Reacción 4

- 5 Con referencia al Esquema de Reacción 4, a una solución de una pirimidinona de la Fórmula 109 en una base de amina tal como diisopropiletilamina en un disolvente polar y aprótico, tal como diclorometano se agregó un compuesto que tenía la fórmula $X-CH_2-R_7$ en donde R_7 es como se describió anteriormente y X es un grupo saliente (preferiblemente un haluro). La solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente o con calor durante varias horas. El producto, una pirimidinona de Fórmula 402 es aislada y purificada.
- 10

Esquema de Reacción 5

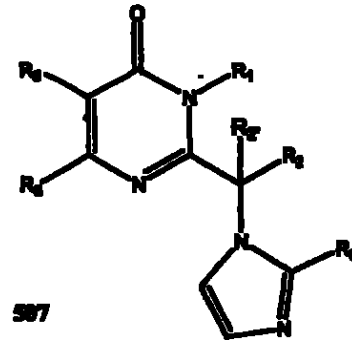
503

Etapa 2



505

Etapa 3



Preparación de la Fórmula 503

- 5 Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 5, a un compuesto de la Fórmula 107 opcionalmente sustituido, disuelto en un disolvente polar y aprótico (tal como DMF) en la presencia de una base (tal como carbonato de potasio) se agregó un equivalente de un aldehído adecuadamente protegido y opcionalmente sustituido en donde dicho aldehído además comprende un grupo saliente, preferiblemente un haluro. La solución es
- 10 calentada a reflujo, se monitorea la terminación de la reacción (por ejemplo, mediante TLC). La mezcla de reacción es enfriada y la correspondiente, pirimidinona de Fórmula 503 opcionalmente sustituida, es aislada y purificada.

Preparación de la Fórmula 505

- 15 Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 5, a un compuesto de la Fórmula 503 opcionalmente sustituido en un disolvente inerte (tal como diclorometano) en

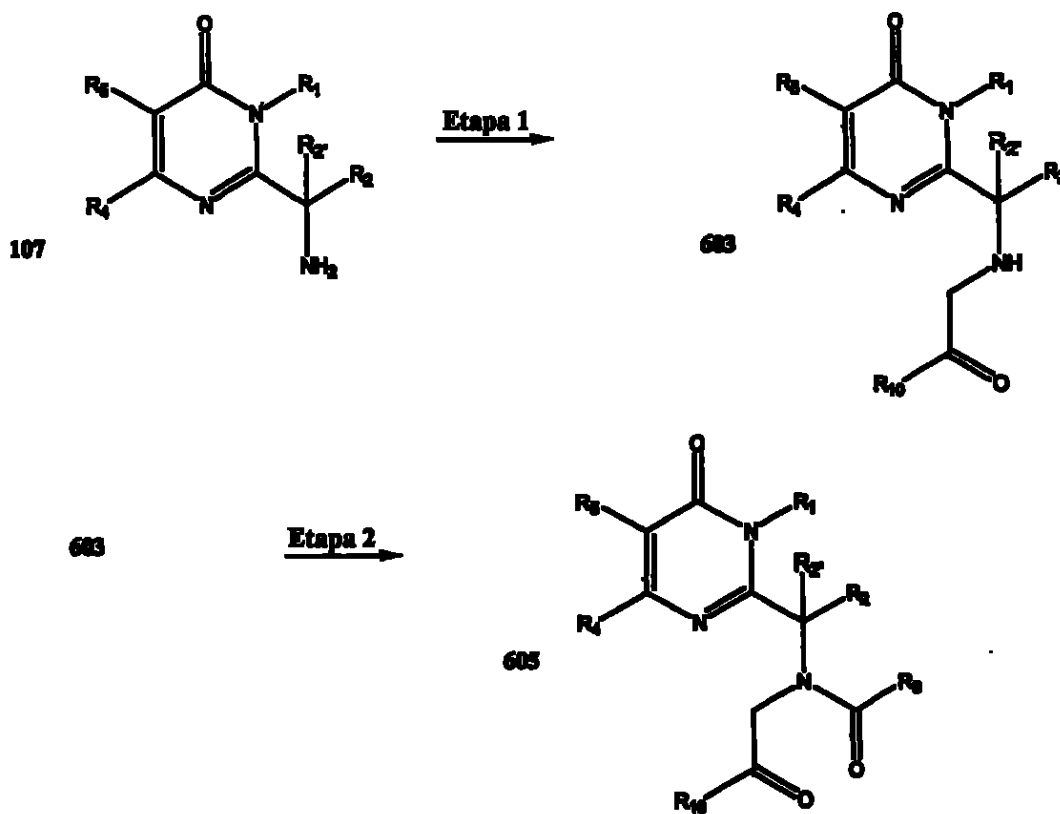
la presencia de aproximadamente 1.5 equivalentes molares de una base de amina (tal como trietilamina) se agregaron aproximadamente 1.5 equivalentes molares de un cloruro ácido de R_9 , tal como $\text{Cl-C(O)-}R_9$, en donde R_9 es como se describió aquí mismo. La reacción tiene lugar, con agitación, a temperatura ambiente durante un periodo de 4 a 24 horas. La terminación es monitoreada, por ejemplo, mediante TLC. El correspondiente compuesto de la Fórmula 505 es aislado y purificado.

Preparación de la Fórmula 507

Con referencia a la Etapa 3 del Esquema de Reacción 5, a una solución de un compuesto de la Fórmula 505 y un exceso de acetato de amonio en ácido acético se calentó a reflujo durante 1-4 horas. La terminación es monitoreada, por ejemplo, mediante TLC. El correspondiente compuesto de la Fórmula 507 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 6

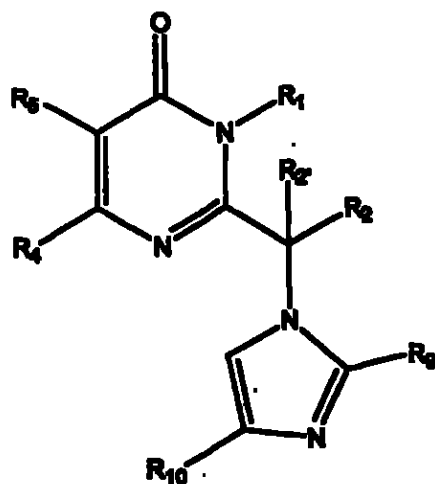
15



605

Etapa 3

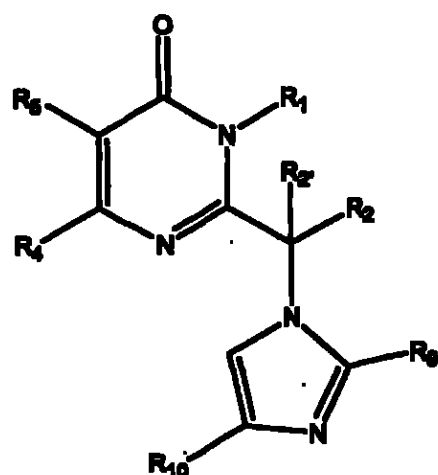
607



607

Etapa 4

609



Preparación de la Fórmula 603

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 6, a una suspensión de un compuesto de la Fórmula 107, un reactivo alfa-halocetona de la Fórmula $R_{10}(CO)CH_2X$ en donde X es un haluro, y aproximadamente un equivalente de una base, tal como carbonato de potasio en un disolvente polar y aprótico tal como el DMF, es agitada a temperatura ambiente. La reacción es diluida con agua y el sólido resultante, un compuesto de Fórmula 603, es utilizado en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

10

Preparación de la Fórmula 605

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 6, una solución de un compuesto de la Fórmula 603, aproximadamente un equivalente de una base, tal como

triethylamina y aproximadamente un equivalente de un cloruro ácido (tal como un compuesto de la Fórmula $R_9\text{-COCl}$) en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, es agitada a temperatura ambiente durante varias horas. La terminación es monitoreada, por ejemplo, mediante TLC. El correspondiente compuesto de Fórmula 605 es aislado y purificado.

5

Preparación de la Fórmula 607

Con referencia a la Etapa 3 del Esquema de Reacción 6, una solución de un compuesto de la Fórmula 605 y un exceso de acetato de amonio en ácido acético se calentó a reflujo usando una trampa y condensador de Dean-Stark. La terminación es monitoreada, por ejemplo, mediante TLC. El correspondiente compuesto de Fórmula 607 es aislado y purificado.

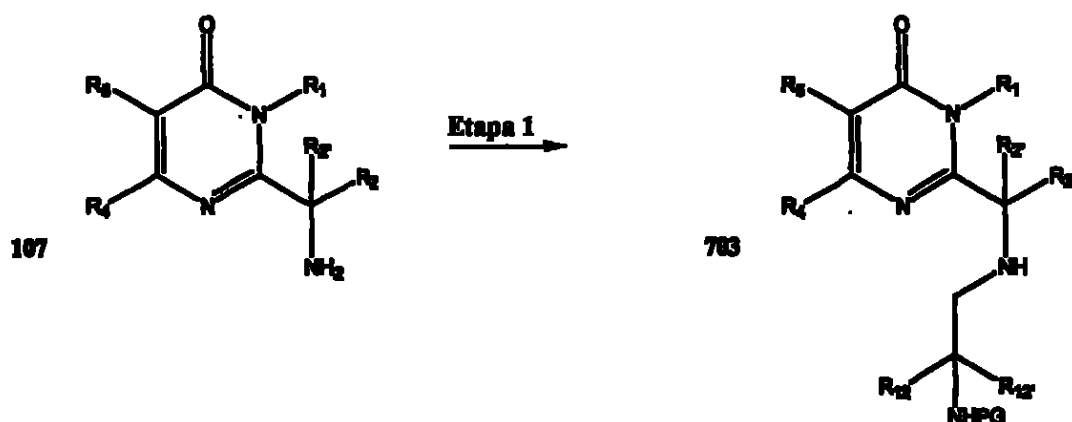
10

Preparación de la Fórmula 609

Con referencia a la Etapa 4 del Esquema de Reacción 6, si el compuesto 607 es protegido como una ftalimida, una solución de un compuesto de la Fórmula 607 y un exceso de hidrazina anhidra en un disolvente polar y prótico tal como el etanol, es calentada a reflujo. La reacción es enfriada a aproximadamente 5 °C y cualquier precipitado es filtrado y eliminado. El filtrado es concentrado al vacío y purificado para producir un compuesto de la Fórmula 609.

20

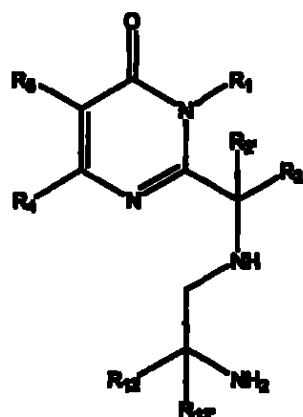
Esquema de Reacción 7



703

Etapa 2 →

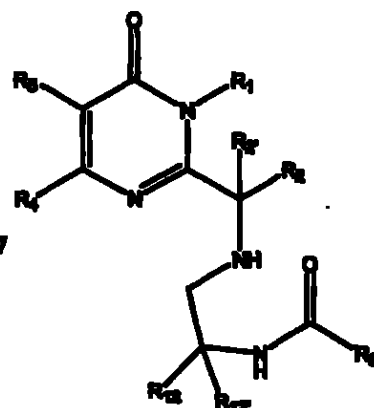
705



705

Etapa 3 →

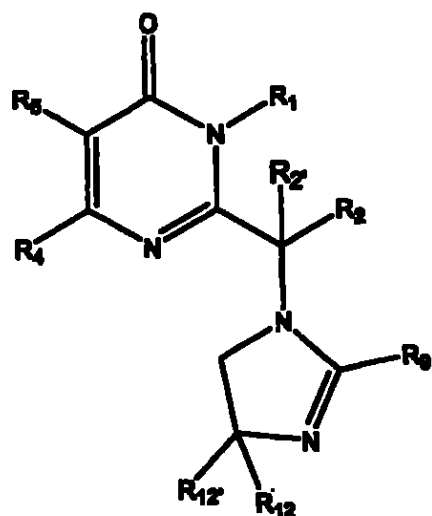
707



707

Etapa 4 →

709



Preparación de la Fórmula 703

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 7, la afinación reductiva de
5 aminas de la Fórmula 107 (preparadas como se describe en el documento WO 01/30768)
con un éster de ácido carbámico que contiene aldehído, opcionalmente sustituido (Seki *et*

al., *Chem Pharm. Bull.* 1996, 44, 2061) proporciona intermediarios de uretano. La remoción del grupo de protección de Boc aporta una amina de la Fórmula 705.

Más específicamente, a una solución de un compuesto de la Fórmula 107 y un equivalente de un aldehído adecuadamente protegido (Seki *et al.*, *Chem Pharm. Bull.* 1996, 44, 2061) en diclorometano se agrega un ligero exceso de un agente de reducción, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla turbia resultante es mantenida a temperatura ambiente. La terminación es monitoreada, por ejemplo, mediante TLC. El correspondiente compuesto de Fórmula 703 es aislado y utilizado en la etapa subsecuente sin purificación adicional.

10

Preparación de la Fórmula 705

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 4, a una solución de un compuesto de la Fórmula 703 en un disolvente polar y aprótico tal como diclorometano se agrega un ácido fuerte tal como el ácido trifluoroacético. La solución resultante es mantenida a temperatura ambiente durante toda la noche y concentrada bajo presión reducida. El residuo es aislado para dar un compuesto de Fórmula 705, el cual es utilizado en la etapa subsecuente sin purificación.

15

Preparación de la Fórmula 707

Con referencia a la Etapa 3 del Esquema de Reacción 4, a una solución de un compuesto de la Fórmula 705 en un disolvente polar y aprótico tal como diclorometano se agrega un exceso preferiblemente de aproximadamente dos equivalentes de una base de amina tal como trietilamina, seguida de aproximadamente un equivalente o un ligero exceso de un cloruro de ácido. La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La terminación es monitoreada, por ejemplo, mediante TLC. El correspondiente compuesto de Fórmula 707 es aislado y purificado.

20

25

Preparación de la Fórmula 709

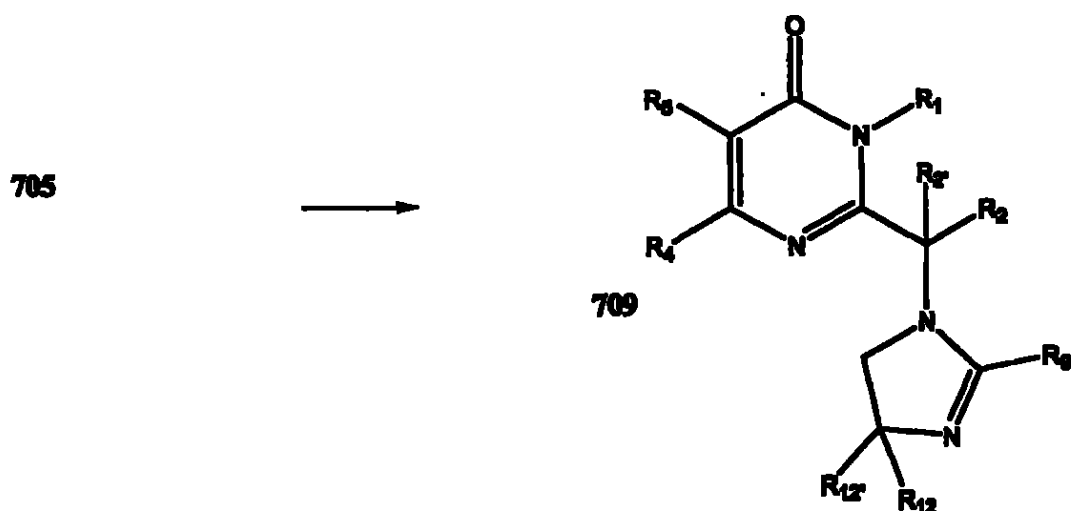
Con referencia a la Etapa 4 del Esquema de Reacción 7, una solución de un compuesto de la Fórmula 707 en un exceso de oxiclururo de fósforo es calentada a reflujo. Después de 8 horas, la mezcla de reacción es dejada enfriar a temperatura ambiente y se

30

concentra bajo presión reducida. El correspondiente compuesto de Fórmula 709 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 8

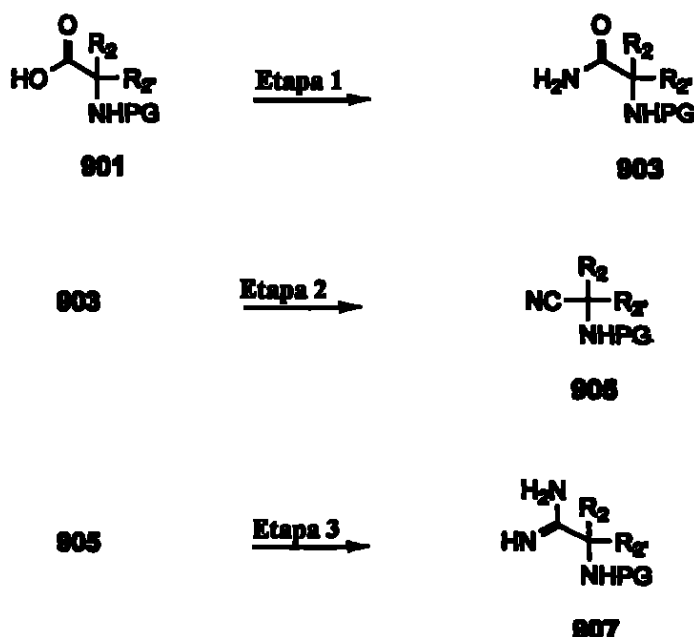
5



Preparación de la Fórmula 709

10 Como una alternativa de las Etapas 3 y 4 del Esquema de Reacción 7, la acilación de aminas primarias de Fórmula 705, seguida de la ciclización mediada con ácido acético, puede proseguir sin aislamiento de las amidas intermedias para proporcionar un compuesto objetivo de la Fórmula 709. En el Esquema de Reacción 8 se muestra esta vía.

15 Más específicamente, a una solución de un compuesto de la Fórmula 705 en un disolvente polar y aprótico tal como tal como diclorometano se agrega un exceso, preferiblemente aproximadamente dos equivalentes, de una base de amina tal como trietilamina, seguida de aproximadamente un equivalente de cloruro ácido. La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El sólido resultante es tratado con ácido acético glacial, posteriormente la suspensión resultante es calentada a reflujo durante aproximadamente 48
20 horas. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y entonces evaporada bajo presión reducida. El correspondiente compuesto de Fórmula 709 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 9**5 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 903**

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 9, a una solución a 0 °C de un compuesto de la Fórmula 901 y un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.4 equivalentes) de N-metil morfolino en un disolvente no polar, aprótico y anhidro tal como tetrahydrofurano se agrega un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.3 equivalentes) de cloroformato de iso-butilo. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente y purgada de manera continua con amonía gaseosa durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción resultante es entonces agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto, un compuesto de la Fórmula 903, es aislado y utilizado sin purificación adicional.

15

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 905

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 9, a una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 903 en un disolvente no polar y aprótico tal como dioxano se agregó un exceso (preferiblemente aproximadamente 2.5 equivalentes) de piridina y un exceso (preferiblemente aproximadamente 2 equivalentes) de

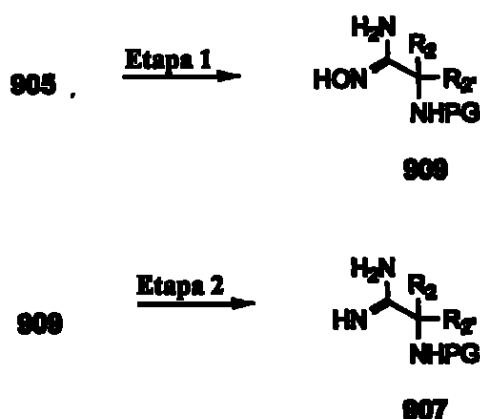
20

anhídrido trifluoroacético, sucesivamente. La solución resultante es agitada por aproximadamente 4 horas hasta que ya no está presente ningún material de arranque. El producto, un compuesto de la Fórmula 905, es aislado y purificado.

5 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 907

Con referencia a la Etapa 3 del Esquema de Reacción 9, a una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 905 y N-acetilcisteína en un disolvente polar y prótico tal como el etilen glicol se agregó acetato de amonio sólido. La solución resultante es calentada a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 48 horas. La mayoría del etilen glicol es destilado al vacío. El producto, un compuesto de la Fórmula 907, es aislado y utilizado sin purificación adicional.

Esquema de Reacción 10



15

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 909

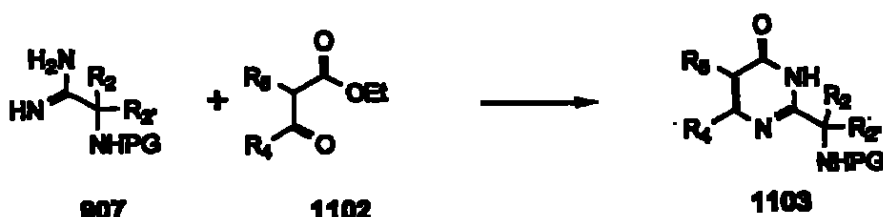
Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 10, una solución de metóxido de sodio en metanol (preferiblemente aproximadamente 2 equivalentes de solución 0.5 M) es entonces agregada a un compuesto de la Fórmula 905. A la mezcla de reacción resultante se agrega un exceso (preferiblemente aproximadamente 2 equivalentes) de hidrocloreuro de hidroxilamina. La mezcla de reacción es posteriormente calentada a aproximadamente 50 °C durante toda la noche. El producto, un compuesto de la Fórmula 909, es aislado y utilizado sin ninguna purificación adicional.

20

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 907

A una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 909 en ácido acético se agregó un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.5 equivalentes) de anhídrido acético y Pd/C. La mezcla de reacción es agitada bajo una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 24 horas y posteriormente se filtró a través de Celite. El producto, un compuesto de la Fórmula 907, es aislado y utilizado sin ninguna purificación adicional.

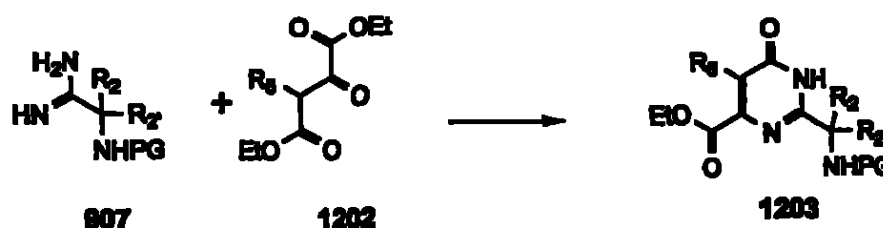
Esquema de Reacción 11



Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1103

Con referencia al Esquema de Reacción 11, a una solución de un compuesto de la Fórmula 1102 y un compuesto de la Fórmula 907 se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (preferiblemente aproximadamente 2.4 equivalentes de una solución 0.5 M). La solución resultante fue calentada a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 30 minutos. El producto, un compuesto de la Fórmula 1103, es aislado y purificado.

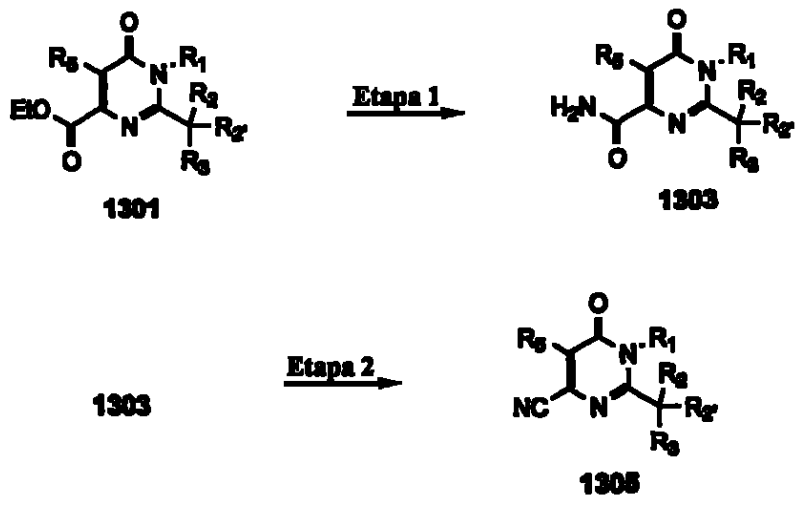
Esquema de Reacción 12



Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1203

Con referencia al Esquema de Reacción 12, a una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 907 y aprox. un equivalente de diisopropilamina en etanol anhidro se agregó aproximadamente un equivalente de un compuesto de la Fórmula 1202. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 70 °C por aproximadamente 16 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1203, es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 13



10

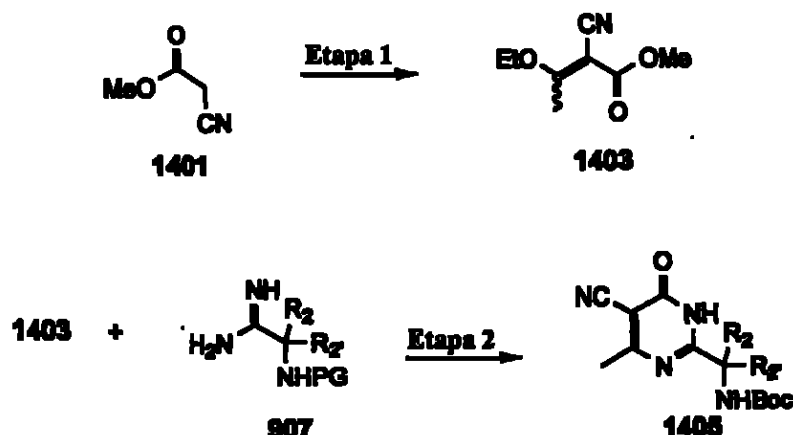
Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1303

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 13, a una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 1301 en un disolvente polar y prótico tal como el etanol se agregó amonia acuosa concentrada. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1303, es aislado y purificado.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1305

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 13, a una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 1303 en piridina se agregó un exceso de cloruro de tionilo. El producto, un compuesto de Fórmula 1305, es aislado y purificado.

20

Esquema de Reacción 14**5 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1403**

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 14, una solución de cianoacetato de metilo de Fórmula 1401 y un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.1 equivalentes) de trietilortoacetato en anhídrido acético es calentada a reflujo durante aproximadamente 3 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1403, es aislado y
 10 utilizado sin ninguna purificación adicional.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1405

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 14, a una solución de un compuesto de Fórmula 1403 y un exceso (preferiblemente aproximadamente 3
 15 equivalentes) de un compuesto de la Fórmula 907 en un disolvente polar y prótico tal como el metanol se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (preferiblemente, como una solución 0.5 M). La solución resultante es agitada a aproximadamente 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos. El producto, un compuesto de la Fórmula 1405, es aislado y purificado.

20

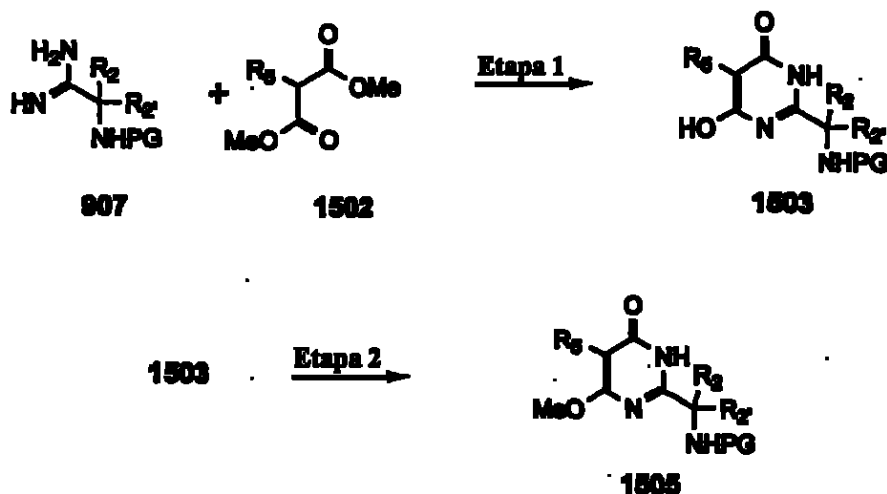
Preparación Alternativa de los Compuestos de la Fórmula 1405

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 14, alternativamente, a una solución agitada de un compuesto de Fórmula 907 en un disolvente polar y prótico tal como

el metanol se agregó aproximadamente un equivalente de un compuesto de la Fórmula 1403. La reacción se sometió a reflujo durante aproximadamente 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de la Fórmula 1405, es aislado y purificado.

5

Esquema de Reacción 15



10 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1503

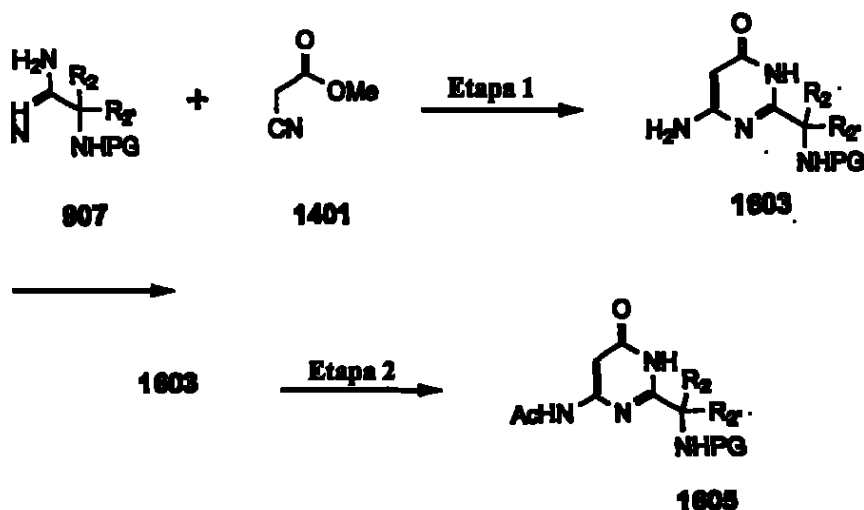
Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 15, a una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 1502, tal como un malonato de dialquilo opcionalmente sustituido y un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.5 equivalentes) de un compuesto de la Fórmula 907 en metanol se agregó una solución de un exceso de metóxido de sodio en metanol (preferiblemente como una solución 0.5 M en metanol). La solución resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1303, es aislado y utilizado sin ninguna purificación adicional.

20 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1505

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 15, a una solución de un compuesto de la Fórmula 1503 en un disolvente no polar y aprótico tal como DMF se

agregó bicarbonato de sodio y sulfato de dimetilo. La solución resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1505, es aislado y purificado.

5 Esquema de Reacción 16



Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1603

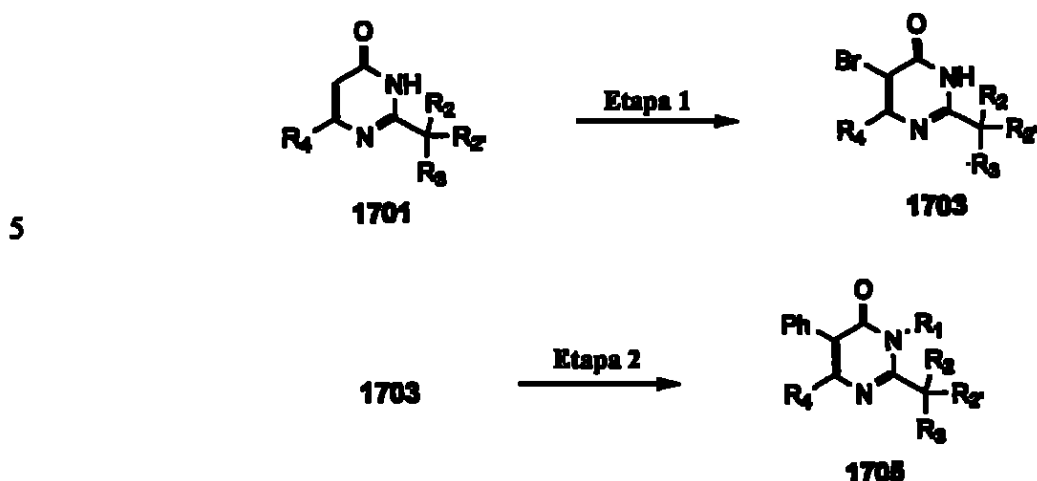
Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 16, a una solución a temperatura ambiente de cianoacetato de metilo (esto es, un compuesto de la Fórmula 1401) y un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.5 equivalentes) de un compuesto de la Fórmula 907 en metanol se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (preferiblemente aproximadamente 1.8 equivalentes de una solución 0.5 M en metanol). La solución resultante se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1603, es aislado y utilizado sin ninguna purificación adicional.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1605

A una solución a 0 °C de un compuesto de la Fórmula 1603 en un disolvente no polar y aprótico, tal como tetrahidrofurano se agregan sucesivamente diisopropiletilamina y un exceso (preferiblemente aproximadamente 2 equivalentes) de un cloruro ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo). La solución resultante es agitada a aproximadamente 0 °C

durante aproximadamente 6 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1605, es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 17



Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1703

10 Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 17, a una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 1701 en tetracloruro de carbono se agregó aproximadamente un equivalente de N-bromosuccinimida. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 85 °C durante aproximadamente 1 hora. El producto, un compuesto de la Fórmula 1703, es aislado y purificado.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1705

15 Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 17, un compuesto de la Fórmula 1703, aproximadamente 0.2 equivalentes de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, aproximadamente 0.1 equivalente de acetato de paladio, un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.5 equivalentes) de ácido fenilborónico, y un exceso (preferiblemente

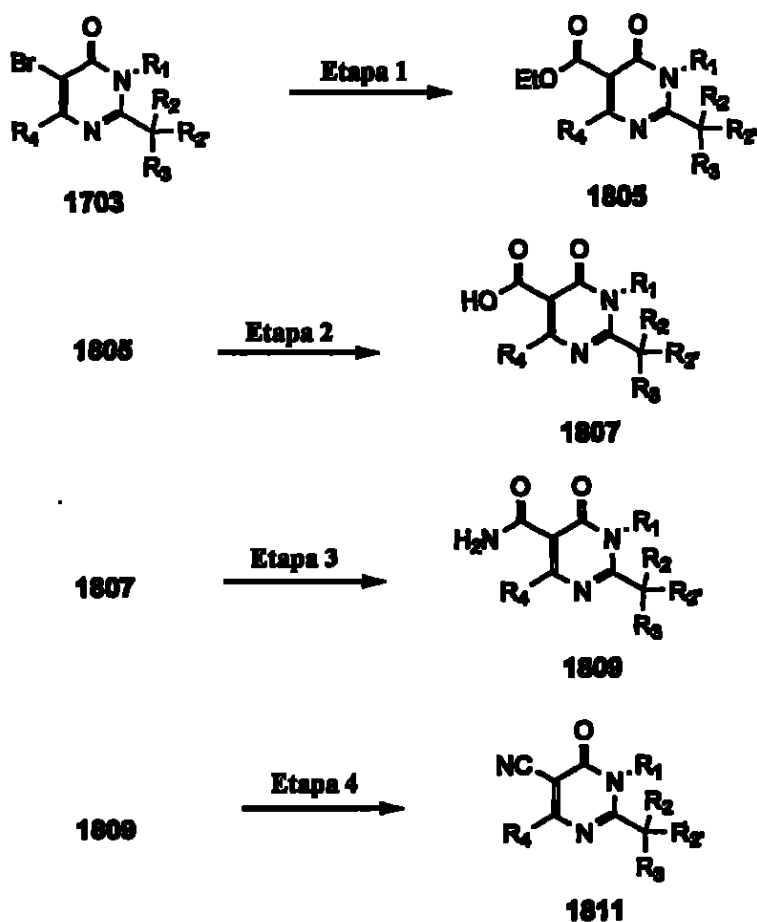
20 aproximadamente 3 equivalentes) de fluoruro de potasio se colocaron en un tubo resellable de Schlenk. El tubo se evacuó y se relleno con nitrógeno varias veces. Entonces se agregó tolueno mediante una jeringa, y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 80 °C

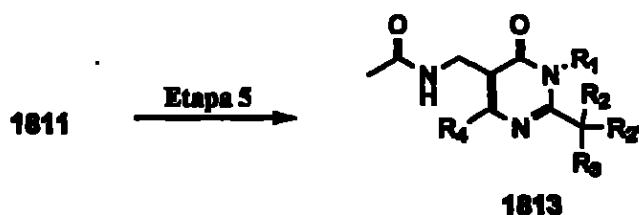
durante aproximadamente 72 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1705, fue aislado y purificado.

Preparación Alternativa de los Compuestos de la Fórmula 1705

- 5 Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 17, un frasco de reacción de microondas de Smith de 10 mL se cargó con un compuesto de la Fórmula 1703, aproximadamente un equivalente de ácido 3-cloroborónico, Na_2CO_3 , y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ seguido de $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (1:1). La mezcla se purgó con gas argón, se selló y sometió al reactor de microondas durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 150 °C. El
- 10 producto, un compuesto de la Fórmula 1705, fue aislado y purificado.

Esquema de Reacción 18





Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1805

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 18, a una solución de un
5 compuesto de la Fórmula 1703 en etanol anhidro en un tubo de vidrio de pared gruesa se
agregaron aproximadamente 0.25 equivalentes de 1,3-bi(difenilfosfino)propano, un exceso
de trietilamina y aproximadamente 0.2 equivalentes de acetato de paladio. El tubo fue
evacuado y relleno con monóxido de carbono tres veces y posteriormente se presurizo
con monóxido de carbono (a aproximadamente 30 psi). La mezcla se calentó a
10 aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 48 horas. El producto, un compuesto de
la Fórmula 1805, fue aislado y purificado.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1807

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 18, a una solución a
15 temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 1805 en tetrahidrofurano y metanol
se agregó hidróxido de potasio acuoso. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente
70 °C durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1807,
fue aislado y se utilizó sin ninguna purificación adicional.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1809

Con referencia a la Etapa 3 del Esquema de Reacción 18, a una solución a
temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 1807 en tetrahidrofurano anhidro se
agregó sucesivamente un exceso (preferiblemente aproximadamente 3 equivalentes) de
diisopropilamina y un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes) de
25 cloroformato de isobutilo. La mezcla resultante se agitó por aproximadamente 3 horas a
temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió entonces a
aproximadamente 0 °C y se purgó con amonía gaseosa por aproximadamente 45 minutos.

La mezcla se dejó posteriormente que se calentara a temperatura ambiente por unos 45 min. adicionales. El producto, un compuesto de la Fórmula 1809, fue aislado y purificado.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1811

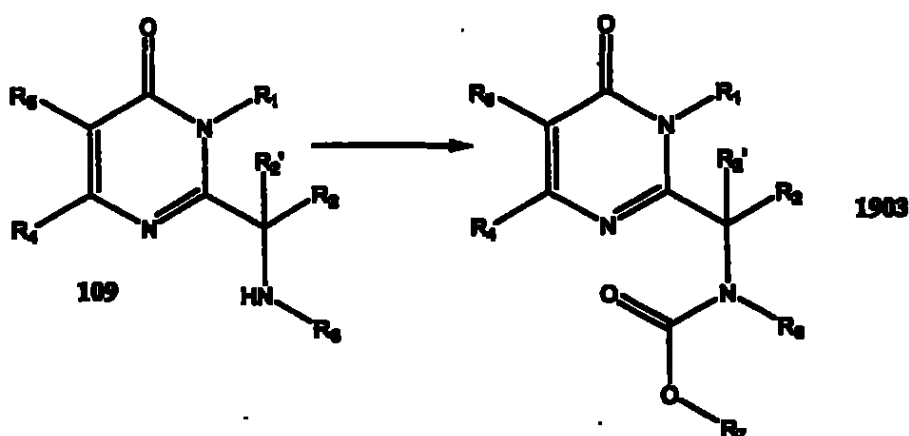
5 Con referencia a la Etapa 4 del Esquema de Reacción 18, a una solución a temperatura ambiente de un compuesto de la Fórmula 1809 en piridina se agregó cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 1811, fue aislado y purificado.

10 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1813

Con referencia a la Etapa 5 del Esquema de Reacción 18, a una solución agitada de un compuesto de la Fórmula 1811 en ácido acético se le agregó cuidadosamente Pd/C al 10%. La reacción fue hidrogenada bajo un globo de hidrógeno por aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente y la amina cruda se aisló. A la amina cruda en un disolvente
15 no polar y aprótico, tal como CH_2Cl_2 se le agregó con agitación una base tal como trietilamina y anhídrido acético. Después de agitación a RT durante aproximadamente 2 horas, el producto, un compuesto de la Fórmula 1813, fue aislado y purificado.

Esquema de Reacción 19

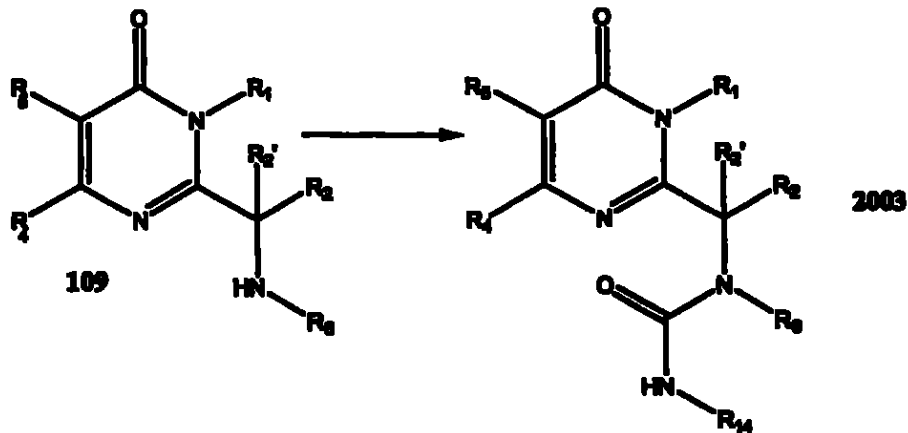
20



Preparación de los Compuestos de la Fórmula 1903

Con referencia al Esquema de Reacción 19, un compuesto de la Fórmula 109 es hecho reaccionar con un ligero exceso de un compuesto de fórmula $R_7O(CO)Cl$ en la presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente no polar y aprótico, tal como diclorometano. El producto, un compuesto de la Fórmula 1903, fue aislado y purificado.

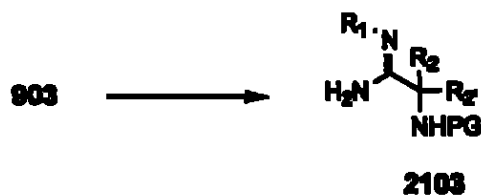
Esquema de Reacción 20



Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2003

Con referencia al Esquema de Reacción 20, un compuesto de la Fórmula 109 es hecho reaccionar con un ligero exceso de un isocianato $R_{14}-N=C=O$ en la presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente no polar y aprótico, tal como diclorometano. El producto, un compuesto de la Fórmula 2003, fue aislado y purificado.

Esquema de Reacción 21

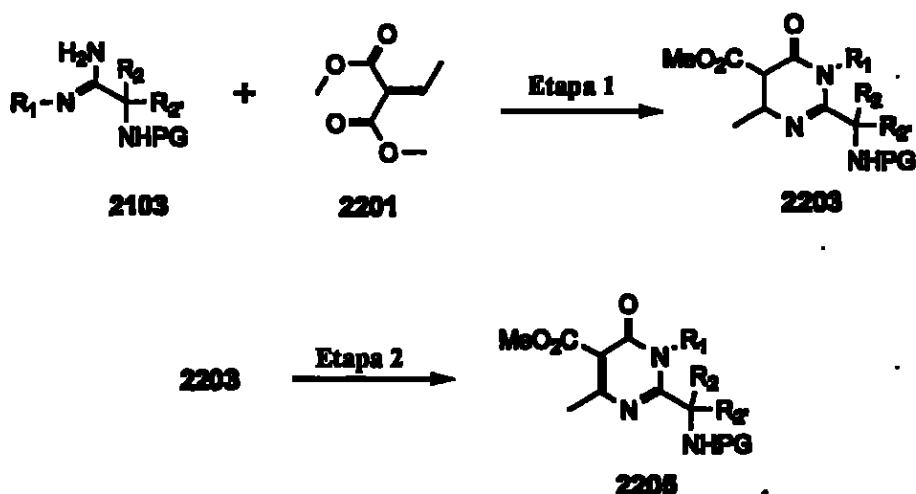


Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2103

Con referencia al Esquema de Reacción 21, a una solución agitada de un compuesto de la Fórmula 903 en un disolvente no polar y aprótico tal como CH_2Cl_2 se le agregó un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.05 equivalentes) de hexafluorofosfato de trietiloxonio. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 48 horas a RT, se
 5 vertió a un embudo de separación, se lavó, secó, filtró y concentró al vacío. Al aceite remanente se le agregó un compuesto de fórmula R_1NH_2 y un disolvente polar y prótico, tal como etanol. La reacción se agitó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 24 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 2103, fue aislado y utilizado sin ninguna purificación.

10

Esquema de Reacción 22



15

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2203

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 22, a una solución de un compuesto de la Fórmula 2103 en un disolvente polar y prótico tal como metanol se le agregó aproximadamente un equivalente de un compuesto de Fórmula 2201 (esto es, etilidenomalonato de dimetilo). La reacción se calentó lentamente a aproximadamente 110
 20 °C permitiendo que el disolvente se destilara. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 horas a aproximadamente 110 °C y entonces se dejó enfriar a

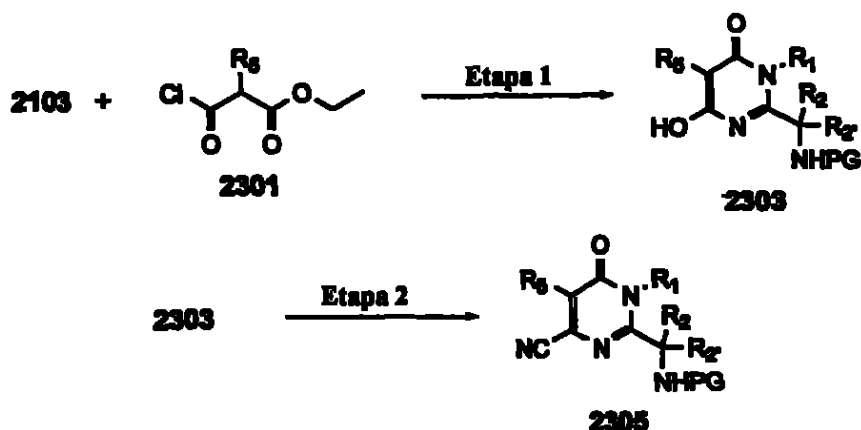
temperatura ambiente. El producto, un compuesto de la Fórmula 2203, fue aislado y purificado.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2205

- 5 Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 22, a una solución agitada de un compuesto de la Fórmula 2203 en un disolvente no polar y aprótico tal como el CCl_4 se le agregó K_2CO_3 , N-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante aproximadamente 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de la Fórmula 2205, fue aislado y purificado.

10

Esquema de Reacción 23



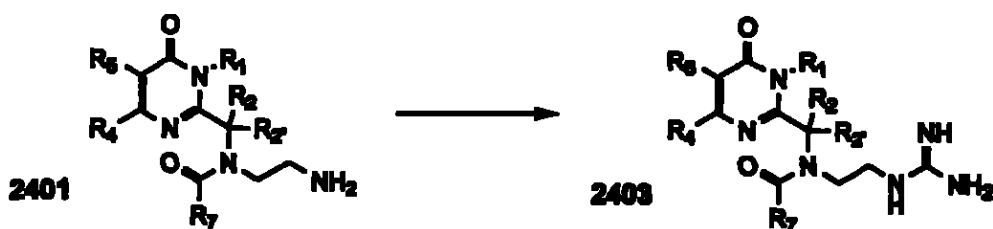
Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2303

- 15 Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 23, a una solución agitada de un compuesto de la Fórmula 2103 en un disolvente no polar y aprótico tal como CH_2Cl_2 con enfriamiento a aproximadamente 0°C se le agregó una base tal como Et_3N seguido de un exceso (preferiblemente aproximadamente 1.1 equivalente) de un compuesto de Fórmula 2301 (preferiblemente, en donde R_5 es metilo) por goteo durante
- 20 aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 2303, fue aislado y purificado.

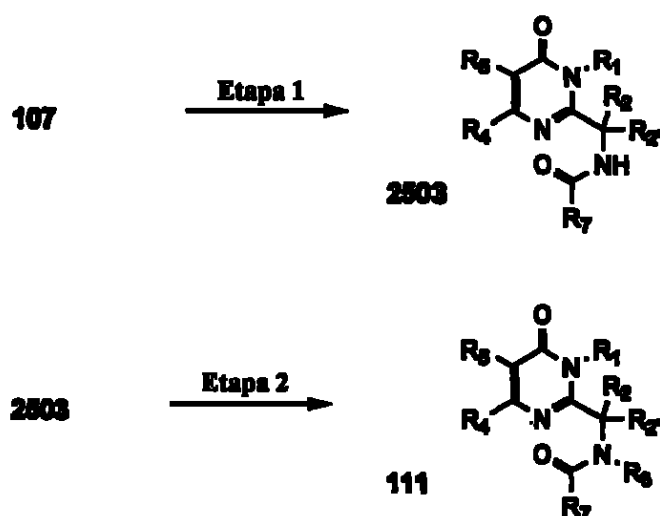
Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2305

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 23, a una solución agitada de un compuesto de la Fórmula 2303 se le agregó por partes una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral. Después de la agitación durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente, se le agregó un exceso (preferiblemente, aproximadamente 1.1 equivalentes) de N-feniltrifluorometanosulfonimida. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. El producto, el correspondiente triflato, es aislado y purificado. Al triflato crudo con agitación en un disolvente no polar y aprótico tal como DMF se le agregó $\text{Zn}(\text{CN})_2$ y $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$. La mezcla de reacción es calentada bajo una atmósfera inerte a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 4 horas y se enfrió a RT. El producto, un compuesto de la Fórmula 2305, fue aislado y purificado.

Esquema de Reacción 24



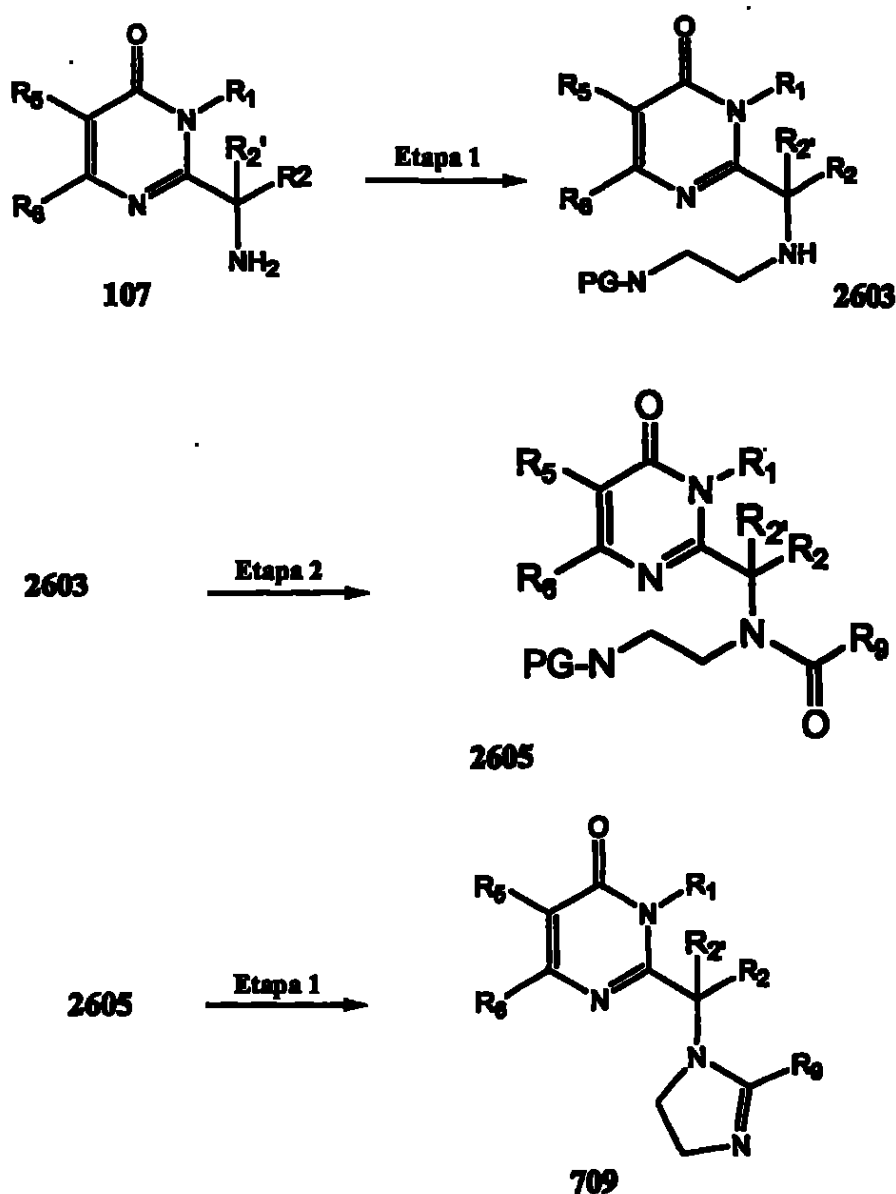
A una solución de un compuesto de Fórmula 2401 en un disolvente no polar y aprótico, tal como DMF se agregó hidrocloreuro de 1H-pirazol-1-carboxamidina y amina de diisopropiletilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 2403, es aislado y purificado

Esquema de Reacción 25**5 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2503**

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 25, a un compuesto de la Fórmula 107 y una base tal como trietilamina en un disolvente no polar y aprótico tal como CH₂Cl₂ se le agregó un compuesto de Fórmula R₇-(CO)Cl. La mezcla de reacción se agitó a RT durante aproximadamente 48 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 2503, fue aislado y purificado.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 111

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 25, a un compuesto de la Fórmula 2503 en un disolvente no polar y aprótico tal como el DMF se agregó una base tal como el hidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó a RT durante aproximadamente 15 horas y posteriormente se agregó un compuesto de la Fórmula R₅-X en donde X es un grupo saliente (preferiblemente un haluro). La mezcla de reacción se agitó a RT durante aproximadamente 24 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 111, fue aislado y purificado.

Esquema de Reacción 26

5

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2603

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 26, un compuesto de la Fórmula 107 y un exceso de un compuesto de Fórmula PG-N-CH₂CHO (preferiblemente, 2H-isoindol-2-acetaldehído) se disolvieron en un disolvente no polar y aprótico, tal como el dicloroetano. Se agregó ácido acético glacial seguido de triacetoxi borohidruro de sodio.

10

78

La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante aproximadamente 3.5 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 2603, fue aislado y purificado.

5 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2605

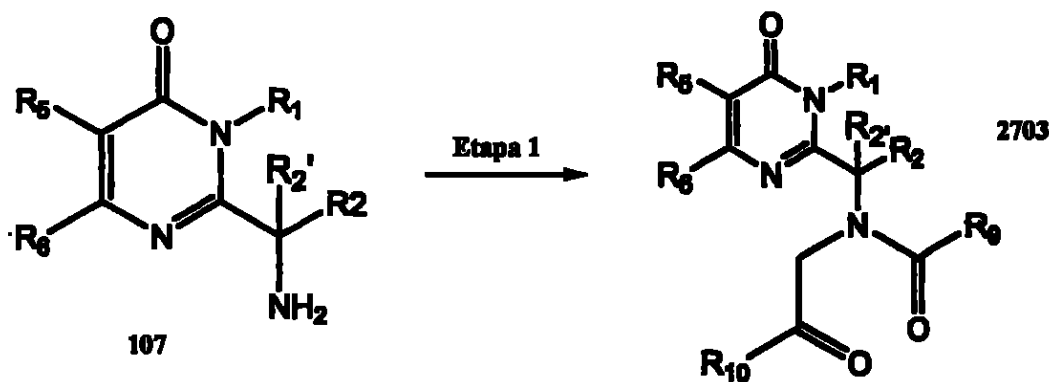
Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 26, un ligero exceso (preferiblemente aproximadamente 1.1 equivalentes) de un compuesto de la Fórmula R_9 -(CO)-Cl es disuelto en un disolvente no polar y aprótico, tal como tolueno y es tratado con una base tal como seguido por un compuesto de Fórmula 2603. La mezcla de reacción es agitada a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de la Fórmula 2605, fue aislado y purificado.

15 Preparación de los Compuestos de la Fórmula 709

Con referencia a la Etapa 3 del Esquema de Reacción 26, cuando la función amino está protegida como la ftalimida, la amina protegida de Fórmula 2605, es tratada con monohidrato de hidrazina en un disolvente polar y prótico, tal como etanol a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 12 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 709, fue aislado y purificado.

20

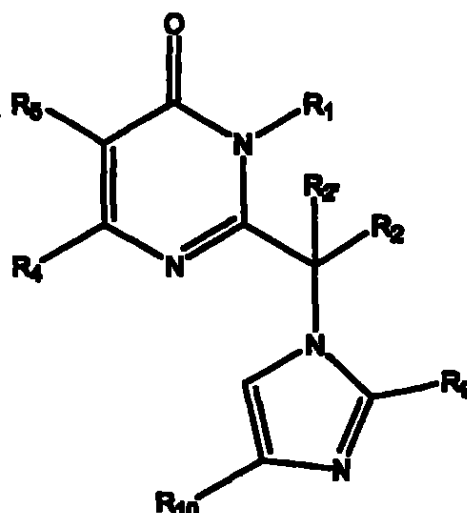
Esquema de Reacción 27



2703

Etapa 2

609



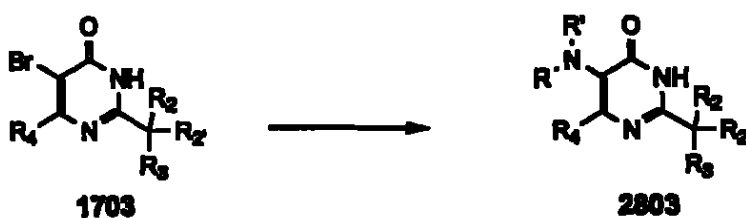
Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2703

Con referencia a la Etapa 1 del Esquema de Reacción 27, a un compuesto de la Fórmula 107 en un disolvente no polar y aprótico, tal como el DMF se agregó un compuesto de Fórmula X-CH₂-(CO)-R₁₀ (en donde X es un grupo saliente, preferiblemente un haluro) y una base tal como N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. El producto es aislado y se le agrega un disolvente no polar y aprótico, tal como trietilamina y un compuesto de Fórmula R₉-(CO)-Cl. La mezcla de reacción es agitada aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de Fórmula 2703 es aislado y purificado.

Preparación de los Compuestos de la Fórmula 609

Con referencia a la Etapa 2 del Esquema de Reacción 27, a un compuesto de la Fórmula 2703 en ácido acético glacial se agregó acetato de amonio y la reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 609 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 28



Preparación de los Compuestos de la Fórmula 2803

Con referencia al Esquema de Reacción 28, a un compuesto de la Fórmula 1703 en un disolvente no polar y aprótico, tal como tolueno se agregó una amina de Fórmula H-NRR', una base tal como NaO-tBu, Pd₂DBA, y (S)-BINAP. La mezcla de reacción es
5 agitada a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 72 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 2803 es aislado y purificado.

Procesos Particulares y Últimas Etapas

Un compuesto de Fórmula I es opcionalmente puesto en contacto con un ácido o
10 base farmacéuticamente aceptable para formar la sal de adición de ácido o base correspondiente.

Una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de Fórmula I es opcionalmente puesta en contacto con una base para formar la correspondiente base libre de la Fórmula I.

15 Una sal de adición de una base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I es opcionalmente puesta en contacto con un ácido para formar el correspondiente ácido libre de la Fórmula I.

Modalidades Particulares de Compuestos de la Invención

20 R₁

Cuando se consideran los compuestos de Fórmula I, en una modalidad, R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo- C₁-C₈ opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido, y heteroarilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido (más preferiblemente arilo
25 opcionalmente sustituido y arilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido). En una modalidad más particular R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo- C₁-C₄ opcionalmente sustituido, fenilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido, naftalenilmetilo- opcionalmente sustituido, fenilo- opcionalmente sustituido, y naftilo-. Aún más particularmente, R₁ es fenilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido o heteroarilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente
30 sustituido, o naftalenilmetilo-

Todavía más particularmente, R_1 es naftilo-, fenilo-, bromofenilo-, clorofenilo-, metoxifenilo-, etoxifenilo-, tolilo-, dimetilfenilo-, clorofluorofenilo-, metilclorofenilo-, etilfenilo-, fenetilo-, bencilo-, clorobencilo-, metilbencilo-, metoxibencilo-, cianobencilo-, hidroxibencilo-, diclorobencilo-, dimetoxibencilo-, o naftalenilmetilo-. Más apropiadamente, R_1 es bencilo-, cianobencilo-, metoxibencilo-, o naftalenilmetilo-. Más particularmente, R_1 es bencilo-.

R_2 y R_2'

Cuando se consideran los compuestos de la Fórmula I y como se apreciará por aquellos capacitados en la técnica, los compuestos descritos aquí mismo poseen un centro potencialmente quiral en el átomo de carbono al cual se unen R_2 y R_2' . Los grupos R_2 y R_2' pueden ser los mismos o diferentes; si son diferentes, el compuesto es quiral (esto es, tiene un centro estereogénico). Cuando R_2 y R_2' son diferentes, en modalidades particulares R_2' es hidrógeno y R_2 es otro diferente a hidrógeno. La invención contempla el uso de enantiómeros puros y mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas de racémicos, aunque se prefiere de manera general el uso de un enantiómero substancialmente puro desde el punto de vista óptico. El término "substancialmente puro" significa que tiene cuando menos aproximadamente 95% de pureza química con ninguna impureza sencilla mayor de aproximadamente 1%. El término "substancialmente puro desde el punto de vista óptico" o "enantioméricamente puro" significa que tiene cuando menos aproximadamente 97.5% de exceso enantiomérico. En una modalidad particular, el centro estereogénico al cual se unen R_2 y R_2' es de la configuración R.

Cuando se consideran los compuestos de la Fórmula I, R_2 y R_2' se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; o R_2 y R_2' tomadas conjuntamente forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido.

En una modalidad, R_2 es alquilo- C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, y R_2' es hidrógeno o alquilo- C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. Más adecuadamente, R_2' es hidrógeno y R_2 es alquilo- C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En una modalidad más particular, R_2 se

selecciona de metilo-, etilo-, propilo- (particularmente, c-propilo o i-propilo), butilo- (particularmente, t-butilo), metiltioetilo-, metiltiometilo-, aminobutilo-, (CBZ)aminobutilo-, ciclohexilmetilo-, benciloximetilo-, metilsulfaniletilo-, metilsulfanilmetilo-, e hidroximetilo-, y R_2 es hidrógeno. Son modalidades especialmente seleccionadas cuando R_2 es hidrógeno y R_2 es etilo o propilo (particularmente, c-propilo o i-propilo). Aún más particularmente, R_2 es i-propilo. Todavía más particularmente, el centro estereogénico al cual R_2 y R_2 están unidas es de la configuración R.

En una modalidad, si ya sea R_2 o R_2 es hidrógeno, entonces el otro no es hidrógeno. En otra modalidad, tanto R_2 como R_2 son ambos hidrógeno.

10

R_4 y R_5

Cuando se consideran los compuestos de Fórmula I, en una modalidad, R_4 es hidrógeno; acilo-; alcoxi; ciano; carboxi, carboxamido; aminocarbonilo-; alquilo- inferior; alquilo- inferior sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi inferior, o hidroxii; fenilo-; o fenilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi inferior, o hidroxii. Más particularmente, R_4 es hidrógeno, ciano, metilo, o metilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi inferior, o hidroxii (particularmente, halo, por ejemplo $-CF_3$).

Cuando se consideran los compuestos de Fórmula I, en una modalidad, R_5 es hidrógeno; acilo-, carboxi; carboxamido, ciano; alquilo inferior (especialmente, metilo o etilo); halo (especialmente, bromo, cloro o flúor); benzilo-; piperonilo-; naftilo-; furilo-; tienilo-; indolilo-; morfolinilo-; fenilo-; benzodioxolilo-; o fenilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: amino opcionalmente sustituido, dialquilamino, acilamino (por ejemplo, acetilamino), ciano, halo, alquilo- inferior opcionalmente sustituido (incluyendo trifluorometilo e hidroxialquilo tal como hidroximetilo), alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior sulfanilo opcionalmente sustituido (incluyendo metilsulfanilo), hidroxii, o tio.

Más adecuadamente, R_5 es metilo-; etilo-; bromo, carboxi; ciano; fenilo-; halofenilo-; alquilo inferior fenilo-; trifluorometilfenilo-; alcoxi inferior fenilo-; di(alcoxi inferior)fenilo-; polihalofenilo-; halo alquil inferior fenilo- (por ejemplo, halometilfenilo-); furilo-; tienilo-; alquilo inferior sulfanilfenilo-; tiofenilo-; aminofenilo-;

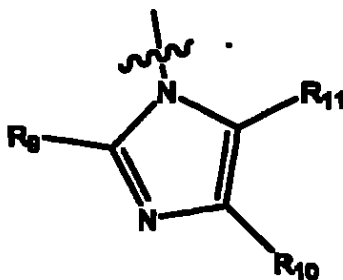
aminocarbonilfenilo-; cianofenilo-; di(alquilo inferior)aminofenilo-; di(alquilo inferior)fenilo-; acetilaminofenilo-; alquilo inferior fenilo- sustituido con amino; alquilo inferior fenilo- sustituido con hidroxil (por ejemplo, metilhidroxifenilo-); piperonilo-; naftilo-; carbamoilo-; alquilo inferior carbamoilo- (por ejemplo, metil, etil, o propil carbamoilo-); benzilcarbamoilo-; fenilcarbamoilo-; metoximetil carbamoilo-; metoxietil carbamoilo-; hidroximetil carbamoilo-; hidroxietyl carbamoilo-; indolilo-; oxalilo-; morfolinilo-; ciano; carboxi; y morfolinocarbonilo-.

Más adecuadamente, R_3 es hidrógeno, metilo, o ciano.

Cuando se consideran los compuestos de Fórmula I, en otra modalidad, R_4 y R_5 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico alifático de 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido. El anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, y/o hidroxil.

15 Compuestos en donde R_3 es un Imidazolilo Opcionalmente Sustituido

Cuando R_3 es un imidazolilo- opcionalmente sustituido, en modalidades particulares, R_3 tiene la fórmula:



20

en donde:

R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, arilo-alcoxi C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo-alcoxi C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, y heteroarilo- opcionalmente sustituido; y

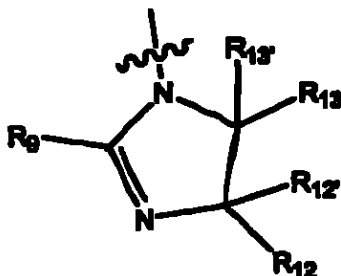
25

R_{10} y R_{11} son independientemente hidrógeno, alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, o arilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido.

De acuerdo con una modalidad, R_9 es fenilo sustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -, y/o halo; fenilo-; bencilo-; tiofenilo-; o tiofenilo- sustituido con alquilo C_1-C_4 ,
 5 alcoxi C_1-C_4 , y/o halo. Más adecuadamente, R_9 es fenilo sustituido con uno o más de halo y/o metilo.

De acuerdo con otra modalidad preferida, R_{11} es hidrógeno y R_{10} es alquilo- C_1-C_4 sustituido. Más adecuadamente, R_{11} es hidrógeno y R_{10} es aminometilo-, aminoetilo-, aminopropilo-, acetilamino-metilo-, acetilaminoetilo-, benciloxycarbonilamino-metilo- o
 10 benciloxycarbonilamino-etilo-.

Compuestos en donde R_3 es un Imidazolinilo Opcionalmente Sustituido



15

en donde:

R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido; y

20 R_{12} , R_{12}' , R_{13} y R_{13}' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, y arilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido.

En una modalidad, R_9 es metilenodioxifenilo-, fenilo-, fenilo- sustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , y/o halo; o bencilo-; tienilo sustituido con alquilo- C_1-C_4 ; bencilo;
 25 tiofenilo-; o tiofenilo- sustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , y/o halo. Más

adecuadamente, R_9 es metilenodioxifenilo-; fenilo; tolilo; metoxifenilo-; o halometilfenilo-.

En una modalidad, R_{12} , $R_{12'}$, $R_{13'}$ y R_{13} son independientemente hidrógeno o alquilo- C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. Más adecuadamente, $R_{13'}$ y R_{13} son hidrógeno.

5

Compuestos en donde R_3 es $-NHR_6$, $-NR_6(COR_7)$, o $-N(R_6)(CH_2R_7)$

En una modalidad, R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido. Más
10 apropiadamente, R_6 es R_{16} -alquileo, y R_{16} se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, guanidina, hidroxilo-, y N-heterociclilo-.

En una modalidad más particular, R_6 se selecciona de alquilo- inferior opcionalmente sustituido, ciclohexilo- opcionalmente sustituido; fenilo sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo-; heteroarilmetilo-; heteroariletilo-; y
15 heteroarilpropilo-.

En una modalidad más particular, R_6 se selecciona de metilo-, etilo-, propilo-, butilo-, ciclohexilo-, carboxietilo-, carboximetilo-, metoxietilo-, hidroxietilo-, hidroxipropilo-, dimetilaminoetilo-, dimetilaminopropilo-, dietilaminoetilo-, dietilaminopropilo-, aminopropilo-, metilaminopropilo-, 2,2-dimetil-3-
20 (dimetilamino)propilo-, 1-ciclohexil-4-(dietilamino)butilo-, aminoetilo-, aminobutilo-, aminopentilo-, aminohexilo-, aminoetoxietilo-, isopropilaminopropilo-, diisopropilaminoetilo-, 1-metil-4-(dietilamino)butilo-, (t-Boc)aminopropilo-, hidroxifenilo-, bencilo-, metoxifenilo-, metilmetoxifenilo-, dimetilfenilo-, tolilo-, etilfenilo-, (oxopirrolidinil)propilo-, (metoxycarbonil)etilo-, bencilpiperidinilo-, piridiniletilo-,
25 piridinilmetilo-, morfoliniletíl morfolinilpropilo-, piperidinilo-, azetidilmetilo-, azetidililetilo-, azetidilpropilo-, pirrolidinilmetilo-, pirrolidiniletilo-, pirrolidinilpropilo-, piperidinilmetilo-, piperidiniletilo-, imidazolilpropilo-, imidazoliletilo-, (etilpirrolidinil)metilo-, (metilpirrolidinil)etilo-, (metilpiperidinil)propilo-, (metilpiperazinil)propilo-, guanidinio-etilo-, guanidino-propilo-, furanilmetilo e indoliletilo.

30 Cuando se consideran los compuestos de la Fórmula I, en una modalidad particular R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente

sustituido; heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, R_8O - y $R_{14}NH$ -, en donde R_8 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido y R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y arilo- opcionalmente sustituido.

- 5 En una modalidad más particular, cuando R_7 no es $R_{14}NH$ - ni R_8O -, R_7 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- (incluyendo fenilo-, bifenilo-, y naftilo-), arilo- sustituido (incluyendo fenilo sustituido con uno o más de ciano, halo, alquilo- inferior, alcoxi- inferior, hidroxialquilo inferior, nitro, carboxi, metilenodioxi, trifluorometoxi, o trifluorometilo-), bencilo-; y heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- 10 En una modalidad más particular, cuando R_7 no es $R_{14}NH$ - o R_8O -, R_7 es seleccionada de etilo-, propilo-, cloropropilo-, butoxi, heptilo-, butilo-, octilo-, tridecanilo-, (etoxicarbonil)etilo-, dimetilaminoetilo-, dimetilaminometilo-, fenilo-, naftilo-, halofenilo-, polihalofenilo-, cianofenilo-, hidroximetilfenilo-, halo(trifluorometil)fenilo-, clorofenoximetilo-, metoxifenilo-, carboxifenilo-, etilfenilo-, tolilo-, hidroximetilfenilo-;
- 15 etilfenilo-; bifenililo-, metilenodioxfenilo-, metilsulfonilfenilo-, metoxiclorofenilo-, cloronaftilo-, acetilfenilo-, metilhalofenilo-, trifluorometilfenilo-, trifluorometoxifenilo-, butilfenilo-, pentilfenilo-, metilnitrofenilo-, fenoximetilo-, dimetoxifenilo-, fenilvinilo-, nitroclorofenilo-, nitrofenilo-, dinitrofenilo-, bis(trifluorometil)fenilo-, benziloximetilo-, benzilo-, furanilo-, benzofuranilo-, piridinilo-, piridilo-, indolilo-, metilpiridinilo-, metilpiridilo-, (3-carbamoyl)piridinilo-[nicotinamida], 3-carbamoyl-6-metilpiridinilo-, quinolinilo-, picolinilo-, pirazolilo-, pirazinilo-, metilpirazinilo-, morfolinometilo-, metiltiometilo-, metoximetilo-, imidazolilo-; isoxazolilo-, metil-isoxazolilo-;
- 20 benzotiadiazolilo-; metilenodioxfenilo-, tienilo-, metiltienilo-, metil-nicotinamidilo-; metilpirazinilo; benzodioxolilo; y metil-tiofenilo-.
- 25 Más adecuadamente, R_7 es tolilo-, halofenilo-, halometilfenilo-, hidroximetilfenilo-, metilenodioxfenilo-, formilfenilo o cianofenilo-.

En otra modalidad particular, cuando R_7 es $R_{14}NH$ -, R_{14} se selecciona de alquilo-inferior; ciclohexilo-; fenilo-; y fenilo sustituido con halo, alquilo- inferior, alcoxi inferior, o alquil inferior sulfanilo.

En otra modalidad particular, cuando R_7 es $R_{14}NH$ -, R_{14} es isopropilo-, butilo-, ciclohexilo-, fenilo-, bromofenilo-, diclorofenilo-, metoxifenilo-, etilfenilo-, tolilo-, trifluorometilfenilo o metiltiofenilo-.

5 En una modalidad particular, cuando R_7 es R_8O -, R_8 se selecciona de alquilo- inferior, ciclohexilo-; fenilo-; y fenilo sustituido con halo, alquilo- inferior, alcoxi- inferior, o alquilo inferior-sulfanilo.

En una modalidad más particular, cuando R_7 es R_8O -, R_8 es isopropilo-, butilo-, ciclohexilo-, fenilo-, bromofenilo-, diclorofenilo-, metoxifenilo-, etilfenilo-, tolilo-, trifluorometilfenilo o metiltiofenilo-.

10 Adecuadamente, R_{7b} se selecciona de alquilo- C_1-C_{13} ; alquilo- inferior sustituido; fenilo-; naftilo-; fenilo sustituido con ciano, halo, alquilo- inferior, alcoxi- inferior, nitro, metilenodioxi, o trifluorometilo-; bifenililo-, benzilo y heterociclilo-.

Más adecuadamente, R_{7b} se selecciona de fenilo sustituido con uno o más grupos de halo, metilo-, ciano, trifluorometilo-, trifluorometoxi, carboxi, o metoxicarbonilo; 15 piperidinilo-; y naftilo-. Aún más adecuadamente, R_{7b} es halofenilo-, metilhalofenilo-, polihalofenilo-, tolilo-, dimetilfenilo-, metoxifenilo-, dimetoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, trifluorometoxifenilo-, bis(trifluorometil)fenilo-, carboxifenilo-, t-butilfenilo-, metoxicarbonilfenilo-, piperidinilo-, y naftilo-.

20 Compuestos en donde R_3 es $-NR_6(SO_2R_{7a})$

Cuando R_3 es $-NR_6(SO_2R_{7a})$, R_6 es como se describió anteriormente y R_{7a} se selecciona de alquilo- C_1-C_{13} ; fenilo-; naftilo-; fenilo sustituido con ciano, halo, alquilo- inferior, alcoxi inferior, nitro, metilenodioxi, o trifluorometilo-; bifenililo y heteroarilo-.

Más adecuadamente, R_{7a} se selecciona de fenilo sustituido con halo, alquilo- inferior, 25 alcoxi- inferior, ciano, nitro, metilenodioxi, o trifluorometilo-; y naftilo-.

Subgéneros Particulares

En un subgénero particular de los compuestos de Fórmula I,

30 R_1 es arilo-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo- C_1-C_4 opcionalmente sustituido, o naftalenilmetilo;

R_2 es alquilo- C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno, ciano, o metilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi inferior, o hidrox;

R_5 es hidrógeno, metilo, o ciano; y

- 5 R_3 es imidazolilo- opcionalmente sustituido, imidazolinilo- opcionalmente sustituido, $-NHR_6$; $-N(R_6)(COR_7)$; $-N(R_6)(SO_2R_{7a})$; y $-N(R_6)(CH_2R_{7b})$.

En un subgénero particular de los compuestos de la Fórmula I en donde R_3 es imidazolilo- opcionalmente sustituido,

R_1 , R_2 , R_2' , R_4 , y R_5 son como se definieron anteriormente;

- 10 R_9 es fenilo sustituido con uno o más de halo y/o metilo; y

R_{11} es hidrógeno and R_{10} alquilo- C_1 - C_4 sustituido (especialmente, aminometilo-, aminoetilo-, aminopropilo- acetilamino-metilo-, acetilaminoetilo-, benziloxycarbonilamino-metilo- o benziloxycarbonilamino-etilo-)

- 15 En un subgénero particular de los compuestos de la Fórmula I en donde R_3 es imidazolinilo- opcionalmente sustituido,

R_1 , R_2 , R_2' , R_4 , y R_5 son como se definieron anteriormente;

R_9 es metilenodioxifenilo-; fenilo-; tolilo-; metoxifenilo-; o halometilfenilo-; y

R_{12} , $R_{12'}$, $R_{13'}$ y R_{13} son independientemente hidrógeno o alquilo- C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. Más particularmente, $R_{13'}$ y R_{13} son hidrógeno.

- 20 En un subgénero particular de los compuestos de la Fórmula I en donde R_3 es $-NHR_6$,

R_1 , R_2 , R_2' , R_4 , y R_5 son como se definieron anteriormente;

- 25 R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido.

En un subgénero particular de los compuestos de la Fórmula I en donde R_3 es $-NR_6(COR_7)$,

R_1 , R_2 , R_2' , R_4 , y R_5 son como se definieron anteriormente;

- 30 R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido, y

R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, R_8O- y $R_{14}NH-$, en donde R_8 se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido, y R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente, R_1 , R_2 , R_2' , R_4 , y R_5 son como se definió anteriormente;

R_6 es R_{16} -alquileo-, y R_{16} se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, hidroxilo-, y N-heterociclilo- (especialmente, R_6 se selecciona de alquilo- inferior opcionalmente sustituido, ciclohexilo- opcionalmente sustituido; fenilo sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior o alquilo- inferior; bencilo-; heteroarilmetilo-; heteroariletilo-; heteroarilpropilo-); y

R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, R_8O- y $R_{14}NH-$, en donde R_8 se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido y R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

En un subgénero particular de los compuestos de la Fórmula I en donde R_3 es - $NR_6(COR_7)$,

R_1 , R_2 , R_2' , R_4 , y R_5 son como se definieron anteriormente;

R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido, y

R_7 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo-; arilo- sustituido; bencilo-; y heteroarilo- opcionalmente sustituido.

En un subgénero particular de los compuestos de la Fórmula I en donde R_3 es - $NR_6(COR_7)$,

R_1 , R_2 , R_2' , R_4 , R_5 y R_6 son como se definieron anteriormente; y

R_7 es tolilo-, halofenilo-, halometilfenilo-, hidroximetilfenilo-, metilenodioxifenilo-, formilfenilo o cianofenilo-.

En un subgénero particular de los compuestos de la Fórmula I en donde R_3 es - $N(R_6)(CH_2R_7)$,

R_1, R_2, R_2', R_4 , y R_5 son como se definieron anteriormente;

R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido, y

5 R_{7a} se selecciona de fenilo sustituido con uno o más de los siguientes grupos halo, metilo-, ciano, trifluorometilo-, trifluorometoxi, carboxi, o metoxycarbonilo; piperidinilo-; y naftilo-.

En un subgénero particular de los compuestos de la Fórmula I en donde R_3 es -
 $NR_6(SO_2R_{7a})$,

10 R_1, R_2, R_2', R_4 , y R_5 son como se definieron anteriormente;

R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido, y

15 R_{7a} se selecciona de fenilo sustituido con halo, alquilo- inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, metilenodioxo, o trifluorometilo-; y naftilo-.

Los compuestos particulares incluyen:

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

20 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-etil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-fluoro-benzamida;

25 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-cloro-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-bromo-benzamida;

30 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-trifluorometil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-trifluorometoxi-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-metil-benzamida;

5 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-fluoro-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-cloro-benzamida;

10 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-ciano-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-fluoro-3-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-cloro-4-fluoro-benzamida;

15 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3,4-difluoro-benzamida;

20 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3,4-dimetoxi-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilo-etil)-benzamida;

25 N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-N-pirrolidin-3-ilometil-benzamida;

N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-N-pirrolidin-2-ilometil-benzamida;

30 N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-N-piperidin-4-ilometil-benzamida;

N-azetidin-3-ilometil-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

5 N-(2-amino-etil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-(2-guanidino-etil)-4-metil-benzamida;

10 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-(3-metoxi-benzi)-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

3-benzil-5,6-dimetil-2-[2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo)-propil]-3H-pirimidin-4-ona;

1-benzil-5-metil-2-[2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo)-propil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carbonitrilo;

15 N-[1-(5-acetil-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;

Amida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;

20 Metilamida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;

Etilamida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;

Benzilamida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;

25 Fenilamida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;

(Acetilamino-metil)-amida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;

30 Metoximetil-amida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico.

Hidroximetil-amida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-4-metil-5-(morfolino-4-carbonil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

5 Ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilo)-oxo-acético;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

10 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-fluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

15 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-m-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

20 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-metoxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-4-metil-6-oxo-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

25 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

30 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

324

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-furan-2-ilo-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-furan-3-ilo-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

5 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-tien-3-ilo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-4-metil-5-(4-metilsulfanil-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

10 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-ciano-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-etoxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-etoxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

15 N-{1-[5-(3-amino-fenil)-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

20 N-{1-[5-(3-acetilamino-fenil)-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-ciano-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-dimetilamino-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

25 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2-metoxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2-etoxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

30 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2-fluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

X

- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2,3-difluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 5 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2,4-difluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2,5-difluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2,5-dimetil-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 10 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3,4-dimetil-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 15 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-{1-[5-(3-amino-4-metil-fenil)-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-idroksimetil-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 20 N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-metoxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(piperonil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 25 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-5-naftalen-1-ilometil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-fluoro-benzamida;
- 30

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-etil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-trifluorometil-benzamida;

5 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-trifluorometoxi-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-fluoro-benzamida;

10 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-cloro-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-ciano-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida;

15 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3,4-difluoro-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3,4-dimetoxi-benzamida;

20 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

25 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metoximetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

30 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-hidroximetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

45

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

5 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metoxi-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

Etil éster del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico;

Amida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico;

10 N-[1-(4-acetilamino-1-benzil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

15 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

20 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-isopropil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-fluoro-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-bromo-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

25 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1,5-dibenzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

30 Etil éster del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;

76

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metoxi-benzamida;

5 (3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-ciano-benzamida;

10 (3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;

N-(2-amino-etil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-benzamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

15 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(2-amino-etil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-ciano-benzamida;

20 (2-Amino-etil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico.

(3-Amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;

(3-Amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;

25 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-2-metoxi-acetamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(4,5-dimetil-1-naftalen-1-ilometil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-2-metoxi-acetamida;

30 2-{1-[4-(2-Amino-etil)-2-p-tolil-imidazol-1-ilo]-2-metil-propil}-3-benzil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona;

3-Benzil-5,6-dimetil-2-[2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo)-propil]-3H-pirimidin-4-ona;

3-Benzil-5,6-dimetil-2-{2-metil-1-[2-(5-metil-tiofeno-2-ilo)-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo]-propil}-3H-pirimidin-4-ona;

5 N-(3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-bencenosulfonamida;

N-(3-amino-propil)-N-[1-(3-benzil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-quinazolin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

10 N-(3-amino-propil)-N-[1-(3-benzil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-ciclopentapirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida; y

2-(1-Amino-2-metil-propil)-3-benzil-3,5,6,7-tetrahidro-ciclopentapirimidin-4-ona.

Utilidad, Pruebas y Administración

Utilidad General

15 Una vez preparados, los compuestos de la invención tienen uso en una variedad de aplicaciones que involucran la alteración de la mitosis. Como se apreciará por aquellos capacitados en la técnica, la mitosis puede ser alterada en una variedad de formas, esto es, uno puede afectar la mitosis ya sea mediante el aumento o disminución de la actividad de un componente en la ruta de la mitosis. Manifestado de manera diferente, la mitosis puede
20 ser afectada (por ejemplo, perturbada) distorsionando el equilibrio, ya sea mediante la inhibición o activación de ciertos componentes. Planteamientos similares pueden ser utilizados para alterar la mitosis.

En una modalidad particular, los compuestos de la invención se utilizan para inhibir la formación del huso acromático, causando de esta manera un arresto prolongado del ciclo
25 celular en la mitosis. Por "inhibición" en este contexto se quiere decir una disminución o interferencia con la formación del huso acromático o la provocación de una disfunción del huso acromático. Por "formación del huso acromático" se quiere decir aquí la organización de microtúbulos en estructuras bipolares mediante quinesinas mitóticas. Por "disfunción del huso acromático" se quiere decir aquí el arresto mitótico y la formación de huso
30 monopolar.

Los compuestos de la invención son útiles para unirse a, y/o inhibir la actividad de, una quinesina mitótica, KSP. En una modalidad preferida, la KSP es KSP humana, aunque los compuestos pueden ser utilizados para unirse a o inhibir la actividad de las quinesina de KSP de otros organismos. En este contexto, "inhibir" significa ya sea aumentar o disminuir la separación del polo del huso, causando la malformación, esto es, ensanchamiento, del polo del huso acromático, o de otra manera causando la perturbación morfológica del huso acromático. También se encuentran incluidos dentro de la definición de KSP para estos propósitos las variantes y/o fragmentos de KSP. Ver la patente de los Estados Unidos de América No. 6,437,115, la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

5 Los compuestos de la invención han demostrado que tienen especificidad por la KSP. Sin embargo, la presente invención incluye el uso de los compuestos para unirse a o modular otras quinesinas mitóticas.

10

Los compuestos de la invención son utilizados para tratar enfermedades de proliferación celular. Tales estados enfermizos que pueden ser tratados por los compuestos, composiciones y métodos que aquí se proveen incluyen, pero no se limitan a, cáncer (como se trata más adelante), enfermedades auto inmunes, desórdenes por hongos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad de intestino inflamado, proliferación celular inducida después de procedimientos médicos, incluyendo, pero no limitándose a, cirugía, angioplastia, y similares. El tratamiento incluye la inhibición de la proliferación celular. Se apreciará que en algunos casos las células pueden no estar en un estado anormal y todavía así requerir de un tratamiento. De esta manera, en una modalidad, la invención que aquí se describe incluye la aplicación a células o individuos enfermos o sujetos para impedir la afección con uno cualquiera de estos desórdenes o estados.

15

20

Se juzga que los compuestos, composiciones y métodos que aquí se proveen son particularmente útiles para el tratamiento de cáncer, incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas de piel, pecho, cerebro y cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden ser tratados por los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a: Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonares: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar

25

30

- (bronquial), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: carcinoma de esófago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vesícula y uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma); Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula reticular), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de célula gigante, osteocronfoma (exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de célula gigante; Sistema Nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicas: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de célula tecal granulosa, tumores de célula de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de célula clara, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioideo (rabdomyosarcoma embrional), conductos del falopio (carcinoma); Hematológicos: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia limfoblástica

- aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma que no es de Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcomas de Karposi, nevus displásticos de masa, lipoma, angioma, dermatofibroma, keloides, soriasis; y Glándulas adrenales: neuroblastoma. De esta forma, el término "célula cancerosa" como se presenta aquí, incluye una célula afectada por una cualquiera de las condiciones anteriormente indicadas.

Pruebas

- 10 Para probar la actividad de modulación de la KSP, generalmente ya sea KSP o un compuesto de acuerdo con la invención es ligado de una manera no difusa a un soporte insoluble que tenga áreas aisladas de recepción de muestra (por ejemplo, una placa de microtitulación, un arreglo, etc.) El soporte insoluble puede estar hecho de cualquier composición a la cual la muestra puede ser unida, sea fácil de separar de material soluble, y
- 15 que no sea compatible de otra forma con el método global de tamizaje. La superficie de tales soportes puede ser sólida o porosa y de cualquier forma que resulte adecuada. Los ejemplos de soportes insolubles adecuados incluyen placas de microtitulación, arreglos, membranas y perlas. Estas están típicamente hechas de vidrio, plástico (por ejemplo, poliestireno), polisacáridos, nylon o nitrocelulosa, Teflon^{MR}, etc. Las placas de
- 20 microtitulación y los arreglos son especialmente convenientes debido a que pueden llevarse a cabo un gran número de pruebas de manera simultánea, usando pequeñas cantidades de reactivos y muestras. La forma particular de unión de la muestra no es crucial en tanto que sea compatible con los reactivos y los métodos globales de la invención, mantenga la actividad de la muestra y no sea susceptible de difusión. Los métodos particulares de unión
- 25 incluyen el uso de anticuerpos (que no bloqueen espacialmente ya sea el sitio de unión del ligando o la secuencia de activación cuando la proteína es unida al soporte), la unión directa a soportes "pegajosos" o iónicos, reticulación química, la síntesis de la proteína o agente en la superficie, etc. Enseguida a la unión de la muestra, el material no unido, en exceso, se retira mediante lavados. Las áreas de recepción de muestra pueden entonces ser bloqueadas
- 30 a través de la incubación con albúmina de suero de bovino (BSA), caseína u otra proteína inocua u otra fracción.

Los compuestos de la invención pueden ser utilizados por si mismos para inhibir la actividad de una quinesina mitótica, particularmente KSP. En una modalidad, un compuesto de la invención se combina con KSP y se prueba la actividad de la KSP. Se conoce en la técnica la actividad de la quinesina (incluyendo la KSP) e incluye una o más actividades de la quinesina. Las actividades de la quinesina incluyen la capacidad de afectar la hidrólisis del ATP, la unión de microtúbulo, deslizamiento y polimerización/despolimerización (efectos en la dinámica de los microtúbulo); unión a otras proteínas del huso; unión a proteínas involucradas en el control del ciclo celular; sirviendo como un sustrato para otras enzimas, tales como quinasas o proteasas, y actividades celulares específicas de quinesina tales como la separación del polo del huso.

Los métodos para llevar a cabo las pruebas de movilidad se conocen bien en la técnica por aquellos capacitados en la materia (ver, por ejemplo, Hall, *et al.* (1996), *Biophys. J.*, 71: 3467-3476, Turner *et al.*, 1996, *Anal. Biochem.* 242 (1):20-5; Gittes *et al.*, 1996, *Biophys. J.* 70(1): 418-29; Shirakawa *et al.*, 1995, *J. Exp. Biol* 198: 1809-15; Winkelmann *et al.*, 1995, *Biophys. J.* 68: 2444-53; Winkelmann *et al.*, 1995, *Biophys. J.* 68:72S.)

También pueden ser utilizados los métodos que se conocen en la técnica para la determinación de la actividad de la hidrólisis del ATP. De manera adecuada, se utilizan ensayos basados en solución. La patente de los Estados Unidos de América No. 6,410,254, la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad, describe estas pruebas. Alternativamente, se utilizan métodos convencionales. Por ejemplo, la liberación de P_i de quinesina puede ser cuantificada. En una modalidad, la prueba de la actividad de hidrólisis de la ATPasa utiliza PCA (ácido percólico) 0.3 M y reactivo de verde de malaquita (molibdato (II) de sodio 8.27 mM, oxalato de verde de malaquita 0.33 mM, y Triton X-100 0.8 mM). Para llevar a cabo la prueba, se mitigan 10 L de la mezcla de reacción en 90 L de PCA 0.3 M frío. Se utilizan estándares de fosfato de manera que la información pueda ser convertida a liberación de fosfato inorgánico mM. Cuando todas las reacciones y los estándares han sido mitigados en PCA, se agregan 100 L de reactivo verde de malaquita a los pozos importantes en, por ejemplo, placas de microtitulación. La mezcla se desarrolla durante 10-15 minutos y se lee la placa a una absorbancia de 650 nm, Si se utilizaron estándares de fosfato, las lecturas de la absorbancia pueden ser convertidas a P_i mM y se

204

grafica contra el tiempo. Adicionalmente, los ensayos de la ATPasa se conocen en la técnica e incluyen a la prueba de la luciferasa.

También puede utilizarse la actividad de la ATPasa de dominios motores de quinesina para monitorear los efectos de agentes y estos se conocen bien por aquellos capacitados en la técnica. En una modalidad los ensayos de la ATPasa de quinesina se llevan a cabo en la ausencia de microtúbulos. En otra modalidad, los ensayos de la ATPasa se realizan en la presencia de microtúbulos. Pueden detectarse diferentes tipos de agentes en las pruebas antes referidas. En una modalidad, el efecto de un agente es independiente de la concentración de microtúbulos y el ATP. En otra modalidad, el efecto de los agentes en la ATPasa de quinesina puede ser disminuido mediante el incremento de las concentraciones del ATP, microtúbulos o ambos. En todavía otra modalidad, el efecto del agente es aumentado mediante el incremento de las concentraciones del ATP, microtúbulos o ambos.

Los compuestos que inhiben la actividad bioquímica de la KSP in vitro pueden entonces ser tamizados in vivo. Los métodos de tamizaje in vivo incluyen ensayos de distribución de ciclo celular, viabilidad celular, o la presencia, morfología, actividad, distribución, o número de husos acromáticos. Los métodos para el monitoreo de la distribución del ciclo celular de una población de células, por ejemplo, mediante citometría de flujo, se conocen bien en la técnica por aquellos capacitados en la materia, como lo son los métodos para la determinación de la viabilidad celular. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de América No. 6,437,115, la cual se incorpora a la presente en su totalidad como una referencia. Los métodos microscópicos para el monitoreo de la formación y malformación del huso acromático se conocen bien en la técnica por aquellos capacitados en la materia (ver, por ejemplo, Whitehead and Rattner (1998), *J. Cell Sci.* 111:2551-61; Galgio *et al.*, (1996) *J. Cell Biol.*, 135:399-414), cada uno de los cuales se incorpora a la presente en su totalidad.

Los compuestos de la invención inhiben la quinesina KSP. Una medida de la inhibición en el IC_{50} definido como la concentración del compuestos a la cual la actividad de la KSP es disminuida en cincuenta por ciento con relación a un control. Los compuestos preferidos tienen índices IC_{50} de menos de aproximadamente 1 mM, con las modalidades preferidas teniendo índices IC_{50} menores de aproximadamente 100 M, con las

modalidades que se prefieren más teniendo índices IC_{50} menores de aproximadamente 10

M, con las modalidades que se prefieren de manera particular teniendo índices IC_{50} menores de aproximadamente 1 M, y las modalidades que se prefieren de manera especial teniendo índices IC_{50} menores de aproximadamente 100 nM, y con las modalidades que más se prefieren teniendo índices IC_{50} menores de aproximadamente 10 nM. La medición del IC_{50} se realiza utilizando un ensayo de ATPasa tal como el que se describe aquí mismo.

Otra medida de la inhibición es K_i . Para compuestos con índices IC_{50} de menos de 1

M, la K_i o K_d se define como la constante de velocidad de disociación para la interacción de los compuestos descritos aquí con la KSP. Los compuestos preferidos tienen K_i de menos de aproximadamente 100 M, con las modalidades preferidas teniendo K_i de menos de aproximadamente 10 M, y las modalidades particularmente preferidas teniendo K_i de menos de aproximadamente 1 M, y las modalidades especialmente preferidas teniendo K_i de menos de aproximadamente 100 nM, y con las modalidades que más se prefieren teniendo K_i de menos de aproximadamente 10 nM.

La K_i para un compuesto es determinada a partir del IC_{50} sobre la base de tres consideraciones y la ecuación de Michaelis-Menten. Primero, solo una molécula del compuesto se une a la enzima y no existe cooperatividad. Segundo, se conocen las concentraciones de enzima activa y del compuesto probado (esto es, no existen cantidades importantes de impurezas o formas inactivas en las preparaciones). Tercero, la relación enzimática del complejo enzima-inhibidor es cero. La información de la relación (esto es, la concentración del compuesto) se ajusta a la ecuación:

$$V = V_{\max} E_0 \left(1 - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4E_0 I_0}}{2E_0} \right)$$

en donde V es la relación observada, $V_{\max}$ es la relación de la enzima libre, I_0 es la concentración del inhibidor, E_0 es la concentración de la enzima, y K_d es la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor.

Otra medida de la inhibición en el GI_{50} definido como la concentración del compuesto que resulta en una disminución de la velocidad de crecimiento de la célula en cincuenta por ciento. Los compuestos preferidos tienen índices GI_{50} de menos de aproximadamente 1 mM; aquellos que tienen índices GI_{50} de menos de aproximadamente 20

- 5 M son más preferidos, aquellos que tienen índices GI_{50} de menos de aproximadamente 10 M lo son más; aquellos que tienen un índice GI_{50} de menos de aproximadamente 1 M lo son más; aquellos que tienen un índice GI_{50} de menos de aproximadamente 100 nM lo son más; y aquellos que tienen un índice GI_{50} de menos de aproximadamente 10 nM lo son más. La medición del índice GI_{50} es llevada a cabo usando ensayos de proliferación celular
10 tales como los que aquí mismo se describen. Se encontró que los compuestos de esta clase inhiben la proliferación celular.

- La potencia in vitro de inhibidores de molécula pequeña se determina, por ejemplo, ensayando células de cáncer de ovario humano (SKOV3) en cuanto a su viabilidad enseguida a una exposición de 72 horas a series de dilución de 9 puntos del compuesto. La
15 viabilidad celular es determinada midiendo la absorbancia del formazon, un producto formado por la bio-reducción de MTS/PMS, un reactivo comercialmente disponible. Cada punto en una curva de dosis-respuesta se calcula como un porcentaje de células de control no tratadas a 72 horas menos la absorbancia de fondo (exterminación completa de la célula).

- 20 Los compuestos anti-proliferación que han sido aplicados de manera exitosa en clínica para el tratamiento del cáncer (quimioterapéuticos contra el cáncer) tienen índices GI_{50} que varían de manera enorme. Por ejemplo, en células A549, el GI_{50} del paclitaxel es 4 nM, el del doxorubicin es 63 nM, el del fluorouracil es 1 M, y el de la hidroxiurea es 500 M (datos proporcionados por el National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer),
25 Developmental Therapeutic Program (Programa de Desarrollo Terapéutico), <http://dtp.nci.nih.gov/>). Por lo tanto, los compuestos que inhiben la proliferación celular, independientemente de la concentración que demuestra inhibición, pueden ser útiles.

- Para emplear los compuestos de la invención en un método de tamizaje para compuestos que se unen a quinesina KSP, la KSP se une a un soporte, y se agrega a la
30 prueba un compuesto de la invención. Alternativamente, el compuesto de la invención se liga al soporte y se agrega KSP. Las clases de compuestos entre las que pueden buscarse

nuevos agentes de unión incluyen anticuerpos específicos, agentes de unión no naturales identificados en tamizados de bibliotecas químicas, análogos de péptidos, etc. De particular interés son las pruebas de tamizaje para agentes candidatos que tiene una baja toxicidad para las células humanas. Puede utilizarse una amplia variedad de ensayos para este propósito, incluyendo el etiquetado en ensayos de unión in vitro de proteína-proteína, ensayos de cambio de movilidad electroforética, inmunoensayos para unión de proteína, ensayos funcionales (ensayos de fosforilación, etc.) y similares.

La determinación de la unión del compuesto de la invención a KSP puede ser hecha en un número de formas. En una modalidad, el compuesto es etiquetado, por ejemplo, con una fracción fluorescente o radioactiva, y la unión se determina directamente. Por ejemplo, esto puede ser hecho mediante la unión de toda o una parte de la KSP a un soporte sólido, agregando un compuesto de prueba de etiquetado (por ejemplo un compuesto de la invención en el cual cuando menos un átomo ha sido reemplazado por un isótopo detectable), eliminando por lavado el exceso de reactivo, y determinando si la cantidad de la etiqueta es aquella que está presente en el soporte sólido.

Por "etiquetado" aquí se quiere decir que el compuesto es ya sea directamente o indirectamente marcado con una etiqueta que provee una señal susceptible de ser detectada, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente, o moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxin y antidogoxin, etc. Para los miembros de unión específica, el miembro complementario normalmente sería etiquetado con una molécula que provea la detección de acuerdo con procedimientos conocidos, como se delineó anteriormente. La etiqueta puede proveer directamente o indirectamente una señal detectable.

En algunas modalidades, solo uno de los compuestos es marcado. Por ejemplo, las proteínas de quinesina pueden ser etiquetadas en las posiciones de tirosina usando ^{125}I , o con fluofores. Alternativamente, más de un componente puede ser marcado con diferentes etiquetas; usando ^{125}I para las proteínas, por ejemplo, y un fluorofores para los agentes antimitóticos.

Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados como competidores para el tamizaje de candidatos a fármacos adicionales. "Agente candidato" o "fármaco

candidato" o los equivalentes gramaticales como se utilizan aquí describen cualquier molécula, por ejemplo, proteína, oligopéptido, pequeña molécula orgánica, polisacárido, polinucleótido, etc. que va a ser probado en cuanto a su bioactividad. Ellos pueden ser capaces de alterar directa o indirectamente el fenotipo de proliferación celular o la expresión de una secuencia de proliferación celular, incluyendo tanto secuencias de ácido nucleico como secuencias de proteína. En otros casos, se tamiza la alteración de la unión y/o actividad de proteína de proliferación celular. Los tamizajes de este tipo pueden ser llevados a cabo ya sea en la presencia o ausencia de microtúbulos. En el caso en donde se tamiza la unión o actividad de la proteína, las modalidades particulares excluyen moléculas que ya se conoce que se unen a esa proteína particular, por ejemplo, estructuras de polímero tales como los microtúbulos, y fuentes de energía tales como el ATP. Las modalidades particulares de ensayos que aquí se mencionan incluyen agentes candidatos que no se unen a la proteína de proliferación celular en su estado natural endógeno denominados aquí mismo como agentes "exógenos." En otra modalidad preferida, los agentes exógenos además excluyen anticuerpos para la KSP.

Los agentes candidatos pueden abarcar numerosas clases químicas, aunque típicamente son moléculas orgánicas, preferiblemente pequeños compuestos orgánicos que tienen un peso molecular de más de 100 y menos de aproximadamente 2,500 daltons. Los agentes candidatos comprenden grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con proteínas, particularmente unión de hidrógeno y unión lipofílica, y típicamente incluyen cuando menos un grupo amina, carbonilo-, hidroxilo-, éter o carboxilo, preferiblemente cuando menos dos de los grupos químicos funcionales. Los agentes candidatos frecuentemente comprenden carbono cíclico o estructuras heterocíclicas y/o estructuras aromáticas o poliaromáticas sustituidas con uno o más de los grupos funcionales anteriores. Los agentes candidatos también se encuentran entre biomoléculas que incluyen péptidos, sacáridos, ácidos grasos, esteroides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estructurales o combinaciones de éstos.

Los agentes candidatos se obtienen a partir de una amplia variedad de fuentes que incluyen bibliotecas de compuestos naturales o sintéticos. Por ejemplo, están disponibles numerosos medios para la síntesis aleatoria y dirigida de una amplia variedad de compuestos orgánicos y biomoléculas, incluyendo la expresión de oligonucleótidos

aleatorios. Alternativamente, bibliotecas de compuestos naturales en la forma de extractos bacterianos, de hongos, de planta y de animales están disponibles o son fácilmente producidos. Adicionalmente, bibliotecas y compuestos producidos de manera natural o sintética son fácilmente modificados a través de medios químicos, físicos y bioquímicos convencionales. Los agentes farmacológicos conocidos pueden ser sometidos a modificación química aleatoria o dirigida, tal como la acilación, alquilación, esterificación, y/o amidación para producir análogos estructurales.

Pueden llevarse a cabo pruebas de tamizaje competitivo mediante la combinación de KSP y un candidato a fármaco en una primera muestra. Una segunda muestra comprende un compuesto de la presente invención, KSP y un fármaco candidato. Esto puede ser llevado a cabo ya sea en la presencia o en la ausencia de microtúbulos. La unión del fármaco candidato se determina en ambas muestras, y un cambio o diferencia en la unión entre las dos muestras indica la presencia de un fármaco candidato capaz de unirse a KSP y potencialmente inhibir su actividad. Esto es, si la unión del fármaco candidato es diferente en la segunda muestra con relación a la primera muestra, el fármaco candidato es capaz de unirse a la KSP.

En una modalidad particular, la unión del agente candidato a KSP se determina a través del uso de pruebas de unión competitiva. En esta modalidad, el competidor es una fracción de unión que se sabe se une a la KSP, tal como un anticuerpo, péptido, socio de unión, ligando, etc. Bajo ciertas circunstancias, puede existir unión competitiva como entre el agente candidato y la fracción de unión, con la fracción de unión desplazando al agente candidato.

En una modalidad, el agente candidato es etiquetado. Ya sea en agente candidato o el competidor, o ambos, se agregan primero a KSP durante un tiempo suficiente para permitir la unión, si está presente. Las incubaciones pueden ser llevadas a cabo a cualquier temperatura que facilite la actividad óptima, típicamente entre 4 y 40 °C.

Los periodos de incubación se seleccionan para una actividad óptima, pero también pueden ser optimizadas para facilitar el tamizado rápido de alto rendimiento. Típicamente entre 0.1 y 1 hora será suficiente. El reactivo en exceso generalmente se elimina o se desecha con lavados. El segundo componente se agrega entonces, y la presencia o ausencia del componente etiquetado es seguida, para indicar la unión.

En otra modalidad, el competidor se agrega primero, seguido del agente candidato. El desplazamiento del competidor es una indicación de que el agente candidato se está uniendo a KSP y de esta forma es capaz de unirse a, y potencialmente inhibir, la actividad de la KSP. En esta modalidad, puede ser etiquetado cualquier componente. De esta manera, por ejemplo, si el competidor es marcado, la presencia de la etiqueta en la solución de lavado indica el desplazamiento por el agente. Alternativamente, si el agente candidato es marcado, la presencia de la etiqueta en el soporte indica el desplazamiento.

En una modalidad alternativa, el agente candidato se agrega primero, con incubación y lavado, seguido por el competidor. La ausencia de unión por el competidor puede indicar que el agente candidato está unido a la KSP con una elevada afinidad. Así, si el agente candidato es etiquetado, la presencia de la etiqueta en el soporte, acoplada con una falta de unión del competidor, puede indicar que el agente candidato es capaz de unirse a la KSP.

La inhibición es probada mediante tamizaje para el agente candidato capaz de inhibición de la actividad de la KSP, comprendiendo las etapas de la combinación del agente candidato con la KSP, como se indicó anteriormente, y la determinación de una alteración en la actividad biológica de la KSP. De esta manera, en esta modalidad, el agente candidato debe tanto unirse a la KSP (aunque esto no es necesario) como alterar su actividad biológica o bioquímica como se definió anteriormente. Los métodos incluyen tanto métodos de tamizaje in vitro como el tamizaje in vivo de células para determinar alteraciones en la distribución del ciclo celular, viabilidad celular, o para determinar la presencia, morfología, actividad, distribución o cantidad de husos acromáticos, como se delineó de manera general con anterioridad.

Alternativamente, puede utilizarse el tamizaje diferencial para identificar fármacos candidatos que se unen a la KSP natural, pero que no se unen a KSP modificada.

Pueden utilizarse controles positivos y negativos en los ensayos. Preferiblemente todos los controles y muestras de prueba son llevadas a cabo por, cuando menos, triplicado para obtener resultados estadísticamente significativos. La incubación de todas las muestras es por un tiempo suficiente para la unión del agente o la proteína. Enseguida a la incubación, todas las muestras son lavadas y se determina el material libre o no-ligado de manera específica así como la cantidad de agente generalmente marcado y unido. Por

ejemplo, en donde se utiliza radioetiquetado, las muestras pueden ser evaluadas con un contador por centelleo para determinar la cantidad de compuesto unido.

5 Pueden incluirse en los ensayos de tamizaje una variedad de otros reactivos. Estos incluyen reactivos similares a sales, proteínas neutras, por ejemplo, albúmina, tensoactivos, etc. que pueden ser utilizados para facilitar la unión óptima de proteína-proteína y/o reducir las interacciones no específicas o del fondo. También pueden utilizarse reactivos de otra forma mejoran la eficiencia de la prueba, tales como inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleasa, agentes anti-microbianos, etc. La mezcla de los componentes puede ser agregada en cualquier orden que provea la unión requerida.

10

Administración

En consecuencia, los compuestos de la invención se administran a células. Por "administración" aquí se quiere decir la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a una célula ya sea en un cultivo de células o que se encuentra en un paciente. Por "dosis terapéuticamente efectiva" aquí se quiere decir una dosis que produce los efectos para los cuales se administro. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y será discernible para alguien con conocimientos normales en la materia utilizando técnica que ya se conocen. Como se sabe en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la entrega sistémica versus local, ruta de administración, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción del fármaco y la severidad de la condición, y serán susceptibles de ser averiguadas con experimentación rutinaria por aquellos capacitados en la técnica. Por "células" aquí se quiere decir cualquier célula en la cual la mitosis o la meiosis puede ser alterada.

25 Un "paciente" para los propósitos de la presente invención incluye tanto a seres humanos como a otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. Así, los métodos son aplicables tanto a aplicaciones de terapia en seres humanos como en terapias veterinarias. En la modalidad preferida el paciente es un mamífero, y en la modalidad más preferida en paciente es un ser humano.

30 Los compuestos de la invención que tienen la actividad farmacológica deseada pueden ser administrados, preferiblemente como una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un excipiente farmacéutico, a un paciente, como se describió aquí

mismo. Dependiendo de la forma de introducción, los compuestos pueden estar formulados en una variedad de maneras como se mencionan más adelante. La concentración del compuesto terapéuticamente activo en la formulación puede variar desde aproximadamente 0.1 a 100 % en peso.

- 5 Los agentes pueden ser administrados solos o en combinación con otros tratamientos, esto, es radiación, u otros agentes quimioterapéuticos tales como la clase de agentes del taxano que parecen actuar sobre la formación de los microtúbulos o la clase de los inhibidores de la topoisomerasa I de camptotecin. Cuando se utilizan, los otros agentes quimioterapéuticos pueden ser administrados antes, en forma concurrente, o después de la
- 10 administración de un compuesto de la presente invención. En un aspecto de la invención, un compuesto de la presente invención es co-administrado con uno o más de otros agentes quimioterapéuticos. Por "co-administración" se quiere decir que los compuestos presentes son administrados a un paciente de forma tal que los presentes compuestos así como el compuesto co-administrado pueden ser encontrados en el torrente sanguíneo del paciente al
- 15 mismo tiempo, sin importar cuando los compuestos son realmente administrados, incluyendo la forma simultánea.

- La administración de los compuestos y composiciones de la presente invención puede ser llevada a cabo en una variedad de formas, incluyendo, pero no limitándose a, oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular,
- 20 intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular. En algunas instancias, por ejemplo, en el tratamiento de heridas e inflamación, el compuesto o composición puede ser aplicado directamente como una solución o rocío.

- Las formas de dosis farmacéutica incluyen un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, o solvato de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes
- 25 farmacéuticos. Como se conoce en la técnica, los excipientes farmacéuticos son ingredientes secundarios que funcionan para hacer posible o mejorar la liberación de un fármaco o medicina en una variedad de formas de dosis (por ejemplo, formas orales tales como tabletas, cápsulas, y líquidos; formas tópicas tales como formas dérmicas, oftálmicas y óticas; supositorios; formas inyectables o susceptibles de ser aspiradas, y similares). Los
- 30 excipientes farmacéuticos incluyen ingredientes inertes o activos, sinergistas o productos químicos que contribuyen de manera sustantiva a los efectos medicinales del ingrediente

activo. Por ejemplo, los excipientes farmacéuticos pueden funcionar para mejorar las características de flujo, uniformidad del producto, estabilidad, sabor, o apariencia, para facilitar el manejo y la administración de la dosis, por conveniencia de uso, o para controlar la biodisponibilidad. Si bien los excipientes farmacéuticos son comúnmente descritos como inertes o inactivos, se apreciará en la técnica que existe una relación entre las propiedades de los excipientes farmacéuticos y las formas de dosificación que los contienen.

Los excipientes farmacéuticos adecuados para usarse como portadores o diluyentes se conocen bien en la técnica, y pueden ser utilizados en una variedad de formulaciones. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington), 18th edition, A. R. Gennaro, Editor, Mack Publishing Company (1990); Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia), 20th Edition Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2000); Handbook of Pharmaceutical Excipients (Manual de Excipientes Farmacéuticos), 3rd Edition, A. H. Kibbe, Editor, American Pharmaceutical Association, and Pharmaceutical Press (2000); y Handbook of Pharmaceutical Additives (Manual de Aditivos Farmacéuticos), compilado por Michael and Irene Ash, Gower (1995), cada uno de los cuales se incorpora a la presente como referencia y para todos los propósitos.

Las formas de dosis oral sólidas tales como las tabletas típicamente comprenderán uno o más excipientes farmacéuticos, los cuales por ejemplo ayudan a dar características satisfactorias de procesamiento y compresión, o proveen características físicas deseables y adicionales a la tableta. Tales excipientes farmacéuticos pueden seleccionarse de diluyentes, aglutinantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, colorantes, saborizantes, agentes edulcorantes, polímeros, ceras u otros materiales retardadores de la solubilidad.

Las composiciones para administración intravenosa generalmente comprenderán fluidos intravenosos, esto es, soluciones estériles de productos químicos sencillos tales como azúcares, aminoácidos o electrolitos, los cuales pueden ser fácilmente transportados por el sistema circulatorio y pueden ser asimilados. Tales fluidos se preparan con agua para inyección USP.

Los fluidos que se utilizan comúnmente para uso intravenoso (IV) se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia) [cuya referencia completa ya fue previamente citada], e incluyen:

Alcohol: (por ejemplo, en dextrosa y agua ("D/W") [por ejemplo, 5% de dextrosa] o dextrosa y agua [por ejemplo, 5% de dextrosa] en una solución salina normal ("NSS"); por ejemplo, 5% de alcohol;

5 Aminoácido sintético tal como el Aminosyn, FreeAmine, Travasol, por ejemplo, 3.5 o 7; 8.5; 3.5, 5.5 u 8.5 respectivamente;

Cloruro de amonio, por ejemplo, 2.14%;

Dextrano 40, en NSS, por ejemplo, 10% o en D5/W, por ejemplo, 10%;

Dextrano 70, en NSS, por ejemplo, 6% o en D5/W, por ejemplo, 6%;

Dextrosa (glucosa, D5/W), por ejemplo, 2.5-50%;

10 Dextrosa y cloruro de sodio, por ejemplo, 5-20% de dextrosa y 0.22-0.9% de NaCl;

Ringer's lactado (Hartmann's), por ejemplo, NaCl 0.6%, KCl 0.03%, CaCl₂ 0.02%;

Lactato 0.3%,

Manitol, por ejemplo, 5% opcionalmente en combinación con dextrosa, por ejemplo, 15 o 20%;

15 Soluciones de electrolito múltiple con combinaciones variantes de electrolito, dextrosa, fructuosa, Ringer's de azúcar invertido, por ejemplo, NaCl 0.86%, KCl 0.03%, CaCl₂ 0.033%;

Bicarbonato de sodio, por ejemplo, 5%;

Cloruro de sodio, por ejemplo, 0.45, 0.9, 3, o 5%;

20 Lactato de sodio, por ejemplo, 1/6 M; y

Agua estéril para inyección.

El pH de tales fluidos puede variar, y típicamente será desde 3.5 a 8, tal como se conoce en la técnica.

25 Los siguientes ejemplos sirven para describir más cabalmente la forma de uso de la invención anteriormente descrita, así como también para establecer los mejores modos que se contemplan para llevar a la práctica los varios aspectos de la invención. Se comprenderá que estos ejemplos de ninguna manera sirven para limitar el alcance verdadero de esta invención, si no más bien se presentan con propósitos ilustrativos. Todas las publicaciones, incluyendo, pero no limitándose a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta

30 descripción se incorporan por medio de la presente como referencias como si cada

publicación individual fuera indicada de manera específica e individual para ser incorporada a la presente como referencia como si se estableciera cabalmente.

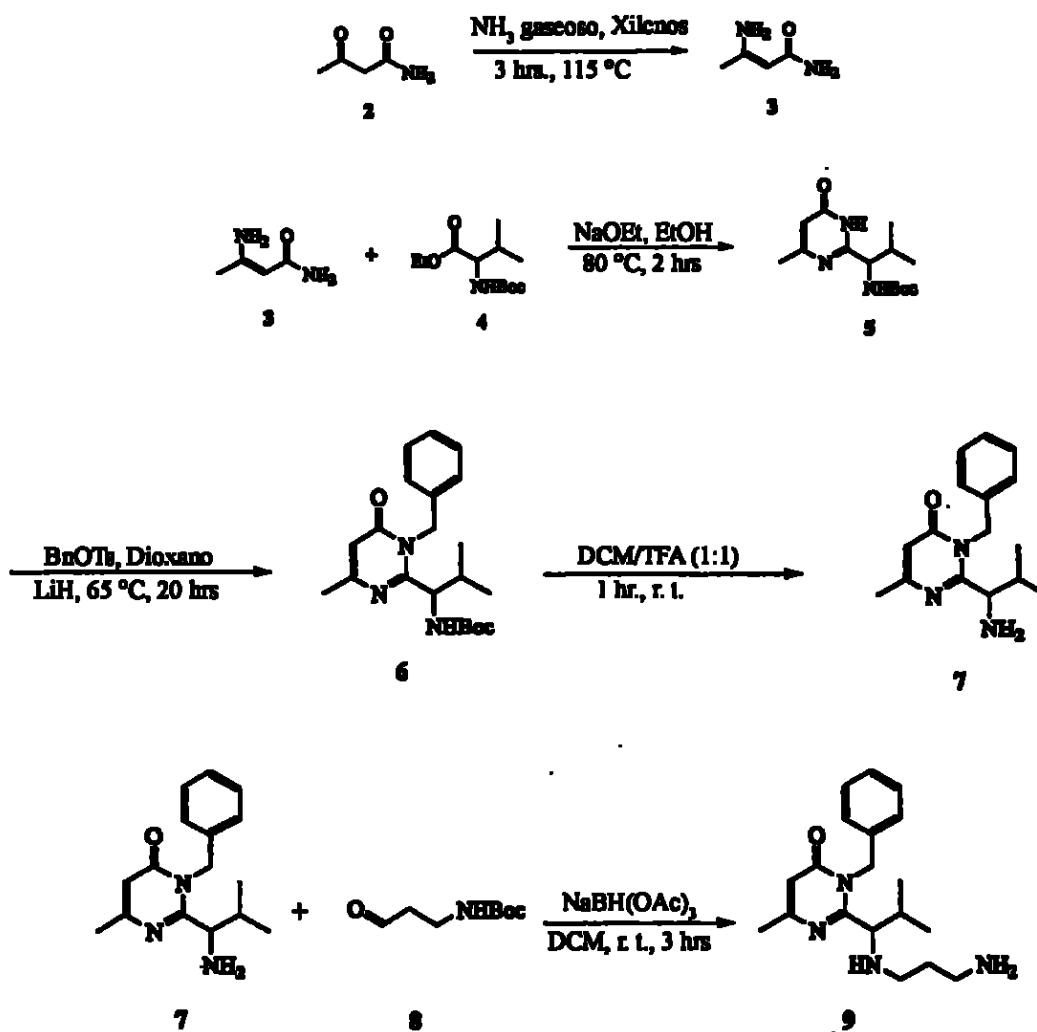
Ejemplos

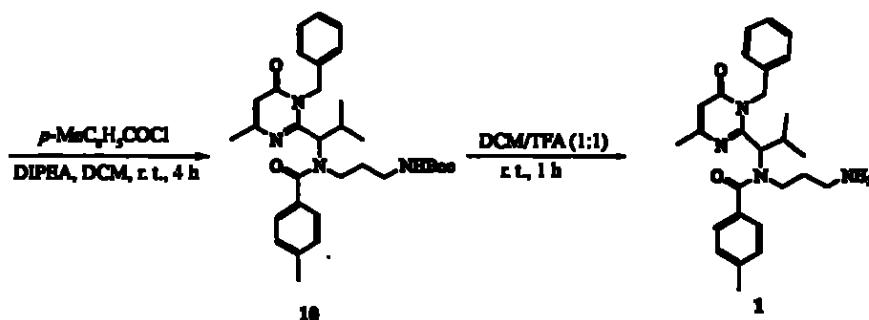
- 5 Todos los disolventes anhidros fueron adquiridos en Aldrich Chemical Company en recipientes SureSeal®.

Ejemplo 1

Planteamiento A

10





Acetoacetamida 2 (12.0 g, 0.119 mol) y xilenos (200 mL) fueron agregados a un frasco de fondo redondo de 500 mL y de tres bocas, equipado con condensador de reflujo de hielo seco. La mezcla resultante se calentó a 115 °C y se purgó de manera continua con amoníaco gaseoso por 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Por análisis ¹H NMR se determinó que el sólido blanco restante era el producto puro deseado 3 (1.491 g, 14.9 mmol). Al residuo sólido remanente que se obtuvo de la filtración se agregaron 200 mL de agua destilada. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y cloroformo caliente (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un producto adicional deseado 3 (3.628 g, 36.2 mmol). El rendimiento global para la reacción fue de 47.4%.

Etóxido de sodio fue recién producido mediante la adición de metal de sodio (1.0 g) a etanol anhidro (50 mL) cuidadosamente a temperatura ambiente. A una mezcla de aminocrotonamida 3 (1.389 g, 13.87 mmol) y del éster 4 (3.744g, 15.26 mmol) en un frasco de 250 mL se agregó solución de etóxido de sodio en etanol anhidro (50 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 °C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo remanente se combinó con 50 mL de agua destilada y se neutralizó con solución de HCl acuoso 1 M. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL) y cloroformo caliente (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo amarillo fue purificado con cromatografía de columna ultra rápida usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente. El producto deseado 5 (1.261 g, 32.3%) fue caracterizado por ¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 282.2).

A una solución de pirimidinona 5 (506 mg, 1.80 mmol) en dioxano (30 mL) se le agregó hidruro de litio (17 mg, 2.16 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue agitada por 15 min a temperatura ambiente, seguido de la adición de tosilato de bencilo (519 mg, 1.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 65 °C durante 20 horas. El dioxano fue eliminado al vacío, y el residuo fue diluido con acetato de etilo (50 mL) y agua destilada (50 mL). La capa orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo adicional (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes, el sólido amorfo residual fue purificado mediante cromatografía de columna ultra rápida usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente. El producto puro deseado 6 (388 mg, 58.1 %) fue aislado como un sólido de color blanco, el cual fue caracterizado completamente usando $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 372.2).

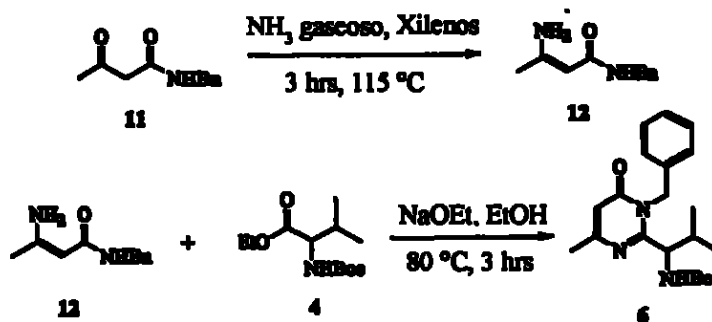
A una solución de pirimidinona 6 (388 mg 1.04 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó ácido trifluoroacético (15 mL) a 0 °C. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante una hora y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso y saturado (25 mL). La capa orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto 7 deseado (245 mg, 88.0%) como un aceite, el cual fue caracterizado por análisis LC/MS (LRMS (MH) m/z 272.2) y utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de pirimidinona 7 (245 mg, 0.903 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente se le agregó aldehído 8 (188 mg, 1.084 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (230 mg, 1.084 mmol), de manera sucesiva. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno por 3 horas, seguido de la adición de agua (40 mL). La capa orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultra rápida usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente, proporcionando el producto 9 deseado (250 mg, 64.5%) como un sólido de color blanco, el cual fue caracterizado totalmente usando $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 429.6).

A una solución de pirimidinona 9 (250 mg, 0.583 mmol) y diisopropil etil amina (90 mg, 0.700 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se agregó cloruro de *p*-toluilo (108 mg, 0.700 mmol). La solución resultante fue agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 4 horas, y se mitigó con bicarbonato de sodio acuoso y saturado (20 mL). La capa orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo fue purificado por cromatografía de columna ultra rápida usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente, el producto 10 puro (191 mg, 60.0%) se aisló como un sólido amorfo, cual fue caracterizado usando ¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 547.7).

A una solución de pirimidinona 10 (67 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (10 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por una hora y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se secó al alto vacío y se disolvió en acetato de etilo (25 mL). Se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuosa y saturada (25 mL), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía de columna ultra rápida (NH₄OH/MeOH/DCM 0.1:1:10 como eluyente). El producto 1 deseado (52 mg, 90.0 %) se aisló como un sólido cristalino, el cual fue caracterizado completamente por ¹H-NMR y análisis LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 447.3).

Planteamiento B



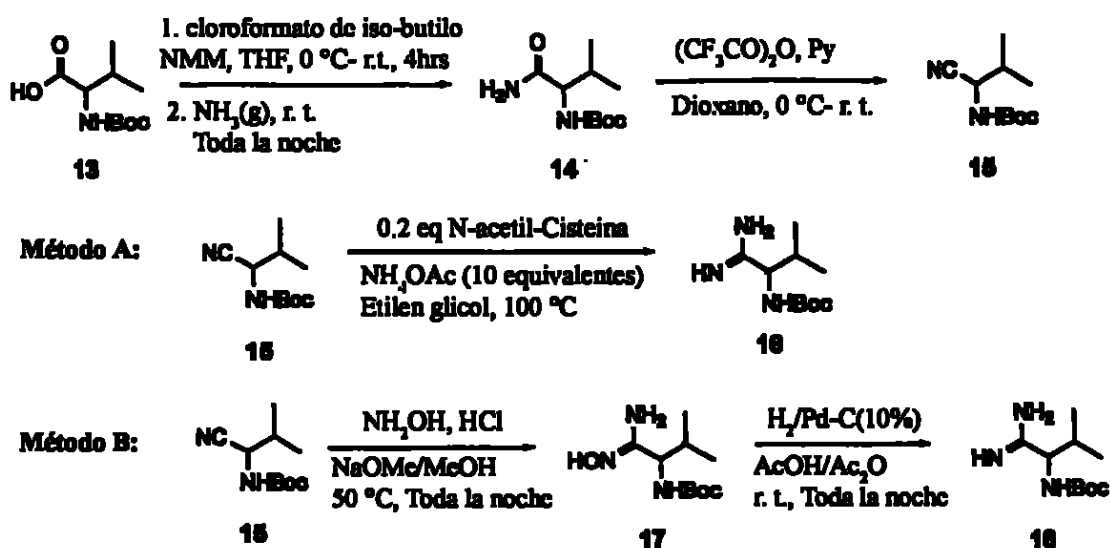
A un frasco de fondo redondo de 500 mL y de tres bocas, equipado con condensador de reflujo de hielo seco se agregó -cetoamida 11 (13.0 g, 68.0 mmol) y

xilenos (200 mL). La mezcla se calentó a 115 °C, se purgó de manera continua con amoníaco gaseoso durante 5 horas, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y el residuo blancuzco remanente se secó al vacío durante 12 horas. El análisis ¹H-NMR indicó que el residuo contenía el 88% del producto 12 deseado (11.4 g). El producto crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etóxido de sodio fue recién producido mediante la adición de metal de sodio (1.0 g) a etanol anhidro (50 mL) cuidadosamente a temperatura ambiente. A esta mezcla de aminoamida 12 (813 mg, 4.27 mmol) y del éster 4 (1.258 g, 5.12 mmol) en un frasco de 250 mL se agregó solución de etóxido de sodio en etanol anhidro (50 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 °C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se combinó con 50 mL de agua destilada y se neutralizó con solución de HCl acuoso 1 M, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo amarillo fue purificado con cromatografía de columna ultra rápida usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente. El producto deseado 6 (10 mg, 1.0%) fue aislado, el cual fue caracterizado por ¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 372.2) y se encontró que era idéntico al producto obtenido en el Planteamiento A.

Ejemplo 2

Preparación de N-Boc-Val-Amidina



A una solución a 0 °C de *N*-Boc-DL-Val-OH (Compuesto 13, 11.0 g, 50.0 mmol) y *N*-metil morfolino (7.5 mL, 70.0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 mL) se agregó cloroformato de iso-butilo (8.5 mL, 66.0 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. El frasco fue entonces equipado con un condensador de reflujo de hielo seco y se purgó de manera continua con amoníaco gaseoso durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante fue entonces agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de que la mayoría del disolvente se evaporó, el residuo fue diluido con bicarbonato de sodio acuoso y saturado y extraído con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo (10.8 g) fue confirmado que era la amida 14 desecada según se determinó mediante ¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 216.28). La amida 14 no fue purificada para la transformación subsecuente.

A una solución a temperatura ambiente de amida 14 (1.2 g, 5.0 mmol) en dioxano (20 mL) se le agregó piridina (1.0 mL, 12.5 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1.41 mL, 10.0 mmol), de manera sucesiva. La solución resultante fue agitada por 4 horas hasta que ya no había presente material de arranque. La reacción fue mitigada con solución de bicarbonato de sodio acuosa y saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar el compuesto 15 (1.0 g), el cual fue caracterizado por ¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 198.26).

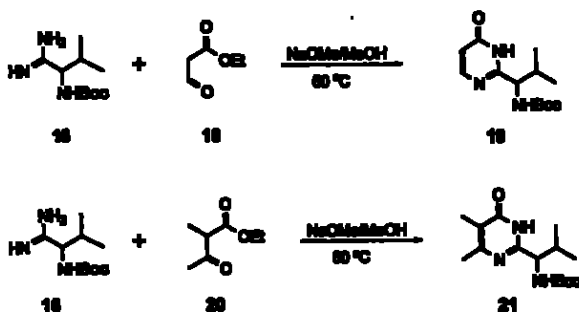
A una solución a temperatura ambiente de nitrilo 15 (14.0 g, 71.0 mmol) y *N*-acetilcisteína (230 mg, 1.4 mmol) en etilen glicol (200 mL) se agregó acetato de amonio sólido (17.8 g, 231.0 mmol). La solución resultante fue calentada a 100 °C durante 48 horas. La mayoría del etilen glicol fue destilado al vacío. El residuo resultante se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso y saturado (100 mL) y se extrajo con una mezcla de éter de dietilo y hexano (3 x 50 mL). La fase acuosa fue entonces saturada con cloruro de sodio y extraída con tetrahidrofurano (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío, produciendo un residuo 16 (4.5 g) el cual fue determinado que era lo suficientemente puro para utilizarse en las transformaciones subsecuentes (¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 217.20)).

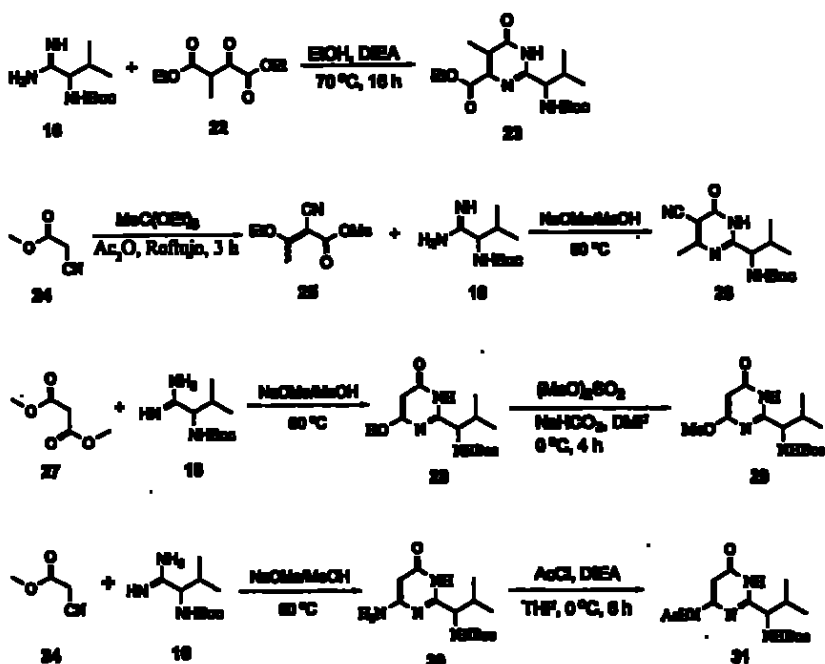
Se cargó nitrilo **15** (1.0 g, 5.0 mmol) en un frasco de 100 mL. Posteriormente se le agregó al frasco una solución de metóxido de sodio en metanol (20.0 mL, 10.0 mmol, 0.5 M). A la mezcla de reacción resultante se le agregó hidrocloreto de hidroxilamina (690 mg, 10.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces a 50 °C durante toda la noche. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se disolvió en solución de cloruro de sodio saturada y se extrajo con tetrahidrofurano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se determinó que el compuesto **17** (960 mg) era lo suficientemente puro para utilizarse en las transformaciones subsecuentes (LC/MS (LRMS (MH) m/z 232.29)).

A una solución a temperatura ambiente del intermediario **17** (462 mg, 2.0 mmol) en ácido acético (5.0 mL) se agregaron anhídrido acético (300 uL, 3.0 mmol) y Pd/C (10% peso, 65 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas y posteriormente se filtró a través de Celite. El tapón de celite se lavó con metanol adicional. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se disolvió en solución de bicarbonato de sodio acuosa y saturada (20 mL) y se extrajo con una mezcla de éter de dietilo/ hexano (3 x 10 mL). La fase acuosa fue posteriormente saturada con cloruro de sodio y se extrajo con tetrahidrofurano (4 x 50 mL). Las capas combinadas de tetrahidrofurano fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se determinó que la amidina **16** (315 mg) era lo suficientemente pura para la transformación siguiente ($^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 217.20)).

Ejemplo 3

Preparación de Núcleos de Pirimidinona a partir de *N*-Boc-Val-Amidina (4)





Se combinó acetato de etilo (1.11 mL, 11.34 mmol) con metóxido de sodio (416 mg, 7.70 mmol), y la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos y se enfrió a 10 °C.

- 5 Posteriormente se agregó formato de metilo (250 L, 4.05 mmol) por goteo. La pasta amarilla resultante se dejó que se agitara a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El aldehído 18 resultante se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional en la etapa siguiente.

- A una solución del aldehído 18 (523 mg, 4.05 mmol) y amidina 16 sin purificar
 10 (872 mg, 4.05 mmol) se le agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (20 mL, 10.00 mmol, 0.5 M). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mayoría del metanol se eliminó al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua destilada (20 mL). Las capas fueron separadas, y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera,
 15 secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para aportar un sólido amorfo de color café. La purificación mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) produjo la pirimidinona 19 deseada como un sólido esponjoso de color blanco (477 mg), el cual fue caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 267.32).

143

A una solución de α -cetoéster 20 (238 mg, 1.65 mmol) y amidina cruda 16 (355 mg, 1.65 mmol) en metanol se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (10 mL, 5.00 mmol, 0.5 M). La solución resultante se calentó a 60 °C por 30 minutos. La mayoría del metanol se eliminó al vacío, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua destilada (20 mL). Las capas fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido amorfo de color café. La purificación mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) produjo la pirimidinona 21 deseada como un sólido esponjoso de color blanco (98 mg), la cual fue caracterizada por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 295.38).

A una solución a temperatura ambiente de amidina 16 (3.17 g, 14.7 mmol) y diisopropiletilamina (2.56 mL, 14.7 mmol) en etanol anhidro (75 mL) se agregó éster 22 (2.98 g, 14.7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C por 16 horas. La mayoría del etanol se eliminó al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Las capas fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes al vacío, el residuo amorfo de color amarillo se purificó mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) para producir la pirimidinona 23 deseada (936 mg) como un sólido de color blanco, el cual fue caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 353.41).

Una solución de cianoacetato de metilo 24 (1.673 g, 16.88 mmol) y trietilortoacetato (3.424 mL, 18.57 mmol) en anhídrido acético (30 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, y la mayoría del anhídrido acético se eliminó al vacío. El residuo se dejó reposar durante tres días y se formaron cristales. Los cristales 25 se aislaron mediante filtración y se utilizaron directamente en la siguiente transformación.

A una solución del éster 25 (51 mg, 0.28 mmol) y amidina 16 (20 mg, 0.90 mmol) en metanol se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (3 mL, 1.5 mmol, 0.5 M). La solución resultante se agitó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno por 30 minutos. La mayoría del metanol se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó

con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Las capas fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) para aportar la pirimidinona 26 deseada (27 mg), la cual fue caracterizada por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 306.36).

A una solución a temperatura ambiente de malonato de dietilo (27, 1.6 mL, 10.0 mmol) y amidina sin purificar 16 (2.5 g, 15 mmol) en metanol se le agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (35.0 mL, 17.5 mmol, 0.5 M en metanol). La solución resultante se calentó a 60 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en agua destilada (15 mL) y cloruro de sodio saturado. La solución acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (3 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de la concentración al vacío, el residuo 28 fue utilizado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. El compuesto 28 fue caracterizado por LC/MS (LRMS (MH) m/z 283.32).

A una solución de 28 sin purificar (2.0 g) en dimetilformamida (100 mL) a 0 °C se agregó bicarbonato de sodio (4.0 g) y sulfato de dimetilo (0.8 mL). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas hasta que el análisis de LC/MS indicó que el monometilado 29 era el producto principal. La reacción se mitigó entonces con agua (100 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 60 mL) y acetato de etilo (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, diclorometano / metanol) para proporcionar la pirimidinona 29 deseada (855 mg), la cual fue caracterizada por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 297.35).

A una solución a temperatura ambiente de cianoacetato de metilo (24, 0.8 mL, 8.0 mmol) y amidina 16 sin purificar (2.0 g, 12 mmol) en metanol se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (30.0 mL, 15.0 mmol, 0.5 M en metanol). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 4 horas. Después de que se permitiera que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en agua destilada (15 mL) y se saturó con cloruro de sodio. La solución acuosa se

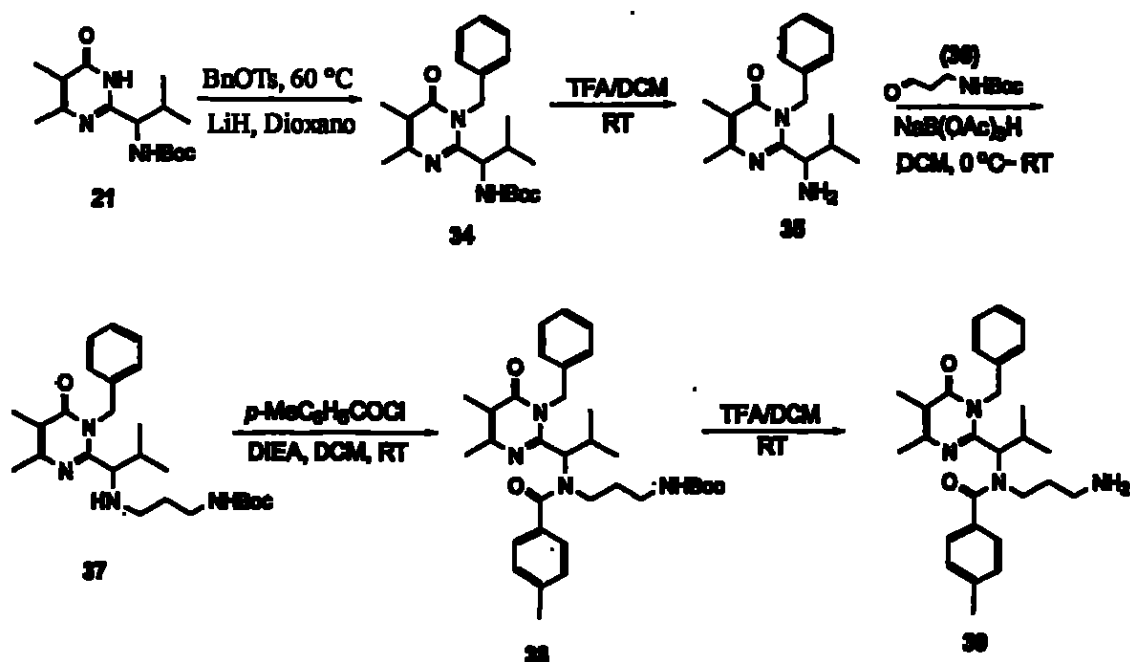
5 A una solución a 0 °C de amina 30 sin purificar (400 mg, 1.42 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se le agregó sucesivamente diisopropiletilamina (1.0 mL) y cloruro de acetilo (0.24 mL, 2.82 mmol). La solución resultante fue agitada a 0 °C durante 6 horas. La reacción fue posteriormente mitigada con solución de bicarbonato de sodio acuosa y extraída con diclorometano (3 x 60 mL) y acetato de etilo (3 x 60 mL). Las capas
10 orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultra rápida (gel de sílice, diclorometano / metanol) para proporcionar la pirimidinona 31 deseada (265 mg), la cual fue caracterizada por ¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 324.38).

15



20

25

Ejemplo 5**Procedimiento General para Preparar las Pirimidinonas Deseadas**

5

A una solución a temperatura ambiente de pirimidinona 21 (670 mg, 2.27 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó hidruro de litio (23 mg, 2.27 mmol). La suspensión resultante fue agitada durante 15 minutos. Posteriormente se agregó tosilato de bencilo (774 mg, 2.95 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas bajo nitrógeno. La

10 mayoría del dioxano se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua destilada (50 mL). Las capas fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes, el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultra rápida (gel de sílice, éter de dietilo

15 y diclorometano) para proporcionar el producto 34 deseado (686 mg) como un sólido de color blanco el cual fue caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 385.50).

A una solución a 0°C de pirimidinona 34 (99 mg 0.26 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayoría de los disolventes fueron eliminados al vacío;

posteriormente el residuo se secó al alto vacío durante 1 hora. El material resultante posteriormente se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (25 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes, la amina 35 (65 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto 35 fue caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 285.38).

A una solución a temperatura ambiente de la amina 35 (744 mg, 2.61 mmol) en diclorometano (25 mL) se le agregó de manera sucesiva triacetoxiborohidruro de sodio (718 mg, 3.39 mmol) y aldehído 36 (587 mg, 3.39 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas hasta que la mayoría del material de arranque ya no estaba presente. La reacción fue posteriormente mitigada con solución de bicarbonato de sodio acuosa y saturada, y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultra rápida (gel de sílice, diclorometano / metanol) para proporcionar el producto 37 deseado (1.038 g), el cual fue caracterizado por LC/MS (LRMS (MH) m/z 442.59).

A una solución a 0 °C de pirimidinona 37 (1.038 g, 2.35 mmol) en diclorometano (25 mL) se le agregó diisopropiletilamina (1.0 mL) y cloruro de p-toluoilo (434 mg, 2.81 mmol), de manera sucesiva. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante toda la noche. La reacción fue mitigada con solución de bicarbonato de sodio acuosa y saturada, y la fase acuosa resultante fue extraída con diclorometano (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, diclorometano y metanol) para proporcionar el producto 38 (943 mg), el cual fue caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 560.73).

A una solución a 0 °C de pirimidinona 38 (72 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (10 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (10 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se concentró al vacío. Posteriormente el residuo se secó al alto vacío durante 1 hora y se disolvió en acetato de etilo (25 mL). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y saturado, y la fase

- acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol / diclorometano) para proporcionar el producto 39 deseado (57 mg), el cual fue caracterizado totalmente por ¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 460.61).
- 5

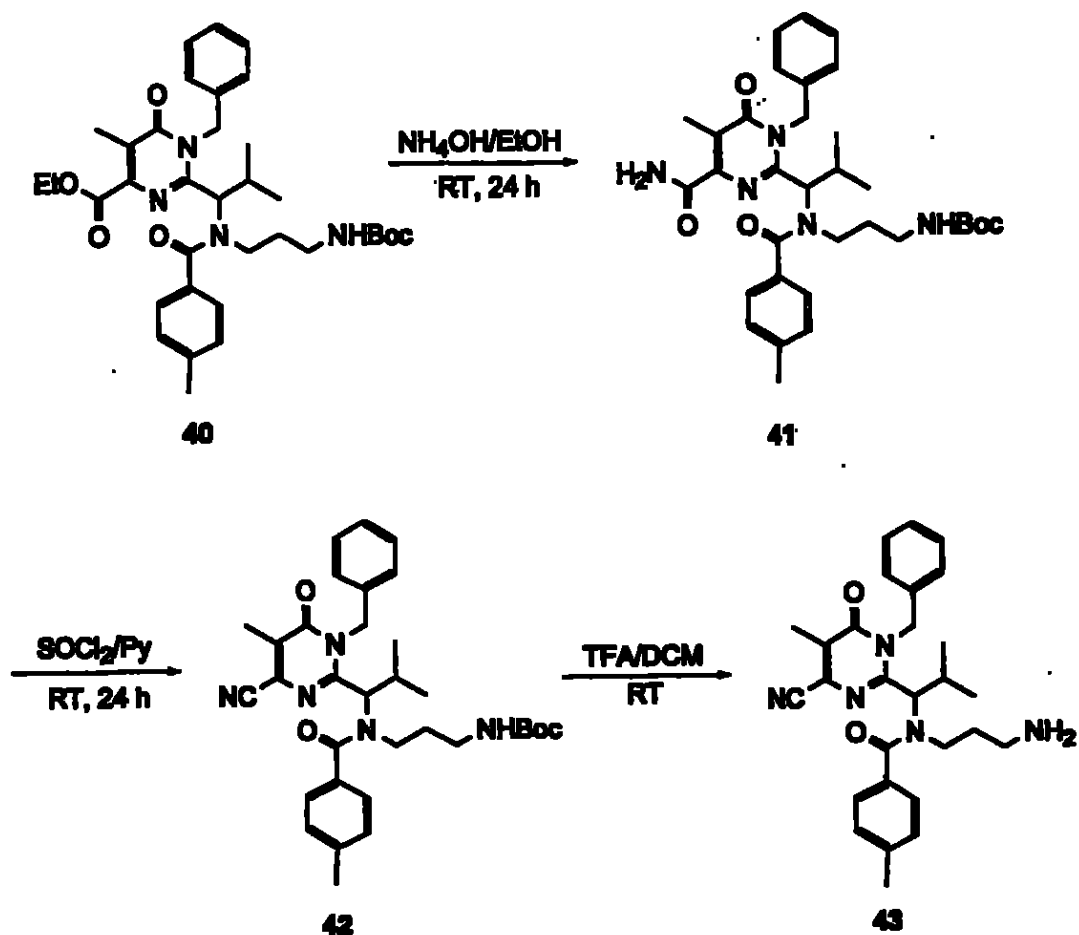
Utilizando los procesos expuestos anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

Estructura	Masa Molecular
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	446.58462
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	508.654
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-propil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	474.63778
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	474.63778
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metoximetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	476.6106
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-hidroximetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	462.58402
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	500.5560096
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	460.6112
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(3-benzil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-quinazolin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	486.64848
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metoxi-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	462.58402

N-[1-(4-Acetilamino-1-benzil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida	489.6094
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	446.58462
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	432.55804
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-isopropil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	488.66436
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-fluoro-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	464.5750832
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-bromo-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	525.48068
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1,5-dibenzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	536.70716
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	471.59412
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida	478.6016632
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metoxi-benzamida	476.6106
(3-Amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	451.56142
(3-Amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico	504.64822
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-6-metil-nicotinamida	461.5993
(3-Amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico	462.5874
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-ciano-benzamida	471.59412

N-{3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-2-metoxi-acetamida	414.54122
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzenosulfonamida	496.6659
(3-Amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico	490.59412
Éster etilo del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico	518.64728
(3-Amino-propil)-(1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico	466.63992

Ejemplo 6



A una solución a temperatura ambiente de pirimidinona 40 (238 mg, 0.385 mmol) en etanol (3 mL) se agregó amoníaco acuoso concentrado (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El etanol fue eliminado al vacío, y la capa acuosa remanente fue extraída con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de los disolventes, el sólido amorfo resultante se purificó mediante cromatografía ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano) para proporcionar 41 (135 mg) como un sólido de color blanco, el cual fue caracterizado por ¹H-NMR y análisis LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 589.73).

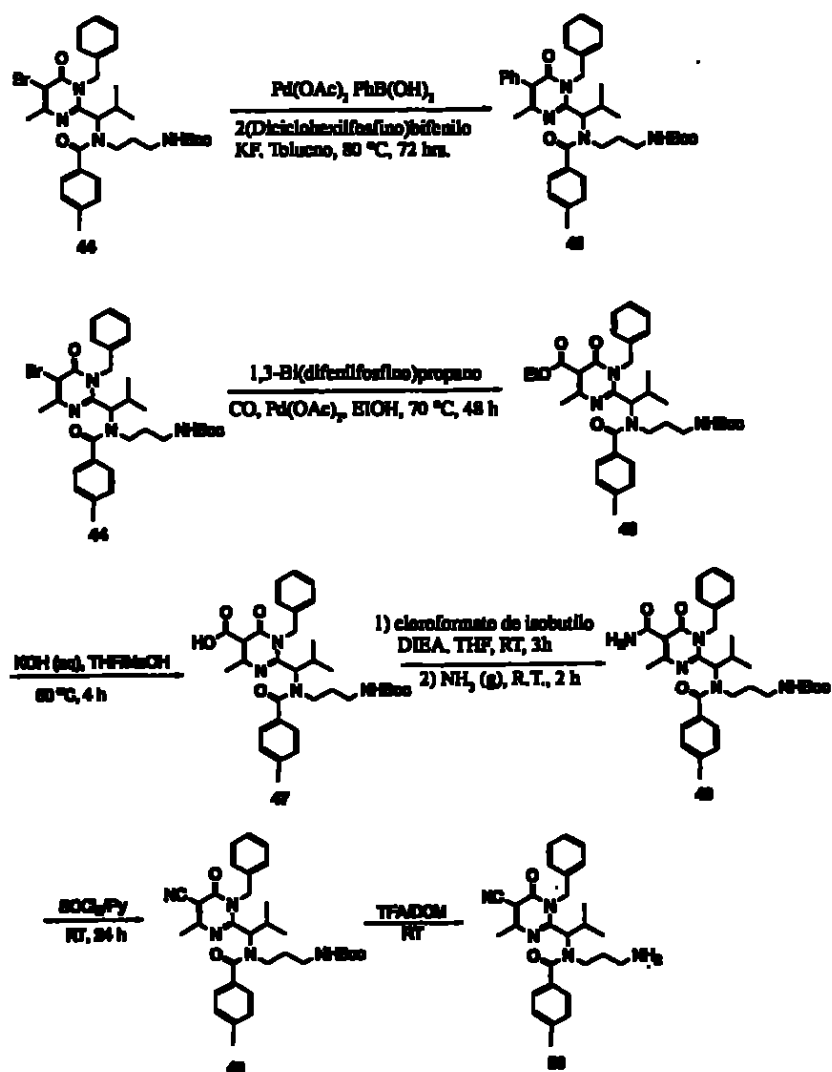
10 A una solución a temperatura ambiente de pirimidinona 41 (76 mg, 0.128 mmol) en piridina (5 mL) se agregó cloruro de tionilo (200 L, 1.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente el disolvente fue retirado al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano) para proporcionar el nitrilo 42 (46 mg) como un producto sólido de color blanco, el cual fue caracterizado completamente por ¹H-NMR y LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 571.71).

A una solución a 0 °C de pirimidinona 42 (46mg, 0.08 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se secó al alto vacío durante 1 hora y posteriormente se disolvió en acetato de etilo (25 mL). La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y saturado, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, metanol/ diclorometano) produjo el producto 43 deseado (27 mg), el cual fue caracterizado por ¹H-NMR y análisis LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 471.59).

Utilizando los procesos expuestos anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

Estructura	Masa Molecular
Éster de etilo del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico	518.64728
Amida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxílico	489.6094
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	471.59412

Ejemplo 7



Pirimidinona **44** (375 mg, 0.599 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo (4.0 mg, 0.012 mmol), acetato de paladio (1.3 mg, 0.006 mmol), ácido fenilborónico (110 mg, 0.899 mmol), y fluoruro de potasio (104 mg, 1.798 mmol) se colocaron en un tubo re-sellable de Schlenk. El tubo se evacuó y rellenó con nitrógeno tres veces. Posteriormente se agregó
5 tolueno (3 mL) mediante una jeringa, y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 72 h. Posteriormente la mezcla de reacción se diluyó con éter de dietilo (15 mL) y se lavó con solución acuosa de hidróxido de potasio (20 mL, 1 M). Las capas acuosas se extrajeron con éter de dietilo (2 x 15 mL), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna
10 ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) produjo el producto **45** deseado (160 mg), el cual fue totalmente caracterizado por ¹H-NMR y análisis LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 622.80).

A una solución de pirimidinona **44** (750 mg, 1.20 mmol) en etanol anhidro (5 mL) en un tubo de vidrio de pared gruesa se agregó bi(difenilfosfino)propano (124 mg, 0.30
15 mmol), trietilamina (1.673 mL, 12.0 mmol) y acetato de paladio (51 mg, 0.23 mmol). El tubo se evacuó y rellenó con monóxido de carbono tres veces y posteriormente se presurizó con monóxido de carbono (30 psi). La mezcla se calentó a 70 °C durante 48 horas. El etanol se evaporó, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas
20 orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) produjo **46** (357 mg), el cual fue caracterizado por ¹H-NMR y análisis LC/MS (LRMS (MH) *m/z* 618.76).

A una solución a temperatura ambiente del éster **46** (382 mg, 0.617 mmol) en
25 tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (5 mL) se agregó hidróxido de potasio acuoso (2.5 mL, 1.0 M). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 4 horas. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, y los disolventes fueron eliminados al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1.0 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas
30 combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. El ácido **47** (320 mg)

fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto 47 fue caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y análisis LC/MS (LRMS (MH) m/z 590.71).

A una solución a temperatura ambiente del ácido 47 (310 mg, 0.53 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) se le agregó sucesivamente diisopropiletilamina (274 L, 1.58 mmol) y cloroformato de isobutilo (83 L, 0.63 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente la reacción se enfrió a 0 °C y se purgó con amoniaco gaseoso durante 45 minutos. Entonces se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante unos 45 minutos adicionales. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y agua (15 mL). Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano) produjo el producto 48 (156 mg), el cual fue caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y análisis LC/MS (LRMS (MH) m/z 589.73).

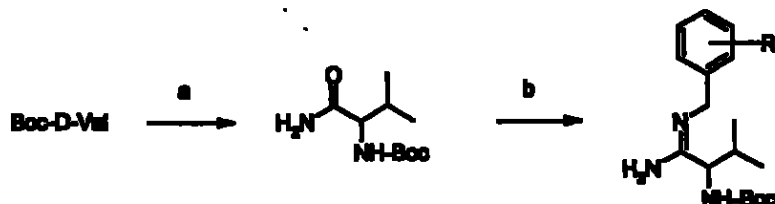
A una solución a temperatura ambiente de pirimidinona 48 (105 mg, 0.178 mmol) en piridina (10 mL) se agregó cloruro de tionilo (250 L, 1.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente los disolventes fueron retirados al vacío, y El residuo se purificó mediante cromatografía ultra rápida (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano) para proporcionar 49 (65 mg) como un sólido cristalino, el cual fue caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y LC/MS (LRMS (MH) m/z 571.71).

A una solución a 0 °C de pirimidinona 49 (65mg, 0.08 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se secó al alto vacío durante 1 hora y entonces se disolvió en acetato de etilo (25 mL). La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y saturado, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna ultra rápida (gel de sílice, metanol/ diclorometano) produjo el producto 50 desecado (37 mg), el cual fue totalmente caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y análisis LC/MS (LRMS (MH) m/z 471.59).

Utilizando los procesos expuestos anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

Estructura	Masa Molecular
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-bromo-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	525.48068
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	522.68058
Éster de etilo del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico	518.64728
Amida del ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico	489.6094
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	471.59412

Ejemplo 8



5

Condiciones: a) $i\text{BuOCOCl}$, Et_3N , THF; NH_4OH ; b) $\text{Et}_3\text{O-PF}_6$, CH_2Cl_2 ; $\text{R}_1\text{PhCH}_2\text{NH}_2$, EtOH , 60°C , 24 hrs.

Éster t-butilo del ácido [(R)-1-(N-benzil-carbamimidoil)-2-metil-propil]-carbámico

10

a) Amida de Boc-D-Valina

15

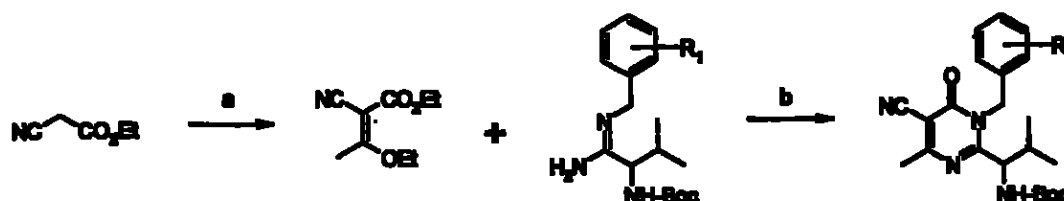
A una solución de Boc-D-Valina (25 g, 115 mMol) en THF (300 mL) a 0°C se agregó N-metilmorfolino (15 mL, 136 mMol) seguido de la adición por goteo de cloroformato de butilo (18 mL, 139 mMol) durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos después de lo cual se vertió rápidamente en la reacción una solución de NH_4OH al 30% en peso (50 mL, 385 mMol). (Se observó una evolución vigorosa del gas, la cual cesó en unos cuantos minutos). Se permitió que la reacción se calentara a RT y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío en un roto-evaporador a

un volumen al cual precipitó la mayoría del producto. La lechada blanca y espesa se diluyó con un volumen igual de agua, se filtró, enjuagó con agua, se secó con presión y posteriormente se secó al vacío para dar el compuesto del título (22.56 g, 91 %) como un sólido de color blanco: ^1H NMRR (400 MHz, CDCl_3) 6.17 (br s, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 5.12 (d, 1 H), 4.00 (app. t, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 0.99 (d, 3 H), 0.94 (d, 3 H).

b) Éster t-butilo del ácido [(R)-1-(N-benzil-carbamimidoil)-2-metil-propil]-carbámico

A una solución agitada de amida de Boc-D-Valina (10 g, 46 mMol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se agregó hexafluorofosfato de trietiloxonio (13.0 g, 48 mMol). (La reacción inició como una suspensión que se aclaró gradualmente.) La reacción se agitó durante 48 h a RT, se vertió en un embudo de separación, se lavó con Na_2CO_3 1 N, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Al aceite remanente se le agregó benzilamina (5.0 mL, 23 mMol) y EtOH (20 mL). La reacción se agitó a 60 °C durante 24 h. Después de enfriarse a RT la mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se obtuvo el compuesto del título (14.16 g, >95% puro mediante LCMS) sin purificación adicional como un aceite amarillo pálido que eventualmente solidificó en un sólido ceroso: MS (ES) m/e 306.4 (M + H)⁺.

Ejemplo 9



Condiciones: a) ortoacetato de trietilo, HOAc, destilación; b) EtOH, reflujo, 18 h.

Éster t-butilo del ácido [1-(3-benzil-5-ciano-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-carbámico

a) 2-Etoxietiliden-cianoacetato de etilo

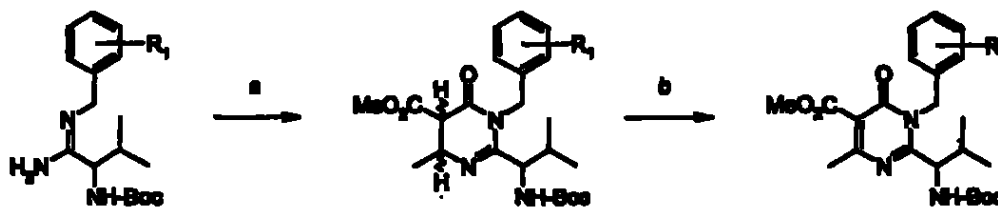
A una solución de cianoacetato de etilo (46.8 g, 414 mMol) y ortoacetato de trietilo (84.4 g, 520 mMol), en un frasco de fondo redondo de 250 mL y equipado con un cabezal de destilación de trayectoria corta, se agregó HOAc (1.2 mL, 21 mMol). La reacción se calentó lentamente a 135 °C y se mantuvo a esa temperatura para retirar mediante

destilación el alcohol de etilo que se produjo. (La destilación comenzó a ~106 °C.) A intervalos de 15 minutos se agregó HOAc (1.2 mL, 21 mMol) a la reacción unas tres veces adicionales. Posteriormente la reacción se calentó lentamente a los 150 °C y entonces se enfrió a ~80 °C. Se obtuvo el producto del título (62.64 g, 82%) mediante destilación de trayectoria corta al alto vacío (p.e. 128 °C, HV) como un sólido cristalino de color amarillo pálido. (Nota; El enfriamiento hacia el condensador se detuvo para evitar el taponamiento): ¹H NMRR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (q, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 1.43 (t, 3 H), 1.31 (t, 3H).

b) Éster t-butilo del ácido [1-(3-benzil-5-ciano-6-metil-4-oxo-3,4-dihidropirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-carbámico

A una solución agitada del éster t-butilo del ácido [(R)-1-(N-benzil-carbamimidol)-2-metil-propil]-carbámico (14.16 g, 46 mMol) en EtOH (50 mL) se le agregó 2-etoxietiliden-cianoacetato de etilo (8.4 g, 46 mMol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h, se enfrió a RT y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultra rápida en gel de sílice (5% EtOAc, CH₂Cl₂) seguida de la cristalización a partir de EtOAc, hexano y Et₂O, éter de pet., proporcionó el compuesto del título (8.03 g, 44%) como un sólido de color blanco: MS (ES) m/e 397.2 (M + H)⁺.

Ejemplo 10



Condiciones: a) etilidenomalonato de dimetilo, MeOH; b) NBS, cat. peróxido de benzoilo, K₂CO₃, reflujo de CCl₄

Éster de metilo del ácido 1-benzil-2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

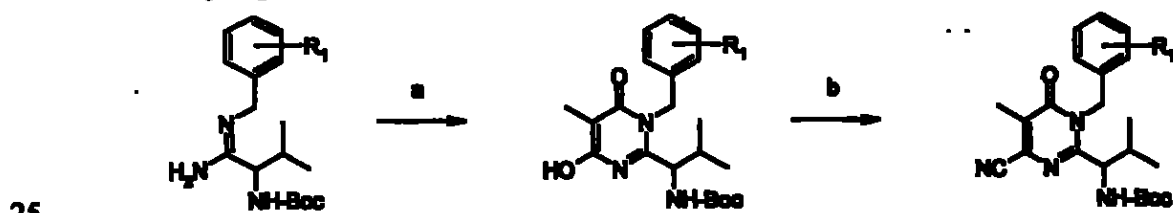
a) Éster de metilo del ácido 1-benzil-2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico

A una solución del éster de t-butilo del ácido [(R)-1-(N-benzil-carbamimidoyl)-2-metil-propil]-carbámico (7.08 g, 23 mMol) en MeOH (15 mL) se agregó etilidenomalonato de dimetilo (3.64 g, 23 mMol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 110 °C permitiendo que el MeOH se eliminara por destilación. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 110 °C y posteriormente se permitió que se enfriara a RT. La purificación mediante cromatografía ultra rápida (25% EtOAc, hexano) dio el compuesto del título (6.37 g, 64%) como un aceite: ~ (3:1) mezcla de diaestereómeros mediante LCMS; MS (ES) m/e 432.2 y 432.4 (M + H)+.

b) Éster de metilo del ácido 1-benzil-2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

A una solución agitada del éster de metilo del ácido 1-benzil-2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico (6.37 g, 14.8 mMol) en CCl₄ (150 mL) se agregó K₂CO₃ (4.0 g, 29 mMol), N-bromosuccinimida (2.63 g, 14.8 mMol) y peróxido de benzoilo (0.18 g, 0.74 mMol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 0.5 h, se enfrió a RT, y se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y se enjuaga con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultra rápida (gradiente escalonado de 0 a 5% EtOAc en CH₂Cl₂). El producto semi-purificado se llevó a una solución de EtOAc al 10% en hexano (10 mL) punto en el cual el producto comenzó a cristalizarse. La mezcla se diluyó con una solución de Et₂O al 20% en Et₂O de pet. (50 mL), se trituró, filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (2.56 g, 40%) como un sólido de color blanco: MS (ES) m/e 432.2 y 430.2 (M + H)+.

Ejemplo 11



Condiciones: a) Éster etilo del ácido 2-clorocarbonil-propionico, Et₃N, CH₂Cl₂; DMF 100 °C 18 h; b) NaH, DMF; PhN(Tf)₂; Zn(CN)₂, (PPh₃)₄Pd, DMF, 90 °C, 4 h.

Éster t-butilo del ácido [1-(3-benzil-5-metil-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-carbámico

a) Éster t-butilo del ácido [1-(3-benzil-5-metil-6-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-carbámico

5 A una solución agitada del éster de t-butilo del ácido [(R)-1-(N-benzil-carbamimidoil)-2-metil-propil]-carbámico (16.37 g, 53.6 mMol) in CH_2Cl_2 (150 mL) con enfriamiento a 0 °C se agregó Et_3N (9 mL, 64.3 mMol) seguido por el éster de etilo del ácido 2-clorocarbonil-propionico (10 g, 60.8 mMol) por goteo durante 15 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a RT y se agitó durante 4 h, se vertió en un embudo
10 de separación, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó a sequedad al vacío. La acilamidina sin purificar (~90% pura mediante LCMS, MS (ES) m/e (M+H)+ 434.4) fue llevada a DMF (150 mL) y se calentó a 100 °C con agitación durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultra rápida (90:10:1, CH_2Cl_2 : EtOAc : HOAc) posteriormente (30:70:1, EtOAc : hexano : HOAc)
15 para dar el compuesto del título (8.42 g, 41 %) como un sólido oscuro: MS (ES) m/e 388.2 (M + H)+.

b) Éster de t-butilo del ácido [1-(3-benzil-5-metil-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-carbámico

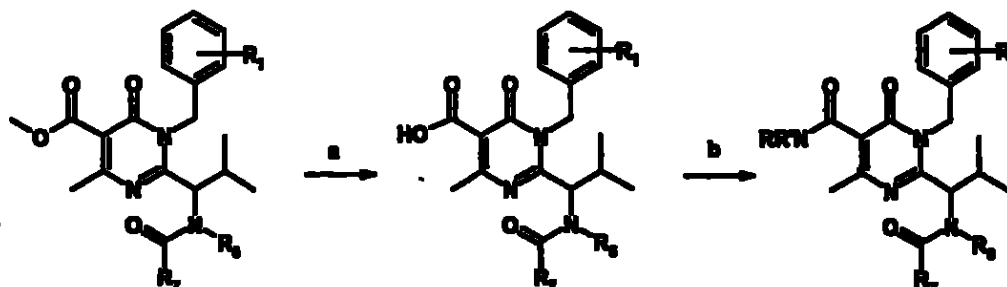
A una solución agitada del éster t-butilo del ácido [1-(3-benzil-5-metil-6-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-carbámico (8.42 g, 21.7 mMol) en DMF
20 (150 mL) se agregó por partes una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (0.95 g, 24 mMol). Después de una agitación durante 15 minutos a RT, se agregó N-feniltrifluorometanosulfonimida (8.6 g, 24 mMol). La mezcla de reacción se agitó a RT por 18 h, se concentró al vacío, se llevó a EtOAc, se lavó con NH_4Cl saturado, se secó
25 (MgSO_4); se filtró y evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultra rápida (gradiente escalonado de 0 a 5% EtOAc en CH_2Cl_2) posteriormente (10% EtOAc/ hexano)
dio el triflato semi-purificado (11.70 g), (MS (ES) m/e 520.2 (M + H)+, que contenía 23% $\text{PhNHSO}_2\text{CF}_3$ por LCMS) como un sólido de color blanco.

Al triflato crudo con agitación en DMF (150 mL) se agregó $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2.6 g, 22.2
30 mMol) y $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (2.6 g, 2.3 mMol). La mezcla de reacción se calentó bajo Ar a 90 °C por 4 h, se enfrió a RT, y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultra

rápida (gradiente escalonado de 0 a 5% EtOAc en CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (7.11 g, 82%) como un sólido de color blanco: MS (ES) m/e 520.2 (M + H)⁺.

Ejemplo 12

5



Condiciones: a) KOH 1 N, THF, MeOH, 60 °C; b) RR'NH, EDC, HOBT, TEA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente; posteriormente TFA.

10 Etilamida del ácido 2-{(R)-[(3-amino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

a) Ácido 1-benzil-2-{(R)-[(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

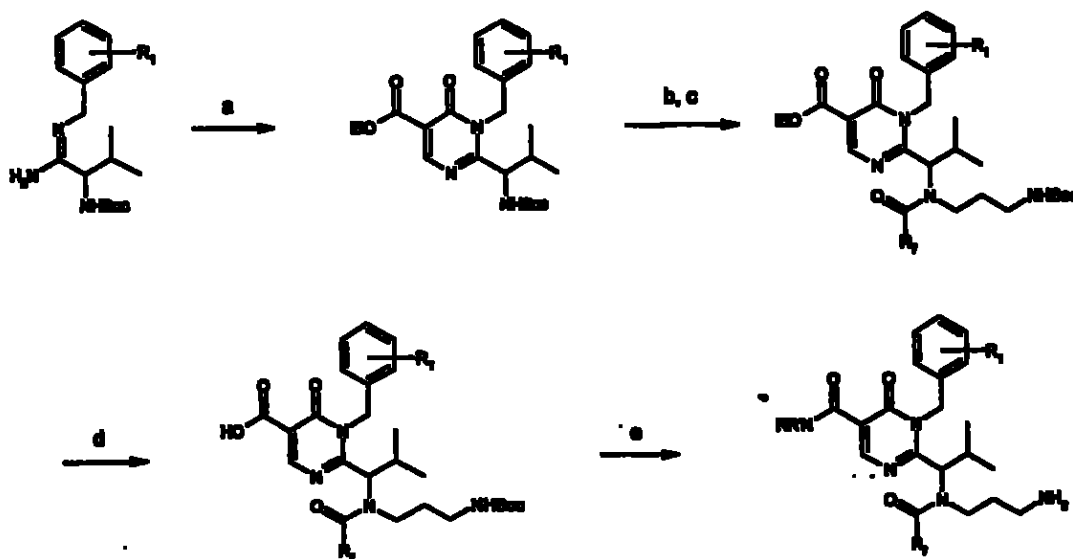
15 A una solución del éster de metilo del ácido 1-benzil-2-{(R)-[(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico (2.75 g, 4.55 mmol) en THF (60 mL) se agregó MeOH (30 mL) seguido de KOH 1 N (18.2 mL, 18.2 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 3 h, posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (75 mL), se ajustó a un pH ~7 con HCl 1N, y se extrajo con EtOAc (3 X 75 mL). Los
20 extractos se secaron con sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2.69 g (100%) del ácido 1-benzil-2-{(R)-[(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico como un aceite que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional MS (ES) m/e 591.4 (M + H)⁺.

25 b) Etilamida del ácido 2-{(R)-[(3-amino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

262

A una solución del ácido 1-benzil-2-{(R)-[(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0.169 mmol) en CH₂Cl₂ (1.7 mL) se agregó EDC (36 mg, 0.186 mmol), HOBt (25 mg, 0.186 mmol), TEA (28 uL, 0.203 mmol) seguido de etilamina (85 uL de una solución 2.0 M en THF, 0.169 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, posteriormente se agregó TFA (1 mL). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 47 mg (53%) de etilamida del ácido 2-{(R)-[(3-amino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico como un sólido de color amarillo pálido: MS (ES) *m/e* 518.4 (M + H)⁺.

Ejemplo 13



15 Condiciones: a) Etoximetilenomalonato de dietilo, MeOH; b) HCl 4 M/ dioxano posteriormente NaOH aq. 1 M; OHC(CH₂)₂NHBoc, NaB(OAc)₃H, CH₂Cl₂; c) R₁COCl, DIEA, CH₂Cl₂; d) KOH 4 M, EtOH/H₂O; e) RR'NH₂, EDC/HOBt, DMF; posteriormente HCl 4 M/ dioxano.

20 Hidrocloruro de fenilamida del ácido 2-(((3-amino)propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-1-benzil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

a) Éster de etilo del ácido 1-benzil-2-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

Siguiendo el procedimiento de Veale, *J. Org. Chem.*, **58**, 4490 (1993), para el éster *ter*-butilo del ácido [1-(*N*-benzil-carbamimidoil)-2-metil-propil]-carbámico (10.86 g, 35.6 mmol) en metanol (160 mL) se agregó etoximetilenomalonato de dietilo (7.7 g, 35.6 mmol). La reacción se equipó con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C hasta que todo el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con HCl 1N y agua, se secó en (Na₂SO₄) y se concentró. El jarabe de color amarillo pálido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 b) Éster etilo del ácido 1-bencil-2-[1-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propilamino)-2-metil-propil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

Al éster de etilo del ácido 1-benzil-2-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico (14.22 g de la etapa anterior) se agregó una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 mL, 200 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter. La capa acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo en éter. La capa de éter se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar un sólido cristalino de color naranja. Este sólido (7.08 g, 21.5 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (100 mL) y a esto se agregó éster *ter*-butilo del ácido (3-oxo-propil)-carbámico (3.076 g, 17.76 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 mL) seguido de la adición por partes de triacetoxiborohidruro de sodio (5.65 g, 26.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno, tiempo en el cual la reacción se hizo básica con bicarbonato de sodio saturado. Las capas fueron separadas, la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida en gel de sílice (1:1 hexanos: EtOAc) para dar el compuesto del título como una esponja de color amarillo pálido (5.59 g, 32%, 3 etapas). MS(ES+) *m/e* 487 [M+H]⁺.

25 c) Éster de etilo del ácido 1-benzil-2-[[3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metilpropil}-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

30

Una solución del éster de etilo del ácido 1-benzil-2-[1-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propilamino)-2-metil-propil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico (1.45 g, 2.98 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1.93 g, 14.91 mmol), y cloruro de *p*-toluoilo (1.38 g, 8.95 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra rápida (2:1 hexanos : EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1.22 g, 68%). MS(ES+) m/e 605 [M+H]⁺.

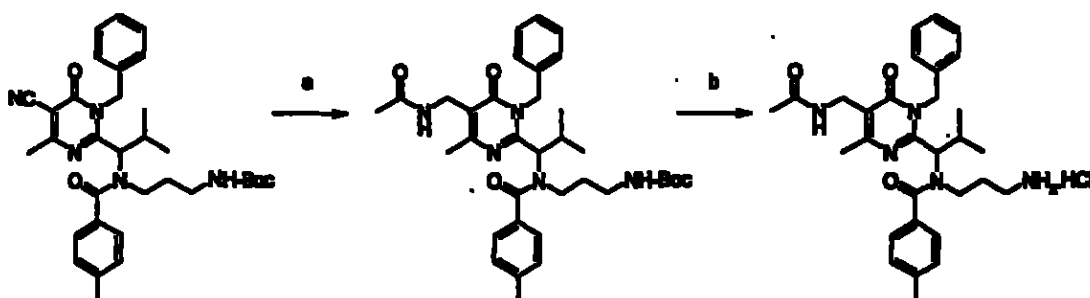
d) Éster de etilo del ácido 1-benzil-2-[[3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metilpropil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

A una solución del éster de etilo del ácido 1-benzil-2-[[3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metilpropil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico (1.22 g, 2.02 mmol) en EtOH (18 mL) se agregó una solución de hidróxido de potasio (0.453 g, 8.068 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se acidificó con HCl 1N a un pH = 2. El precipitado resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1.124 g, 96%). MS(ES+) m/e 577 [M+H]⁺.

e) Hidrocloruro de fenilamida del ácido 2-[[3-(3-amino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-metil-propil]-1-benzil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxílico

A una solución de ácido 1-benzil-2-[[3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-metilpropil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxílico (0.171 g, 0.297 mmol) en DMF (3 mL) se agregó EDCI (0.0568 g, 0.297 mmol), monohidrato de HOBt (0.04 g, 0.297 mmol), y anilina (0.0276 g, 0.297 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se mitigó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo resultante se agitó con un exceso de HCl 4 M en dioxano por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trituró con éter de dietilo, y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido dorado (0.086 g, 50 %, 2 etapas). MS(ES+) m/e 552 [M+H]⁺.

Ejemplo 14



Condiciones: a) H_2 , 10% Pd/C, HOAc; Ac_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 b) HCl 4N, dioxano

5

Sal de HCl de N-{1-[5-(acetilamino-metil)-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-ilo]-2-metil-propil}-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida

a) Éster *tert*-butilo del ácido {1-[{1-[5-(acetilamino-metil)-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-propil}-carbámico

10

A una solución agitada del éster *tert*-butilo del ácido {1-[{1-[5-ciano-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-propil}-carbámico (350 mg, 0.6 mMol) en HOAc (10 mL) se agregó cuidadosamente 10% Pd/C (150 mg). La mezcla de reacción se hidrógeno bajo un globo de hidrógeno durante 18 h a RT, se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con HOAc y se evaporó al vacío. A la amina cruda (~34% pura mediante LCMS, MS (ES) m/e 576.4 (M + H)⁺) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agregó con agitación Et_3N (280 μ L, 2 mMol) y Ac_2O (114 μ L, 1.2 mMol). Después de agitar a RT por 2 h la mezcla de reacción se concentró al vacío, se llevó en EtOAc, se lavó con Na_2CO_3 1N, HCl 1 N, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultra rápida (80% EtOAc / hexano) dio el compuesto del título (0.10 g, 27%) como un sólido oscuro: MS (ES) m/e 618.4 (M + H)⁺.

15

20

b) Sal de HCl de N-{1-[5-(acetilamino-metil)-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida

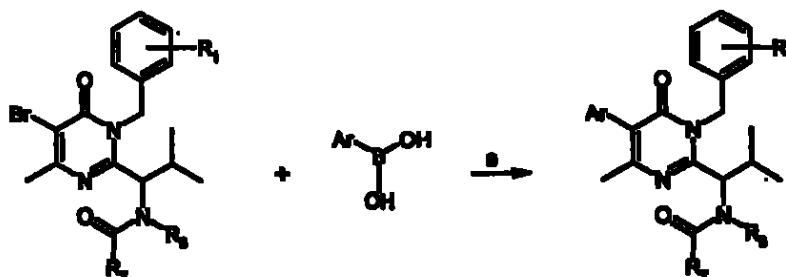
Al éster *tert*-butilo del ácido {1-[{1-[5-(acetilamino-metil)-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-(1-*p*-tolil-metanoil)-amino]-propil}-carbámico

25

(0.10 g, 0.16 mMol) se agregó una solución de HCl 4N en dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó por 1 h a RT y entonces se evaporó al vacío. La tritución con Et₂O, la filtración y el secado al vacío dio el compuesto del título (54 mg, 61 %) como un sólido oscuro: MS (ES) m/e 518.6 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 15



Condiciones: a) Na₂CO₃, PdCl₂(PPh₃)₂, MeCN-H₂O, microondas, 5 min.

10

N-(3-amino-propil)-N-{(R)-1-[1-benzil-5-(3-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida

a) N-(3-amino-propil)-N-{(R)-1-[1-benzil-5-(3-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida

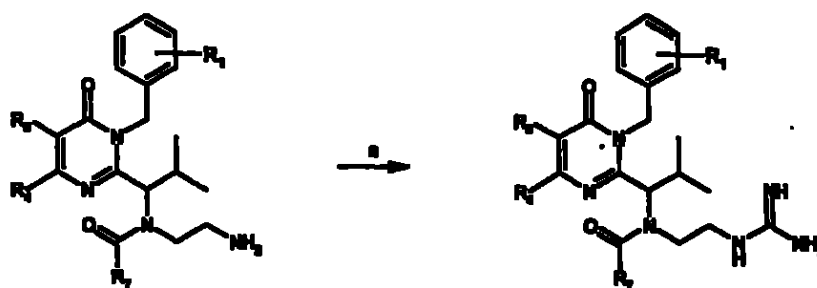
15

Se cargó un frasco de reacción de microondas de Smith de 10 mL con N-(3-amino-propil)-N-[(R)-1-(1-benzil-5-bromo-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida (50 mg, 0.095 mmol), ácido 3-cloroborónico (14.9 mg, 0.095 mmol), Na₂CO₃ (20.1 mg, 0.190 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3.3 mg, 0.005 mmol), seguido de MeCN-H₂O (1:1, 0.4 mL). La mezcla se purgó con gas de argón, se selló y se sometió al reactor de microondas durante 5 min a 150 °C. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 27.5 mg (51 %) de N-(3-amino-propil)-N-[(R)-1-[1-benzil-5-(3-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida como un sólido de color amarillo: MS (ES) m/e 557.4 (M + H)⁺.

20

25

Ejemplo 16



Condiciones: a) Hidrocloruro de 1H-pirazol-1-carboxamida, DIEPA, DMF, rt.

5

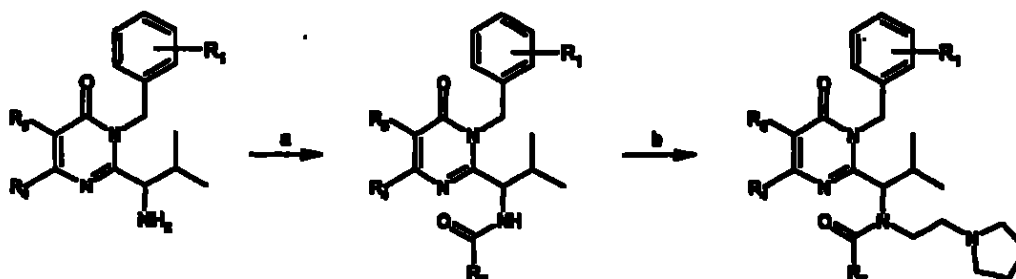
N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-(2-guanidino-etil)-4-metil-benzamida

A una solución de N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-(2-amino-etil)-4-metil-benzamida (75 mg, 0.16 mMol) en DMF (1.5 mL) se agregó hidrocloruro de 1H-pirazol-1-carboxamida (25 mg, 0.17 mMol) y amina de diisopropiletilo (57 L, 0.33 mMol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h, se mitigó con agua (2 mL) y se diluyó con cloruro de metileno (2 mL). La capa acuosa se ajustó a un pH 7 y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación del residuo mediante HPLC de fase inversa aportó el compuesto del título (38 mg, 37%) como un polvo de color blanco. MS (ES) m/e 500.4 (M+H)+.

10

15

Ejemplo 17



20

Condiciones: a) $R_7\text{COC}l$, trietilamina, diclorometano, temperatura ambiente; b) $C_4H_9NCH_2CH_2Cl$, hidruro de sodio, N,N-dimetilformamida, temperatura ambiente.

N-[(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilo-etil)-benzamida

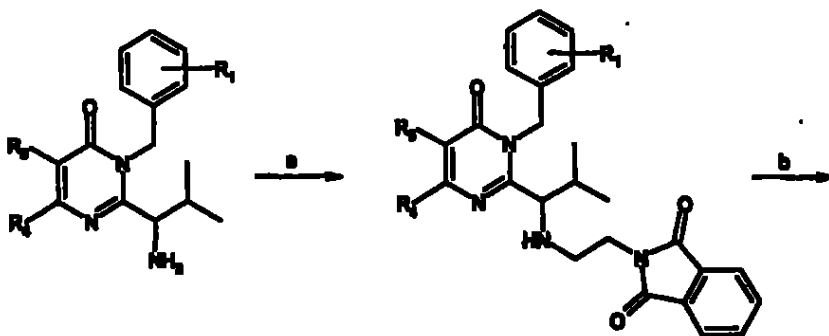
a) N-[(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida

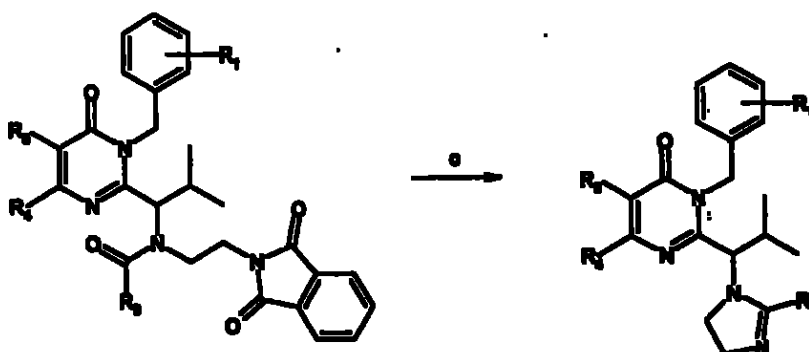
5 A la 2-((R)-1-amino-2-metil-propil)-3-benzil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona (50 mg, 0.175 mMol) y trietilamina (49 L, 0.350 mMol) en CH₂Cl₂ se le agregó cloruro de 4-metil-benzoilo (21 L, 0.157 mMol). La mezcla de reacción se agitó a RT por 48 h, se mitigó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para dar el
10 compuesto del título (50 mg, 72 %) como un aceite sin color. MS (ES) m/e 404.2 (M + H)+.

b) N-[(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilo-etil)-benzamida

A la N-[(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida (50 mg, 0.123 Mmol) en DMF se agregó hidruro de sodio (5 mg, 0.147 Mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 a RT y posteriormente se agregó 1-(2-cloro-etil)-pirrolidino (20 mg, 0.135 mmol) (Tilford et al.; *J. Am. Chem. Soc.*; 70; 1948; 4001). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 24 h, se mitigó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas
15 con agua (1 x 20 ml), salmuera (1 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título (30 mg, 49 %) como un aceite sin color: MS (ES) m/e 501.4 (M + H)+.

Ejemplo 18





Condiciones: a) $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$, AcOH, DCE, rt; b) R_3COCl , DIEPA, tolueno, 100 °C; c) hidrazina, EtOH, 70 °C.

5 3-Benzil-5,6-dimetil-2-[(R)-2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo)-propil]-3H-pirimidin-4-ona

a) 2-{2-[(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propilamino]-etil}-isoindol-1,3-diona

Se disolvieron 2-((R)-1-amino-2-metil-propil)-3-benzil-5,6-dimetil-3-H-pirimidin-
10 4-ona (0.500 g, 1.75 mMol) y 2H-isoindol-2-acetaldehído [2913-97-5] (0.661 g, 3.50 mMol) en dicloroetano (20 mL). Se agregó ácido acético glacial (0.400 mL, 0.70 mMol) seguida de triacetoxi bromohidruro de sodio (0.942 g, 4.40 mMol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 3.5 h. La reacción fue mitigada con NaHCO_3 (saturado y acuoso) y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica fue evaporada
15 bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultra rápida. (EtOAc / hexano gradiente del 50-95%) para dar el compuesto del título 420 mg (0.92 mMol) MS (ES) m/e 459 (M + H)+.

b) N-[(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-[2(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo-etilo)-4-metil-benzamida

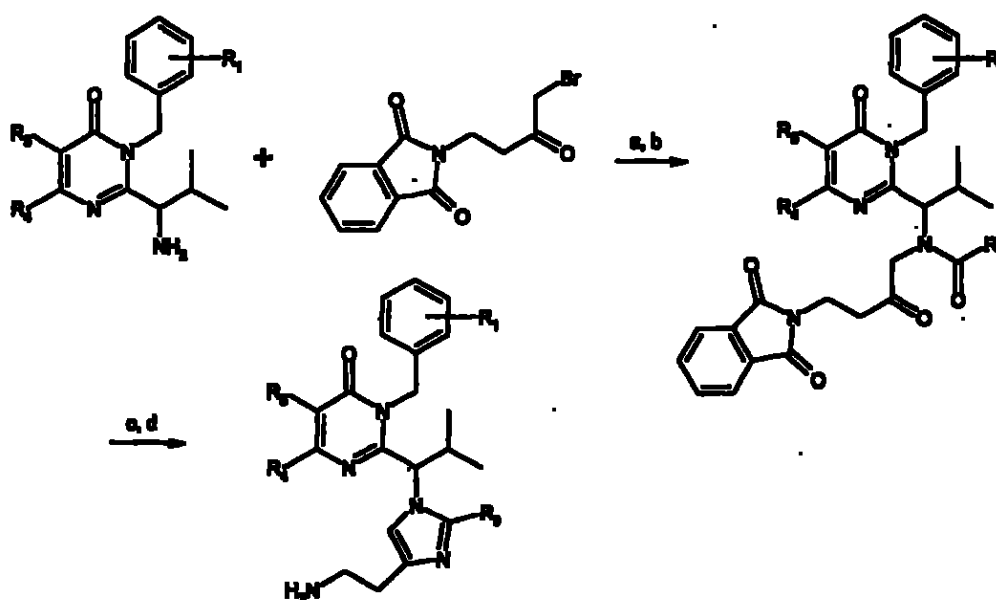
20 Se disolvió cloruro de p-toluoilo (0.033 mL, 0.25 mMol) en tolueno (2 mL) y se trató con DIPEA (0.093 mL, 0.53 mMol) seguido de 2-{2-[(R)-1-(benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propilamino]-etil}-isoindol-1,3-diona (0.100 g, 0.22 mMol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida y se purificó mediante

cromatografía ultra rápida. (EtOAc / hexano gradiente de 0-55%) para dar el compuesto del título 0.075 g (0.13 mMol) MS (ES) m/e 577 (M+ H)+.

c) 3-Benzil-5,6-dimetil-2-[(R)-2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo)-propil]-3H-pirimidin-4-ona

- 5 La amina protegida con ftalimida, N-[(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-etil]-4-metil-benzamida, (0.075 g, 0.13 mMol) se trató con monohidrato de hidrazina (0.013 mL, 0.26 mMol) en etanol (1 mL) a 70 °C por 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y se disolvió en tolueno (1 mL) y se calentó a 120 °C durante 20 h. La
- 10 mezcla de reacción se concentró al vacío, se llevó a CH₃CN y se purificó mediante HPLC de fase inversa (YMC, ODS-A, 20 min, gradiente de 5-90%, CH₃CN : H₂O, 0.1% TFA) Las fracciones fueron recolectadas y evaporadas para dar el compuesto del título como un aceite de color claro (0.016 g): MS (ES) m/e 429.4 (M + H)+.

15 Ejemplo 19



Condiciones: a) DIPEA, DMF, rt; b) R₉COCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt; c) NH₄OAc, AcOH, reflujo; d) hidrazina, EtOH, rt.

2-{1-[4-(2-Amino-etil)-2-p-tolil-imidazol-1-ilo]-2-metil-propil]-3-bencil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona

a) 2-{4-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propilamino]-3-oxo-butil}-isoindol-1,3-diona

5 A la 2-(1-amino-2-metil-propil)-3-bencil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona (0.66 g, 2.33 mmol) en DMF (15 mL) se agregó 2-(4-bromo-3-oxo-butil)-isoindol-1,3-diona (0.69 g, 2.33 mmol), preparada como se describe en el documento WO89/10360) y N,N-diisopropiletilamina (0.301 g, 2.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc/ agua, se lavó con agua, 10 se secó (Na₂SO₄), y se evaporó para dar el compuesto del título como una espuma de color blanco (1.04 g, 89%). MS(ES+) m/e 501 [M+H]⁺.

b) N-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-2-oxo-butil]-4-metil-benzamida

A la 2-{4-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propilamino]-3-oxo-butil}-isoindol-1,3-diona (1.024 g, 2.046 mmol) en CH₂Cl₂ (14 mL) se agregó trietilamina (0.31 g, 3.069 mmol) y cloruro de p-toluoilo (0.474 g, 3.069 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante 15 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (1:1 hexanos : EtOAc) para dar el compuesto del título como una espuma de color blanco (0.885 g, 70%). MS(ES+) m/e 619 [M+H]⁺. 20

c) 2-(2-{1-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-2-p-tolil-1H-imidazol-4-ilo}-etil)-isoindol-1,3-diona

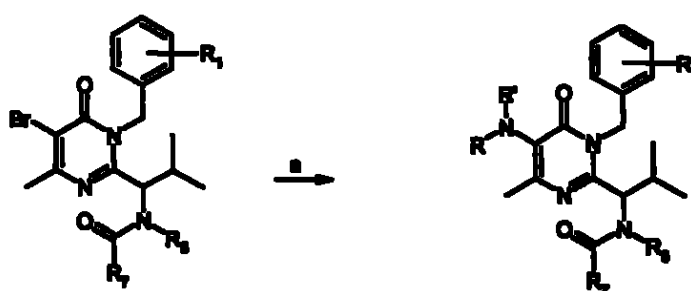
A la N-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-N-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-2-oxo-butil]-4-metil-benzamida (0.884 g, 1.62 25 mmol) en ácido acético glacial (15 mL) se le agregó acetato de amoníaco (6.22 g, 80.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se basificó con NaHCO₃ saturado, se extrajo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (3:1 EtOAc : 30 hexanos) para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido (0.371 g, 38%). MS(ES+) m/e 600 [M+H]⁺.

d) 2-{1-[4-(2-amino-etil)-2-p-tolil-imidazol-1-ilo]-2-metil-propil}-3-benzil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona

A la 2-(2-{1-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo)-2-metil-propil]-2-p-tolil-1H-imidazol-4-ilo}-etil)-isoindol-1,3-diona (0.371 g, 0.619 mmol) en EtOH (14 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (0.138 g, 2.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (90:9:1 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0.209 g, 72%). MS(ES)+ m/e 470 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 20



Condiciones: a) RR'NH, t-butoxido de sodio, Pd₂dba₃, (S)-BINAP, CH₃CN, 90° C.

15

N-(3-amino-propil)-N-{(R)-1-[1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenilamino-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil benzamida

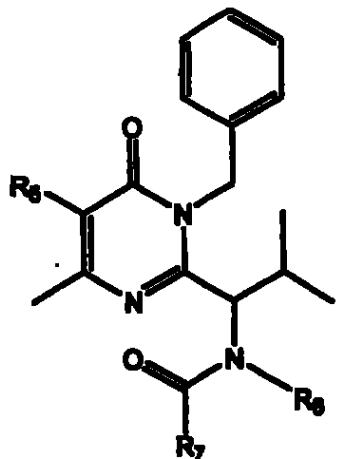
A la N-(3-amino-propil)-N-{(R)-1-[1-benzil-5-Br-4-ilo-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilo]-2-metil-propil}-4-metil benzamida (0.060 g, 0.1 mMol) en tolueno (0.30 mL) se agregó anilina, (0.011 mL, 0.12 mMol), NaO-tBu (0.013 g, 0.14 mmol), Pd₂DBA (0.003 g, 0.0003 mmol), y (S)-BINAP (0.005 g, 0.0008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 72 h, se concentró al vacío, se llevó a CH₃CN y se purificó mediante HPLC de fase inversa (YMC, ODS-A, 20 min, gradiente de 5-90%, CH₃CN : H₂O, 0.1% TFA). Las fracciones fueron recolectadas y evaporadas y se trataron con HCl 4N/ dioxano durante 1h y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (YMC, ODS-A, 20 min,

25

gradiente de 5-90%, CH₃CN : H₂O, 0.1% TFA) y el evaporado dio el compuesto del título como un semi-sólido claro. (0.008 g): MS (ES) m/e 538 (M + H)+.

Ejemplo 21

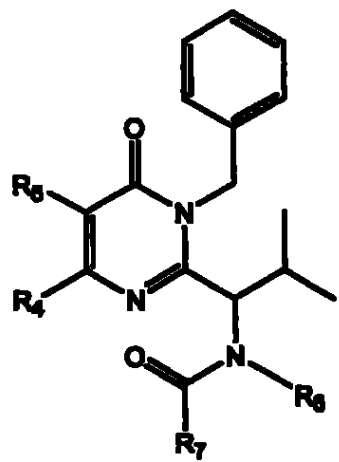
5 Los siguientes compuestos fueron preparados mediante el método indicado



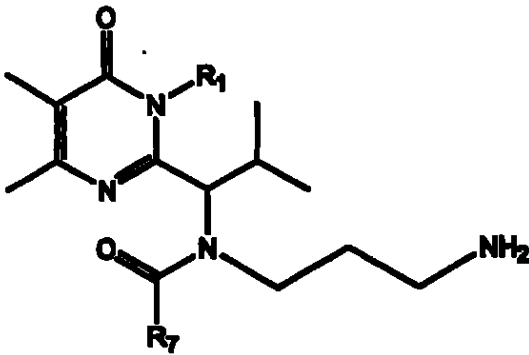
Método	R ₅	R ₆	R ₇	[M+H] ⁺
15	3-Cl-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	557.4
15	4-Cl-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	557.2
15	3-F-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	541.4
15	3-CF ₃ -Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	591.2
15	3-NHAc-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	580.6
15	3-MeO-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	553.4
15	3-CN-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	548.4
15	4-Me ₂ N-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	552.4
15	3,4-diF-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	559.4
15	3-EtO-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	567.4
15	3-EtO-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	567.4
15	4-F-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	541.4
15	2-furilo	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	513.4
15	3-tiofenilo	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	529.2
15	3-Me-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	537.4
15	4-Me-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	537.2
15	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	567.4
15	3-NH ₂ -Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	538.4
15	1-naftilo	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	573.4
15	4-MeO-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	553.4

Método	R ₅	R ₆	R ₇	[M+H] ⁺
15	4-MeS-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	569.2
15	2-Me-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	537.4
15	2-MeO-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	553.6
15	2-F-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	541.2
15	2-EtO-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	567.4
15	4-HOCH ₂ -Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	553.4
15	3,4-diMe-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	551.2
15	3,4-diMeO-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	583.4
15	2-NH ₂ -4-Me-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	552.6
15	3-HOCH ₂ -Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	553.4
15	3,5-diF-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	559.4
15	4-CN-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	548.4
15	2,4-diF-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	559.4
15	3-furilo	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	513.4
15	5-indolilo	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	562.2
15	2,3-diF-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	559.2
15	2,5-diF-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	559.4
15	2,5-diMe-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	551.4
15	4-F-3-Me-Ph	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	554.2
12	-CONHEt	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	518.4
12	-CONHMe	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	504.4
12	-CO-morfolinilo	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	560.4
12	-CONHBu	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	580.6
12	-CONH(CH ₂) ₂ NHAc	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	575.4
12	-CONH(CH ₂) ₂ OMe	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	548.2
20	N-morfolinilo	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	532
12	CONHPh	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	566.4
12	-CONH(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	534.4
12	-COOH	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	491.4
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-MeO-Ph	477.2
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-(5-metil-isoxazol)-	452.4
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	5-benzo[1,2,3]tiadiazol-	505.2
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	6-metil-nicotinamida-	462.4
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	2-(5-metil-pirazina)-	463.4
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-CN-Ph-	472.4
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	MeOCH ₂ -	415.6
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	5-benzo[1,3]dioxol-	491.4
05	Me	-(CH ₂) ₃ NH ₂	2-(5-metil-tiofeno)-	467.2
05	Et	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph	475
05	Et	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-MePh-	493
05	Et	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-(6-metil-piridil)-	476
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-MePh-	490.4

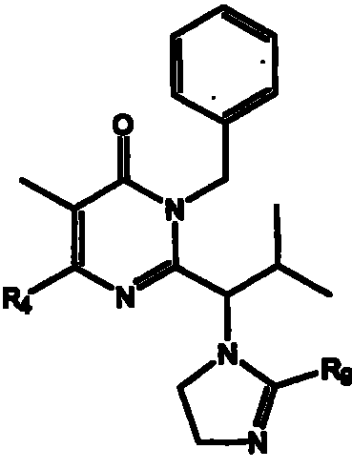
Método	R ₅	R ₆	R ₇	[M+H] ⁺
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-diMeO-Ph-	518.4
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-Me-Ph-	472.4
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Et-Ph-	486.4
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-CF ₃ O-Ph-	542.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-F-3-Me-Ph-	490.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-F-3-CF ₃ -Ph-	544.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-CF ₃ -Ph-	544.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-Cl-Ph-	492.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-CF ₃ -Ph-	526.4
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-F-Ph-	476.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Cl-Ph-	492.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-diF-Ph-	494.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-CN-Ph-	483.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Br-Ph-	536.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-Ph-	476.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-Cl-4-F-Ph-	510.2
09, 05	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-HOCH ₂ -Ph-	488.2
05	Me	-CH ₂ (4-piperidinil)	4-Me-Ph-	501.4
05	Me	-CH ₂ (3-piperidinil)	4-Me-Ph-	501.4
05	Me	-CH ₂ (2-pirrolidinil)	4-Me-Ph-	487.4
05	Me	-CH ₂ (3-azetidil)	4-Me-Ph-	473.4
05	Me	-CH ₂ (3-azetidil)	4-HOCH ₂ -Ph-	489.4



Método	R ₃	R ₄	R ₆	R ₇	[M+H] ⁺
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-MePh-	490.2
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-Ph-	476.2
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-F-Ph-	476.2
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-Cl-Ph-	492.2
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-CF ₃ -Ph-	544.2
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-CF ₃ O-Ph-	542.2
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-CF ₃ -Ph-	526.2
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Et-Ph-	486.4
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-diMeO-Ph-	518.4
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-diF-Ph-	494.4
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-CN-Ph-	483.2
05	Me	-CF ₃	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-MePh-	515
05	Me	-CF ₃	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-MePh-	533
05	Me	-CF ₃	-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-(6-metil-piridil)-	516
13	-CONHMe	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	490
13	-CONHBn	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	566
13	-CONH(CH ₂) ₂ OH	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	520
13	-CONHC ₃ H ₅	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me-Ph-	516
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₂ NH ₂	4-Me-Ph-	458.4
11, 05	Me	-CN	-(CH ₂) ₂ NHC(NH)NH ₂	4-Me-Ph-	500.4
05	-(CH ₂) ₃ -		-(CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-Me-Ph-	491.4
15	Ph-		-(CH ₂) ₂ NH ₂	4-Me-Ph-	509.4

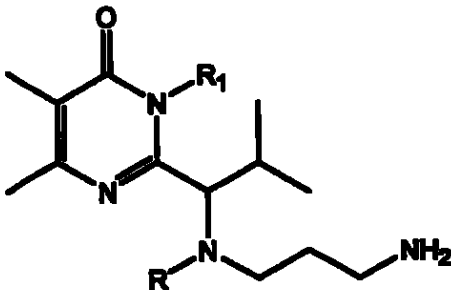


Método	R1	R7	[M+H] ⁺
05	3-cianobenzilo-	6-metil-nicotinamida-	487.4
05	3-cianobenzilo-	4-Me-Ph-	486.2
05	3-metoxibenzilo-	4-Me-Ph-	491.4



Método	R4	R9	[M+H]+
18	-CN	4-MePh-	440.4
18	Me	2-(5-metil-tiofeneno)-	435.5

5



Método	R1	R	[M+H]+
05	Benzilo-	SO ₂ (4-MePh)-	497.4
05	Naftalenilmetilo-	-COCH ₂ OMe	465.2

Ejemplo 22

10 Inhibición de la Viabilidad Celular en Líneas Celulares de Tumor Tratadas con Inhibidores de KSP

Materiales y Soluciones:

- Células: Cáncer de Ovario (humano) SKOV3.

- Medios: Phenol Red Free RPMI + Suero de Bovino Fetal al 5% + L-glutamina 2mM.
- Agente Colorimétrico para la Determinación de la Viabilidad Celular: compuesto de tetrazolio Promega MTS.
- 5 - Compuesto de Control para máximo exterminio de células: Topotecan, 1 M.

Procedimiento: Día 1 – Emplacado de Células:

Se lavaron células adherentes SKOV3 con 10 mL de PBS seguido de la adición de 2 mL de tripsina al 0.25% e incubación durante 5 minutos a 37 °C. La células se enjuagaron desde el frasco utilizando 8 mL de medio (phenol red-free RPMI + 5% FBS) y se transfirieron a un frasco limpio. Se determinó la concentración de las células utilizando un contador Coulter y se calculó el volumen apropiado de células para lograr 1000 células/100 L. Se agregaron 100 L de suspensión de células en medio (ajustado a 1000 células/100 L) a todos los pozos de placas de 96 pozos, seguido de la incubación durante 18 a 24 horas a 37 °C, 100% de humedad, y 5% de CO₂, permitiendo que las células se adhirieran a las placas.

Procedimiento: Día 2 – Adición del Compuesto:

A una columna de los pozos en un bloque de ensayo sometido a autoclave se agregaron 2.5 L de un(os) compuesto(s) inicial(es) de prueba a 400X las concentraciones deseadas más altas. Se agregaron 1.25 L de 400X de (400 mM) Topotecan a los otros pozos (las densidades ópticas de estos pozos se utilizaron para sustraer la absorbancia de fondo de células muertas y vehículo) 500 L de medio sin DMSO se agregaron a los pozos que contenían el compuesto de prueba, y 250 L a los pozos con Topotecan. 250 L de medio +0.5% DMSO se agregó a todos los pozos restantes, dentro de los cuales el (los) compuesto(s) de prueba era(n) diluido(s) en forma serial. Por fila, medio que contenía compuesto es emplacado con replica (por duplicado) desde el bloque de ensayo a las correspondientes placas de células. Las placas de células se incuban durante 72 horas a 37 °C, 100% de humedad, y 5% de CO₂.

Procedimiento: Día 4 – Adición de MTS y Lectura de OD:

Las placas se retiraron del incubador y se agregaron 40 μ l de MTS/ PMS a cada pozo. Las placas se incubaron entonces durante 120 minutos a 37 °C, 100% de humedad y 5% de CO₂, seguido de la lectura de OD a 490 nm después de un ciclo de agitación de 5 segundos en un espectrofotómetro de noventa y seis pozos.

5

Análisis de la Información

El porcentaje de control normalizado (absorbancia-fondo) se calculó y se utilizó XLfit para generar curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se determinó la concentración del compuesto requerido para inhibir la viabilidad en 50%. Los compuestos de la presente invención muestran actividad cuando se prueban mediante este método aquí descrito.

10

Ejemplo 23

Separación de Enantiómero

En general, los procedimientos descritos anteriormente pueden ser usados para preparar enantiómeros R- o S- substancialmente puros o enriquecidos mediante la selección de un aminoácido de arranque de la configuración R- o S- apropiada. Los compuestos de la invención que más se prefieren son aquellos de la configuración R- en el centro estereogénico al cual R₂ se une. Se puede separar una mezcla en sus enantiómeros constitutivos puros por métodos que se conocen bien por aquellos capacitados en la técnica. Aquellos incluyen la formación y separación de derivados diaestereoméricos tales como aquellos que se forman por la reacción con un ácido ópticamente puro tal como el ácido dibenzotartárico. Alternativamente, la separación puede ser llevada a cabo mediante cromatografía quiral, por ejemplo, usando las siguientes condiciones:

20

25

Columna – Chiralcel OD 20 x 250 mm;

Muestra cargada ~100 mg mL⁻¹ en 1:2 etanol: hexano conteniendo 0.01% de isopropilamina;

Condiciones de cromatografía: elución isocrática con 1:2 etanol:hexano conteniendo 0.01% de isopropilamina a una velocidad de flujo de 15 mL min⁻¹;

30

Detección UV a 254 nm.

Por ejemplo, una mezcla enriquecida de enantiómeros 3:1 R:S fue separada en su enantiómeros puros mediante cromatografía quiral con las siguientes condiciones: Columna Chiralpak AD, 250 x 4.6 mm (Diacel Inc.). Muestra - 22.5 mg/ml en 1:1 de i-PrOH:hexanos. Condiciones - 40 minutos a isocrático 50% i-PrOH en Hexanos, el enantiómero (S) eluye a los 18.35 minutos, el enantiómero (R) eluye a los 26.87 minutos. El enantiómero (R)- fue significativamente más potente que el enantiómero (S)-

Ejemplo 24

Formación del Huso Monopolar enseguida a la Aplicación de un Inhibidor de KSP

Se colocaron en placas células de tumor humano Skov-3, (ovario) en placas de 96 pozos a densidades de 4,000 células por pozo, se permitió que se adhirieran durante 24 horas, y se trataron con varias concentraciones de los derivados de pirimidinona durante 24 horas. Las células fueron fijadas en formaldehído al 4% y se tiñeron con anticuerpos de antibulin (subsecuentemente reconocidos utilizando anticuerpo secundario marcado de manera fluorescente) y tinte de Hoescht (el cual tinte ADN).

La inspección visual reveló que los compuestos causaron arresto del ciclo celular en la etapa prometafase de la mitosis. El ADN se condensó y la formación del huso acromático se había iniciado, pero las células bloqueadas de manera uniforme desplegaron husos monopolares, indicando que hubo una inhibición de la separación del cuerpo del polo del huso. La microinyección de anticuerpos anti-KSP también causaron arresto mitótico con las células bloqueadas presentando husos monopolares.

Ejemplo 25

Inhibición de la Proliferación Celular en Líneas Celulares de Tumor Tratadas con

Inhibidores de KSP

Se colocaron en placas de 96 pozos células a una densidad de 1000-2500 células/pozo de una placa de 96 pozos y se permitió que se adhirieran/ crecieran durante 24 horas. Posteriormente fueron tratadas con varias concentraciones de fármaco durante 48 horas. El tiempo al cual los compuestos se agregaron se consideró T₀. Se utilizó un ensayo basado en tetrasolio utilizando el reactivo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) (Patente No. 5,185,450) (ver producto Promega con

número de catálogo #G3580, CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay) para determinar el número de células viables a T_0 y el número de células remanentes después de la exposición al compuesto durante 48 horas. El número de células remanentes después de 48 horas se comparó con el número de células viables al momento de la adición del fármaco, aportando un cálculo de la inhibición del crecimiento.

El crecimiento durante 48 horas de las células en los pozos de control que habían sido tratados con vehículo únicamente (0.25% DMSO) se consideró como el 100% de crecimiento y el crecimiento de las células en los pozos con los compuestos se comparó con este.

Se calculó el índice GI_{50} graficando la concentración del compuesto en M versus el porcentaje del crecimiento celular en pozos tratados. El índice GI_{50} calculado para los compuestos es la concentración estimada a la cual es inhibido el crecimiento en un 50% en comparación con el control, esto es, la concentración a la cual:

$$100 \times [(Tratado_{48} - T_0)/(Control_{48} - T_0)] = 50$$

en donde $Tratado_{48}$ es el valor a las 48 horas para las células tratadas y $Control_{48}$ es el valor a las 48 horas para la población de control.

Todas las concentraciones de los compuestos se probaron por duplicado y los controles se promediaron en 12 pozos. Se utilizaron un plan de placas de 96 pozos y un esquema de cálculo del índice GI_{50} muy similares en el National Cancer Institute (ver Monks, *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 83:757-766 (1991)). Sin embargo el método por el cual el National Cancer Institute cuantifica el número de células no utiliza MTS, sino que en su lugar emplea métodos alternativos.

Los compuestos de los Ejemplos 1-13 inhibieron la proliferación celular en líneas celulares de tumor de ovario humano (SKOV-3).

25

Ejemplo 26

Cálculo del índice IC_{50}

La medición del IC_{50} para un compuesto en cuanto a la actividad de la KSP utiliza una prueba de ATPasa. Se utilizaron las siguientes soluciones: Solución 1 consiste en sal de potasio de fosfoenolpiruvato 3 mM (Sigma P-7127), ATP 2 mM (Sigma A-3377), IDTT 1 mM (Sigma D-9779), paclitaxel 5 M (Sigma T-7402), 10 ppm de antiespuma 289 (Sigma

30

A-8436), Pipes/KOH 25 mM pH 6.8 (Sigma P6757), $MgCl_2$ 2 mM (VWR JT400301), y EGTA 1 mM (Sigma E3889). Solución 2 consiste en NADH 1 mM (Sigma N8129), 0.2 mg/ml de BSA (Sigma A 7906), quinesina de piruvato 7U/ml, dehidrogenasa de L-lactato 10 U/ml (Sigma P0294), dominio de motor de KSP 100 nM, 50 g/ml de microtúbulos, DT 1 mM (Sigma D9779), paclitaxel 5 M (Sigma T-7402), 10 ppm de antiespuma 289 (Sigma A-8436), 25 mM Pipes/KOH pH 6.8 (Sigma P6757), $MgCl_2$ 2 mM (VWR JT4003-01), y EGTA 1 mM (Sigma E3889). Diluciones Seriales (8-12 diluciones dobles) del compuesto se realizan en una placa de microtitulación de 96 pozos (Corning Costar 3695) utilizando la Solución 1. Enseguida a las diluciones en serie cada pozo tiene 50 l de la Solución 1. La reacción se inicia mediante la adición de 50 l de la solución 2 a cada pozo. Esto puede ser hecho con una pipeta multicanal ya sea en forma manual o con dispositivos automatizados de manejo de líquidos. La placa de microtitulación es transferida entonces a un lector de absorbancia de micro placa y se toman lecturas múltiples de absorbancia para cada pozo en un modo cinético. La velocidad de cambio observado, el cual es proporcional a la velocidad de la ATPasa, se grafica entonces como una función de la concentración del compuesto. Para la determinación del GI_{50} estándar los datos adquiridos se ajustan mediante la siguiente ecuación de cuatro parámetros usando un programa de ajuste no lineal (por ejemplo, Grafit 4)

20

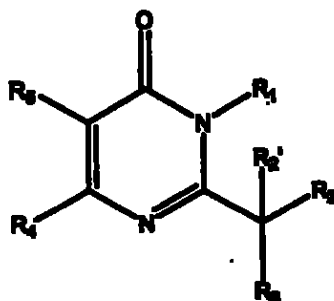
$$y = \frac{\text{Intervalo}}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}} \right)^s} + \text{Fondo}$$

en donde y es la velocidad de absorbancia observada y x es la concentración del compuesto.

25

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la estructura:



5 en donde:

R_1 , se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

10 R_2 y R_2' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; o R_2 y R_2' tomadas conjuntamente forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido;

15 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo-, nitro, ciano, dialquilamino, alquilsulfonilo-, alquilsulfonamido, alquilsulfanilo-, carboxialquilo-, carboxamido-, aminocarbonilo-, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo- opcionalmente sustituido; o R_4 y R_5 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo alifático carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

20 R_3 se selecciona del grupo consistente en imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazolinilo opcionalmente sustituido, $-NHR_6$; $-N(R_6)(COR_7)$; $-N(R_6)(SO_2R_{7a})$; y $-N(R_6)(CH_2R_{7b})$;

25 R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, R_8O- y $R_{14}-NH-$;

R_{7a} se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y R_{14} -NH-;

5 R_{7b} se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido;

R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y heterociclilo- opcionalmente sustituido,

10 R_8 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; y

R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido; incluyendo estereoisómeros simples y mezclas de estereoisómeros;

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I;

un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I; o

20 un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 - opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido y heteroarilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido.

25 3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido, fenilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido, naftelenilmetilo- opcionalmente sustituido, fenilo- opcionalmente sustituido y naftilo-.

30 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde R_1 es fenilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido, o naftelenilmetilo-.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde R_1 es naftilo-, fenilo-, bromofenilo-, clorofenilo-, metoxifenilo-, etoxifenilo-, tolilo-, dimetilfenilo-, clorofluorofenilo-, metilclorofenilo-, etilfenilo-, fenetilo-, bencilo-, clorobencilo-, metilbencilo-, metoxibencilo-, cianobencilo-, hidroxibencilo-,
5 diclorobencilo-, dimetoxibencilo-, o naftalenilmetilo-.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_2 y R_2' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente
10 sustituido; o R_2 y R_2' tomadas conjuntamente forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde R_2 es alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido y R_2' es hidrógeno o alquilo- C_1 - C_4 opcionalmente sustituido.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde R_2 es alquilo C_1 - C_4 - opcionalmente sustituido y R_2' es hidrógeno.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde R_2 es seleccionado de metilo-, etilo-, propilo- butilo- metiltioetilo-, metiltiometano-, aminobutilo-, (CBZ)aminobutilo-, ciclohexilmetilo-, benciloximetilo-, metilsulfaniletilo-,
20 metilsulfanilmetilo-, e hidroximetilo-, y R_2' es hidrógeno.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde R_2 es etilo o propilo y R_2' es hidrógeno.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R_2 es i-propilo.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde si cualquiera de R_2 o R_2' es hidrógeno, entonces el otro no es hidrógeno.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde ambos de R_2 y R_2' son hidrógeno.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_4 es hidrógeno; acilo-; alcoxi; ciano; carboxi, carboxamido; aminocarbonilo-; alquilo- inferior;
30 alquilo- inferior sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi

inferior, o hidroxil; fenilo-; o fenilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi inferior, o hidroxil.

15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, en donde R_4 es hidrógeno, ciano o metilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, alcoxi inferior, o hidroxil.

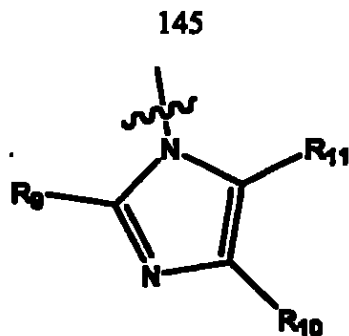
16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_5 es hidrógeno; acilo-, carboxil; carboxamido, ciano; alquilo inferior; halo; benzilo-; piperonilo-; naftilo-; furilo-; tienilo-; indolilo-; morfolinilo-; fenilo-; benzodioxolilo-; o fenilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: amino opcionalmente sustituido, dialquilamino, acilamino, ciano, halo, alquilo- inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior sulfanilo opcionalmente sustituido, hidroxil, o tio.

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde R_5 es metilo-; etilo-; bromo, carboxil; ciano; fenilo-; halofenilo-; alquilo inferior fenilo-; trifluorometilfenilo-; alcoxi inferior fenilo-; di(alcoxi inferior)fenilo-; polihalofenilo-; halo alquil inferior fenilo-; furilo-; tienilo-; alquilo inferior sulfanilfenilo-; tiofenilo-; aminofenilo-; aminocarbonilfenilo-; cianofenilo-; di(alquilo inferior)aminofenilo-; di(alquilo inferior)fenilo-; acetilaminofenilo-; alquilo inferior fenilo- sustituido con amino; alquilo inferior fenilo- sustituido con hidroxil; piperonilo-; naftilo-; carbamoilo-; alquilo inferior carbamoilo-; benzilcarbamoilo-; fenilcarbamoilo-; metoximetil carbamoilo-; metoxietil carbamoilo-; hidroximetil carbamoilo-; hidroxietil carbamoilo-; indolilo-; oxalilo-; morfolinilo-; ciano; carboxil; y morfolinocarbonilo-.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, en donde R_5 es hidrógeno, metilo o ciano.

19. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_4 y R_5 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico alifático de 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido.

20. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 es un imidazolilo- opcionalmente sustituido, R_3 tiene la fórmula:



en donde:

R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo- C₁-C₈ opcionalmente sustituido, arilo-
opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo
5 C₁-C₄- opcionalmente sustituido, arilo-alcoxi C₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-
alcoxi C₁-C₄- opcionalmente sustituido, y heteroarilo- opcionalmente sustituido; y

R₁₀ y R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo- C₁-C₈ opcionalmente
sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, o arilo-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido.

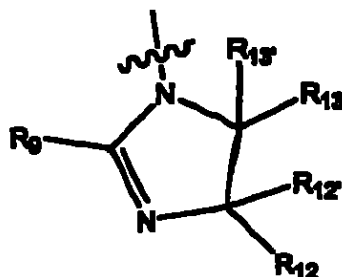
21. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde R₉ es
10 fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-, y/o halo; fenilo-; bencilo-; tiofenilo-; o
tiofenilo- sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y/o halo.

22. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde R₉ es
fenilo sustituido con uno o más de halo y/o metilo.

23. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde R₁₁ es
15 hidrógeno y R₁₀ es alquilo C₁-C₄ sustituido.

24. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 23, en donde R₁₁ es
hidrógeno y R₁₀ es aminometilo-, aminoetilo-, aminopropilo-, acetilamino-metilo-,
acetilaminoetilo-, benziloxicarbonilamino-metilo- o benziloxicarbonilamino-etilo-.

25. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R₃ es un
20 imidazolino y tiene la fórmula:



en donde:

R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, arilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido; y

- 5 R_{12} , $R_{12'}$, R_{13} y $R_{13'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, y arilo-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido.

26. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 25, en donde R_9 es metilenodioxifenilo-, fenilo- sustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , y/o halo; fenilo-,
10 bencilo-; tiofenilo-; o tiofenilo- sustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , y/o halo.

27. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 26, en donde R_9 es metilenodioxifenilo-; fenilo; tolilo-; metoxifenilo-; o halometilfenilo-.

28. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 25, en donde R_{12} , $R_{12'}$, R_{13} y $R_{13'}$ son independientemente hidrógeno o alquilo- C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

- 15 29. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 28, en donde $R_{13'}$ y R_{13} son hidrógeno.

30. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 es - NHR_6 ; - $NR_6(COR_7)$ o - $NR_6(CH_2R_{7b})$; y R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo- opcionalmente sustituido.
20

31. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde R_6 es R_{16} - alquilenos, y R_{16} se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, hidroxilo-, y N-heterociclilo-.

- 25 32. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde R_6 se selecciona de alquilo- inferior opcionalmente sustituido, ciclohexilo- opcionalmente sustituido; fenilo sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo-; heteroarilmetilo-; heteroariletilo-; y heteroarilpropilo-.

33. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde R_6 se
30 selecciona de metilo-, etilo-, propilo-, butilo-, ciclohexilo-, carboxietilo-, carboximetilo-, metoxietilo-, hidroxietilo-, hidroxipropilo-, dimetilaminoetilo-, dimetilaminopropilo-,

dietilaminoetilo-, dietilaminopropilo-, aminopropilo-, metilaminopropilo-, 2,2-dimetil-3-(dimetilamino)propilo-, 1-ciclohexil-4-(dietilamino)butilo-, aminoetilo-, aminobutilo-, aminopentilo-, aminohexilo-, aminoetoxietilo-, isopropilaminopropilo-, diisopropilaminoetilo-, 1-metil-4-(dietilamino)butilo-, (t-Boc)aminopropilo-, hidroxifenilo-,
 5 bencilo-, metoxifenilo-, metilmetoxifenilo-, dimetilfenilo-, tolilo-, etilfenilo-, (oxopirrolidinil)propilo-, (metoxicarbonil)etilo-, bencilpiperidinilo-, piridiniletilo-, piridinilmetilo-, morfoliniletíl morfolinilpropilo-, piperidinilo-, azetidinilmetilo-, azetidiniletilo-, azetidinilpropilo-, pirrolidinilmetilo-, pirrolidiniletilo-, pirrolidinilpropilo-, piperidinilmetilo-, piperidiniletilo-, imidazolilpropilo-, imidazoliletilo-,
 10 (etilpirrolidinil)metilo-, (metilpirrolidinil)etilo-, (metilpiperidinil)propilo-, (metilpiperazinil)propilo-, guanidino-etilo-, guanidino-propilo-, furanilmetilo e indoliletilo.

34. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 es - $NR_6(COR_7)$ y R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido; heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo-
 15 opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, R_8O - y $R_{14}NH$ -, en donde R_8 se selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido y R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y arilo- opcionalmente sustituido.

35. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde R_7 se
 20 selecciona de alquilo- opcionalmente sustituido, arilo-, arilo- sustituido, bencilo-; y heteroarilo- opcionalmente sustituido.

36. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_7 se
 selecciona de etilo-, propilo-, cloropropilo-, butoxi, heptilo-, butilo-, octilo-, tridecanilo-, (etoxicarbonil)etilo-, dietilaminoetilo-, dietilaminometilo-, fenilo-, naftilo-, halofenilo-,
 25 polihalofenilo-, cianofenilo-, hidroximetilfenilo-, halo(trifluorometil)fenilo-, clorofenoximetilo-, metoxifenilo-, carboxifenilo-, etilfenilo-, tolilo-, hidroximetilfenilo-; etilfenilo-; bifenililo-, metilenodioxifenilo-, metilsulfonilfenilo-, metoxiclorofenilo-, cloronaftilo-, acetilfenilo-, metilhalofenilo-, trifluorometilfenilo-, trifluorometoxifenilo-, butilfenilo-, pentilfenilo-, metilnitrofenilo-, fenoximetilo-, dimetoxifenilo-, fenilvinilo-,
 30 nitroclorofenilo-, nitrofenilo-, dinitrofenilo-, bis(trifluorometil)fenilo-, benziloximetilo-, bencilo-, furanilo-, benzofuranilo-, piridinilo-, piridilo-, indolilo-, metilpiridinilo-,

metilpiridilo-, (3-carbamoil)piridinilo-[nicotinamida], 3-carbamoil-6-metilpiridinilo-, quinolinilo-, picolinilo-, pirazolilo-, pirazinilo-, metilpirazinilo-, morfolinometilo-, metiltiometilo-, metoximetilo-, imidazolilo-, isoxazolilo-, metil-isoxazolilo-, benzotiadiazolilo-, metilenodioxifenilo-, tienilo-, metiltienilo-, metil-nicotinamidilo-, metil-
5 pirazinilo; benzodioxolilo; y metil-tiofenilo-.

37. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 36, en donde R_7 es tolilo-, halofenilo-, halometilfenilo-, hidroximetilfenilo-, metilenodioxifenilo-, formilfenilo o cianofenilo-.

38. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 es -
10 $NR_6(CH_2R_7)_6$ y R_7 se selecciona de alquilo- C_1-C_{13} ; alquilo- inferior sustituido; fenilo-; naftilo-; fenilo sustituido con ciano, halo, alquilo- inferior, alcoxi- inferior, nitro, metilenodioxo, o trifluorometilo-; bifenililo-, benzilo y heterociclilo-.

39. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 38, en donde R_7 se selecciona de fenilo sustituido con uno o más de los grupos halo, metilo-, ciano, trifluorometilo-, trifluorometoxi-, carboxi- o metoxycarbonilo; piperidinilo-; y naftilo-.
15

40. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 39, en donde R_7 es halofenilo-, metilhalofenilo-, polihalofenilo-, tolilo-, dimetilfenilo-, metoxifenilo-, dimetoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, trifluorometoxifenilo-, bis(trifluorometil)fenilo-, carboxifenilo-, t-butilfenilo-, metoxycarbonilfenilo-, piperidinilo-,
20 y naftilo-.

41. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 39, en donde R_3 es - $NR_6(SO_2R_7)_6$ y R_7 se selecciona de alquilo- C_1-C_{13} ; fenilo-; naftilo-; fenilo sustituido con ciano, halo, alquilo- inferior, alcoxi inferior, nitro, metilenodioxo, o trifluorometilo-; bifenililo y heteroarilo-.

42. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 41, en donde R_7 se selecciona de fenilo sustituido con halo, alquilo- inferior, alcoxi- inferior, ciano, nitro, metilenodioxo, o trifluorometilo-; y naftilo-.
25

43. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde R_1 y R_2 están unidos cada uno a un centro estereogénico que tiene una configuración R, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.
30

44. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-43, el cual es una sal del ácido clorhídrico, fosfórico u oxálico.

45. Una composición que comprende un excipiente farmacéutico y un compuesto, sal o solvato del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-44.

5 **46.** Una composición de conformidad con la reivindicación 45, en donde dicha composición además comprende un agente quimioterapéutico diferente a aquel de la Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

47. Una composición de conformidad con la reivindicación 46, en donde dicha composición además comprende un taxano.

10 **48.** Una composición de conformidad con la reivindicación 46, en donde dicha composición además comprende un vinca alcaloide.

49. Una composición de conformidad con la reivindicación 46, en donde dicha composición además comprende un inhibidor de la topoisomerasa I.

15

20

25

30

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 42
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

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

193
190

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
CYTOKINETICS, INC Y SMITHKLINE BEECHAM

Oficio N° **11491**

ASUNTO:

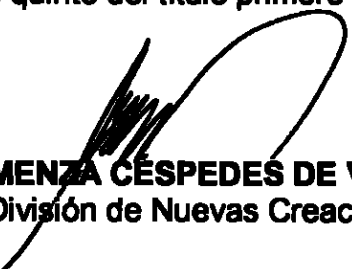
Radicación N°	04-122165
Solicitud internacional	PCT/US03/013627
Fecha inicio fase nacional	09/12/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- El solicitante deberá anexar la traducción del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante establecido, de acuerdo con la regla 4.17 51 bis PCT. (Art. 26-k) Decisión 486).
- Si fuere el caso, el solicitante deberá anexar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional correspondiente a ésta solicitud. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 17 Dic 2004

202044

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220, Línea 9800-9110 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia