

105



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-43407

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "CIERTOS TRIAZOLES SUBSTITUIDOS Y COMPOSICIONES PARA INHIBIR LA KSP"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 249/12 A61K31/4192

A61K31/4196

71. SOLICITANTE CYTOKINETICS, INC. Y SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Y
FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. - 5 MAYO 2005

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05043487 00000000

Folios: 158 ón

Fecha (RIB): 2005-05-05 16:07:35

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

11-05-2005

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 Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América y One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América y Filadelfia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América y Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: QIAN, Xiangping; BERGNES, Gustave; MORGANS, David, J. Jr.; KNIGHT, Steven, David; DHANAK, Dashyant

Dirección: 1451 Beach Park Blvd. #215, Foster City, CA 94404; 74 Kathleen Court, Pacifica, CA 94044; 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, CA 94024; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 y GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/031413

Fecha: Octubre 2, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/032840 A3

Fecha: Abril 22, 2004

⑥

Título (54) "CIERTOS TRIAZOLES SUBSTITUIDOS Y COMPOSICIONES PARA INHIBIR LA KSP"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 249/12

A61K31/4192; A61K31/4196

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

Octubre 11, 2002

60/417,889

⑨

Comprobante de Pago No. 05-31.671

Fecha: Mayo 2 de 2005

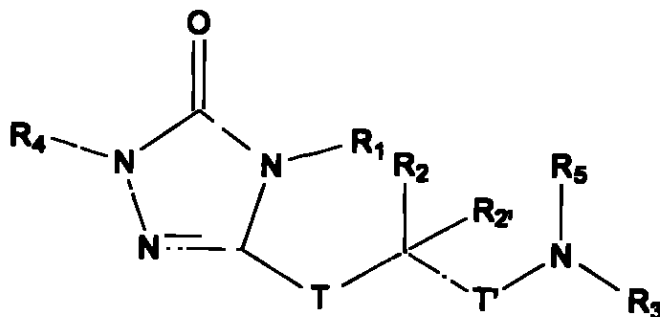
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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:



Formula I

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05043407 00000000 Folios: 158
Fecha (AMB): 2005-05-05 16:07:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 31,671
FECHA : MAYO 2 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37737033	02/05/2005	6,290,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	6 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA 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 esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDARICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-08-517
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

LINDA PHILLIPS
Comisión # 1497764
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

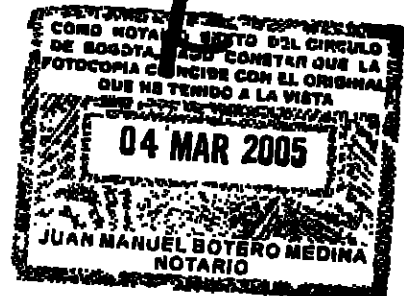
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda Phillips
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda Phillips, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 16 de febrero de 2005
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 227768

TRADUCTORA OFICIAL
1177/89 MINJUSTICIA
[Firma]
JITTA ESCOBAR DE TAMAYO



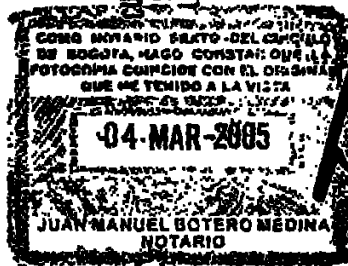
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR -3 A 9 17

LOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Verifica
095249
Es copiar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO

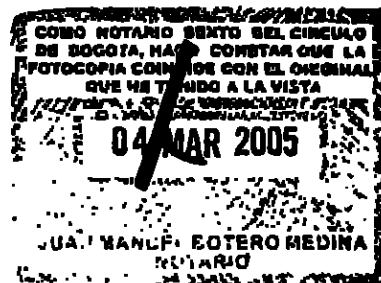


9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California

10. Firma: (ilegible)
Kevin Shelley
Secretario de Estado
Por: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de marzo de 2005,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de
Colombia

TRADUCTORA OFICIAL:
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Los abajo firmados,
Cytokinetics, Inc.
Una sociedad organizada y existente bajo
las leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

con domicilio en

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de America.

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
designare, 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, desistirse, 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 23 Diciembre, 2004.

The undersigned,

Cytokinetics, Inc.

A Corporate organized and existing under the
laws of the State of Delaware, United States
of America.
domiciled at

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
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, 6th
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, recourses and withdrawals, to
draw up specifications; to file amendments, to limit
the scope of applications, file oppositions; file
cancellations total or partially waive 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, and to make all necessary
arrangements, to submit to arbitration, to make
collect, to appeal and in short, to take such further
powers as may be required. 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.

JUAN MANUEL GÓTERO MEDINA
NOTARIO

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 23 day of December
Date: 12/23/2004

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

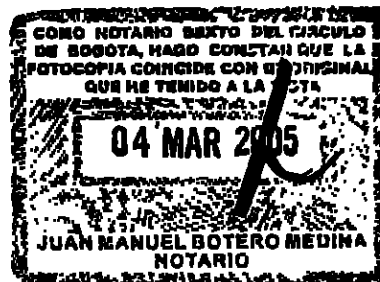
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Linda Phillips*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Linda Phillips, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 16th day of February 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 227768*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY _____

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

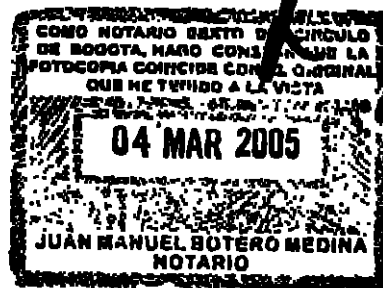
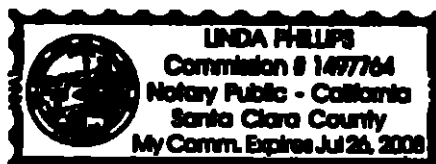
Estados Unidos de América
 Estado de California {ss
 Condado de San Mateo
 Hoy 23 de Diciembre de 2004, compareció
 Jay K. Trautman, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vice Presidente de Tecnología
 de Cytokinetics Inc.
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware, Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
 South Sn. Francisco Condado de San Mateo,
 Estado de California, Estados Unidos de
 América, legalmente constituida para un período de
 duración que aún no ha terminado, que ejerce su
 objeto social; conforme a las leyes del Estado de
 California, Estados Unidos de América;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 Incorporación firmados en Dover
 Estado de Delaware, con fecha 5 Agosto, 1997
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATE)

United States of America
 State of California {ss
 County of San Mateo
 On this 23 day of December, 2004,
 personally came Jay K. Trautman
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice
 President, Technology of Cytokinetics,
 Inc., the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Delaware, United States
 of America, domiciled at the City of South San Francisco
 County of San Mateo, State of California,
 United States of America, legally constituted for a
 period of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of California, United States of America; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that the
 purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 Dover, State of Delaware, under date of
 August 5, 1997, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Linda Phillips
 Linda Phillips, Notary Public



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, 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 día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.

[Handwritten signature of Martin Emil BUCHNER]

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra

[Notary Seal and Stamp]
03 SET 2004



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND
ROYAUME-UNI DE GRANDE-BRETAGNE ET D'IRLANDE DU NORD
NOTARIO SETVO EN EL PRESENTE DOCUMENTO / Le présent acte public
08 SET 2004
Has been signed by Martin E. Buchner
in the capacity of Notary Public
PABLO MENDEZ GONZALEZ en qualité de
NOTARIO (S)
Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

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/nous No **G499867**
9. Stamp:
timbre:



Signature M. Monaghan
03 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 legalization 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 CORP RATION, 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 8o., 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, perclbir 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 CORP RATION, 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, recourses, and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, to file oppositions, to file cancellations total or partially, to pay all installments, 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 a 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 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

11

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

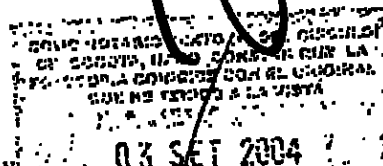
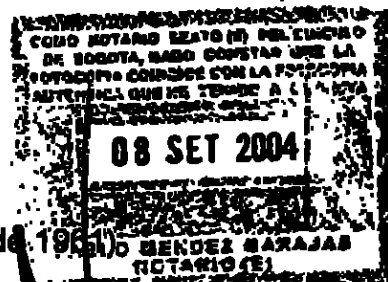
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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



TRADUCTOR OFICIAL
REGISTRACION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

NO HAY NINGUNA GARANTIA DE QUE EL TEXTO
NO HAYA SIDO COPIADO O QUE LA
FOTOCOPIA SEA UNA COPIA DE LA ORIGINAL
O QUE LA ORIGINAL SEA UNA COPIA DE LA ORIGINAL
O QUE LA ORIGINAL SEA UNA COPIA DE LA ORIGINAL

SE
OCT 2004

SLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

**MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

258647
Dnita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

1. The first part of the document is a header section containing the following information:

- 1. The first part of the document is a header section containing the following information:
- 1. The first part of the document is a header section containing the following information:

03 SEP 2004

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 autentica. 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

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

COMO NOTARIO STATO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO STATO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Folios 15 y 16
tarjetas

Extracto de publicación Folio 14



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royni
Technologies S.A.
Digital Imaging Equipment S. de RL

13

Expediente No		0504.3407	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/31413

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC (7) : C07D 249/12

US CL : 548/264.6

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. : 548/264.6

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)

Favor Ver hoja de Continuación

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 5,250,558 A (CHAKRAVARTY et al) Octubre 5, 1993 (05.10.1993), columna 1, fórmula (I).	12

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

1 de Marzo de 2004 (01.03.2004)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

11 de Mayo de 2004

Nombre y dirección de correo de ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Funcionario autorizado

Rebecca L. Anderson
Teléfono No. (703) 308-1235

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

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/31413

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

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

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-11 y 13-21
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
Favor ver continuación de la hoja
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Castilla 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:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

16

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US03/31413

Continuación de la Casilla I Razón 2:

Las numerosas variables, v.g. T, T', R1, R2, R2', R3, R4, R5, R6, R6a; R7, R11, etc. y sus voluminosos complejos significados y sus virtuales permutaciones y combinaciones incomprensibles hacen imposible determinar el pleno alcance y el completo significado de la materia sujeto reivindicada. Según se presentó, la materia objeto reivindicada no puede ser considerada como una descripción clara y concisa para la cual se busca protección y como tal las reivindicaciones enumeradas no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT. Por lo tanto, es imposible llevar a cabo una búsqueda significativa de la misma. La búsqueda será sobre la primera invención discernible que es el compuesto de la reivindicación 12.

Continuación de B. CAMPOS BUSCADOS Item 3:

CAS ONLINE

STN Búsqueda estructura STN

SP.
17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/31413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 249/12

US CL : 548/264.6

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. : 548/264.6

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)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,250,558 A (CHAKRAVARTY et al) 5 October 1993 (05.10.1993), column 1, formula (I).	12

☐ 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
- "B" earlier application or patent published on or after the international filing date
- "C" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 March 2004 (01.03.2004)

Date of mailing of the international search report

11 MAY 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

Rebecca L. Anderson

Telephone No. (703) 308-1235

F. Roberts 407

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/31413

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)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claim Nos.: 1-11 and 13-21
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:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/31413

Continuation of Box I Reason 2:

The numerous variables, e.g. T, T', R1, R2, R2', R3, R4, R5, R6, R6a, R7, R11, etc., and their voluminous complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. The search will be on the first discernable invention which is the compound of claim 12.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

CAS ONLINE

STN structure search

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Abril 22 de 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/032840 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 249/12, (74) Agentes: STEVENS, Lauree, L. et al.; 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/US2003/031413 (81) Estados Designados (nacionales): 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Octubre 2 de 2003 (02.10.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: (84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasíatica (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, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

60/417,889 Octubre 11 de 2002 (11.10.2002) US

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

(72) Inventores; e (75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): QIAN, Xiangping [CA/US]; 1451 Beach Park Blvd. # 215, Foster City, CA 94404 (US). BERGNES, Gustave [US/US]; 74 Kathleen Court, Pacifica, CA 94044 (US). MORGANS, David, J., Jr. [US/US]; 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, CA 94024 (US). KNIGHT, Steven, David [US/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). DHANAK, Dashyant [GB/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
14 de Octubre de 2004

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

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

(57) Resumen: Se revelan 1,2,4-Triazol-5-onas útiles para el tratamiento de enfermedades y desordenes proliferativos celulares mediante la modulación de la actividad de KSP.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/032840 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 249/12

(21) International Application Number:
PCT/US2003/031413

(22) International Filing Date: 2 October 2003 (02.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60417,889 11 October 2002 (11.10.2002) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): QIAN, Xiangping
[CA/US]; 1451 Beach Park Blvd. #215, Foster City, CA
94404 (US). BERGNES, Gustave [US/US]; 74 Kathleen
Court, Pacifica, CA 94044 (US). MORGANS, David, J.,
Jr. [US/US]; 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, CA
94024 (US). KNIGHT, Steven, David [US/US]; Glaxo-
SmithKline, 1250 South Collegeville Road, Collegeville,
PA 19426 (US). DHANAK, Daphyant [GB/US]; Glaxo-
SmithKline, 1250 South Collegeville Road, Collegeville,
PA 19426 (US).

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

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, 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).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the International search report:
14 October 2004

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: COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS

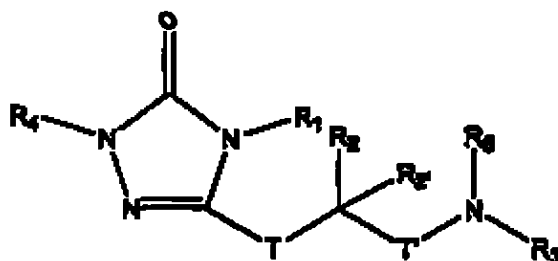
(57) Abstract: 1, 2, 4-Triazole-5-ones useful for treating cellular proliferative diseases and disorders by modulating the activity of
KSP are disclosed.

WO 2004/032840 A3

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo representado por la Formula I.



Formula I

en donde:

T y T' son independientemente un enlace covalente o alquileo inferior opcionalmente sustituido;

R₁ es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₂ y R_{2'} son elegidos independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₂ y R_{2'} tomados juntos forman un anillo de 3- a 7- miembros opcionalmente sustituido;

R₃ es elegido de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, -C(O)-R₆, y -S(O)₂-R_{6a};

R₄ es elegido independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carboxialquilo, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₅ es elegido de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y herociclilo- opcionalmente sustituido;

o R₅ tomado junto con R₃, y el nitrógeno al cual están enlazados, forman un heterociclo que contiene nitrógeno, de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S en el anillo heterociclo;

o R₅ tomado junto con R₂, forman un heterociclo que contiene nitrógeno, de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S en el anillo heterociclo;

R₆ es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, R₇O- y R₁₁-NH-;

R_{6a} es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y R₁₁-NH-;

R₇ es elegido de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₁₁ es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I;
un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; o

un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; siempre y cuando R_1 no sea fenilo opcionalmente sustituido cuando R_4 es fenilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, que comprende uno o más de los siguientes:

T y T' están ausentes;

R_1 es seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, naftilmetilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_2' es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbamilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R_3 es $-C(O)R_8$ o $-SO_2R_{8a}$;

R_8 se selecciona de alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, aril-alquil C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, R_7O- y $R_{11}-NH-$;

R_{8a} se escoge de fenilo sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, nitro, metilenedioxi, o trifluorometilo y naftilo.

R_7 se escoge entre alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se escoge entre hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R_5 se escoge de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la Reivindicación 2 que comprende uno o más de los siguientes:

R₁ se escoge entre hidrógeno, etilo, propilo, metoxietilo, naftilo, fenilo, bromofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, tolo, dimetilfenilo, clorofluorofenilo, metilclorofenilo, etilfenilo, fenetilo, bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, hidroxibencilo, tetrahydrofuranilmetilo, diclorobencilo, furanilmetilo, dimetoxibencilo, naftilometilo, y (etoxicarboni)etilo;

R₂ es hidrógeno;

R₂ es alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R₄ es metilo, etilo, propilo, fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, dihalofenilo-, piridinilo o bencilo;

R₃ es -C(O)R₆;

R₆ es alquiloC₁-C₈, aril-alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R₅ es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo y heteroarilpropilo.

4. El compuesto de la Reivindicación 3, que comprende uno o más de los siguientes:

R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R₂ es seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, metiltioetilo, metiltiomatilo, aminobutilo, (CBZ)aminobutilo, ciclohexilmetilo, benciloximetilo, metilsulfiniletilo, metilsulfinilmetilo e hidroximetilo;

R₂ es hidrógeno;

R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo;

R₆ es toliilo, halofenilo, metilhalofenilo, hidroximetilfenilo, metilendioxifenilo, formilfenilo, halo(trifluorometil)fenilo- o cinaofenilo; y

R₅ es aminopropilo-, pirrolidinilmetilo- o piperidinilmetilo-.

5. El compuesto de la Reivindicación 1, que comprende uno o más de los siguientes:

R₁ es bencilo;

R₂ es hidrógeno; y

R₂ es etilo o propilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R₂ es i-propilo.

7. El compuesto de la Reivindicación 1, que comprende uno o más de los siguientes:

T y T' están ausentes;

R₁ es seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, naftilmetilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

R₂ es alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

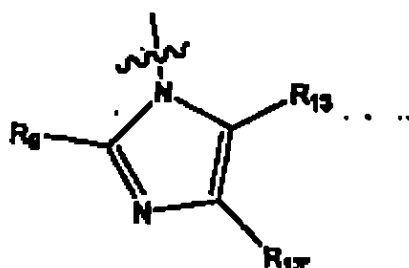
R₄ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbamilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R₆ se selecciona de alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido, aril-alquilC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, R₇O- y R₁₁-NH-;

R_7 se escoge entre alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se escoge entre hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R_3 tomado junto con R_5 y el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo imidazolilo opcionalmente sustituido de Formula:



en donde

R_9 se escoge entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, heteroaralcoxi opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_{13} y $R_{13'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la Relvindicación 7, que comprende uno o más de los siguientes:

R_1 se escoge entre hidrógeno, etilo, propilo, metoxietilo, naftilo, fenilo, bromofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, tolilo, dimetilfenilo, clorofluorofenilo, metilclorofenilo, etilfenilo, fenetilo, bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, hidroxibencilo, tetrahidrofuranilmetilo, diclorobencilo, furanilmetilo, dimetoxibencilo, naftilometilo, y (etoxicarbonil)etilo;

R_2 es hidrógeno;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R₄ es metilo, etilo, propilo, fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, dihalofenilo-, piridinilo o bencilo;

R₅ es alquiloC₁-C₈, aril-alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R₆ es arilo, arilo sustituido, aralquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, aralquilo sustituido, heteroaralquilo sustituido, aralcoxi sustituido o heteroaralcoxi sustituido.

9. El compuesto de la Reivindicación 1, que comprende uno o más de los siguientes:

T y T' están ausentes;

R₁ es seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, naftilmetilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

R₂ es alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

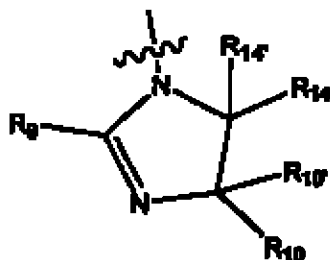
R₄ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbamilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R₅ se selecciona de alquiloC₁-C₈ opcionalmente sustituido, aril-alquilC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, R₇O- y R₁₁-NH-;

R₇ se escoge entre alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se escoge entre hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R_3 tomado junto con R_5 y el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo imidazolinilo opcionalmente sustituido de Formula:



en donde

R_9 se escoge entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido o heteroaralcoxi opcionalmente sustituido; y

R_{10} , $R_{10'}$, R_{14} , y $R_{14'}$ son independientemente escogidos entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de la Reivindicación 9, que comprende uno o más de los siguientes:

R_1 se escoge entre hidrógeno, etilo, propilo, metoxietilo, naftilo, fenilo, bromofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, toliilo, dimetilfenilo, clorofluorofenilo, metilclorofenilo, etilfenilo, fenetilo, bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, hidroxibencilo, tetrahidrofuranilmetilo, diclorobencilo, furanilmetilo, dimetoxibencilo, naftilmetilo, y (etoxycarbonil)etilo;

R_2 es hidrógeno;

R_2 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido;

R₄ es metilo, etilo, propilo, fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, dihalofenilo-, piridinilo o bencilo;

R₈ es alquiloC₁-C₈, aril-alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R₉ es arilo , arilo sustituido, aralquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, aralquilo sustituido, heteroaralquilo sustituido, aralcoxi sustituido o heteroaralcoxi sustituido.

R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

R_{10'} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el centro estereogénico al cual R₂ y R_{2'} están unidos es de la configuración R.

12. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde

T y T' están ausentes;

R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

R_{2'} es hidrógeno;

R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;

R₃ es hidrógeno; y

R₅ es hidrógeno.

13. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde

T y T' están ausentes;

R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R_{2'} es hidrógeno;

R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;

R_3 es $-C(O)R_5$;

R_5 es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxí, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo y heteroarilpropilo; y

R_6 es tolilo, halofenilo, metilhalofenilo, hidroximetilfenilo, metilendioxfenilo, formilfenilo, halo(trifluorometil)fenilo- o cianofenilo.

14. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde T y T' están ausentes;

R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

$R_{2'}$ es hidrógeno;

R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;

R_3 es $-C(O)R_{6a}$;

R_5 es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxí, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo y heteroarilpropilo; y

R_{6a} se escoge de fenilo sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, nitro, metilenedioxi, o trifluorometilo y naftilo.

15. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde T y T' están ausentes;

R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

$R_{2'}$ es hidrógeno;

R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;

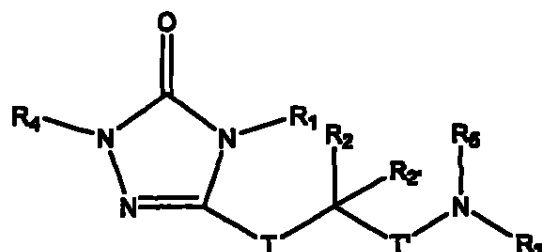
R_5 tomado junto con R_3 es un imidazolilo opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde T y T' están ausentes;
R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;
R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
R_{2'} es hidrógeno;
R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;
R₅ tomado junto con R₃ es un imidazolinilo opcionalmente sustituido.
17. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-16.
18. Un método de tratamiento que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de la Reivindicaciones 1-16 a un paciente que sufre de una enfermedad proliferativa celular.
19. El método de la Reivindicación 18, en donde la enfermedad proliferativa celular es cáncer, hiperplasia, reestenosis, hipertrofia cardíaca, un desorden inmune o inflamación.
20. Un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa celular que comprende la administración a un paciente que sufre de esta, de un compuesto de la Reivindicación 1, en una cantidad suficiente para modular la actividad de quinesina KSP en las células afectadas con la enfermedad.
21. Un kit que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-16, y un inserto de paquete u otra etiqueta que incluye las instrucciones para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular mediante la administración de una cantidad efectiva de dicho compuesto.

34

What is claimed is:

1. A compound selected from the group represented by Formula I:



Formula I

wherein:

T and T' are independently a covalent bond or optionally substituted lower alkylene;

R₁ is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heteroaralkyl;

R₂ 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 R₂ and R_{2'} taken together form an optionally substituted 3- to 7-membered ring;

R₃ is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaryl-, optionally substituted heteroaralkyl-, -C(O)-R₆, and -S(O)₂-R₆;

R₄ is independently chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, carboxyalkyl, aminocarbonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted heterocyclyl and optionally substituted heteroaryl;

R₅ is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl-, optionally substituted aryl-, optionally substituted aralkyl-, optionally substituted heteroaralkyl-, and optionally substituted heterocyclyl-;

or R₅ taken together with R₃, and the nitrogen to which they are bound, form an

37

optionally substituted 5- to 12-membered nitrogen-containing heterocycle, which optionally incorporates from one to two additional heteroatoms, selected from N, O, and S in the heterocycle ring;

or R₅ taken together with R₂ form an optionally substituted 5- to 12-membered nitrogen-containing heterocycle, which optionally incorporates from one to two additional heteroatoms, selected from N, O, and S in the heterocycle ring;

R₆ is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaralkyl, R₇O- and R₁₁-NH-;

R_{6a} is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaralkyl, and R₁₁-NH-;

R₇ is chosen from optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heteroaralkyl;

R₁₁ is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heteroaralkyl;

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,

provided that R₁ is not optionally substituted phenyl when R₄ is optionally substituted phenyl.

2. The compound of Claim 1 comprising one or more of the following:

T and T' are absent;

R₁ is selected from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted benzyl, optionally substituted naphthylmethyl, and optionally substituted phenyl;

R₂ is optionally substituted C₁-C₄ alkyl;

R_{2'} is hydrogen or optionally substituted C₁-C₄ alkyl;

R₄ is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted aryl, carbamyl, heteroaryl, or optionally substituted heterocyclyl;

R₃ is -C(O)R₆ or -SO₂R_{6a};

36

R_6 is selected from optionally substituted C_1-C_4 alkyl, optionally substituted aryl- C_1-C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl- C_1-C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aryl, R_7O - and $R_{11}NH$ -;

R_{6a} is chosen from phenyl substituted with halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, cyano, nitro, methylenedioxy, or trifluoromethyl and naphthyl;

R_7 is chosen from optionally substituted C_1-C_4 alkyl and optionally substituted aryl;

R_{11} is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1-C_4 alkyl and optionally substituted aryl; and

R_5 is chosen from optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, and optionally substituted heteroaralkyl.

3. The compound of Claim 2 comprising one or more of the following:

R_1 is chosen from hydrogen, ethyl, propyl, methoxyethyl, naphthyl, phenyl, bromophenyl, chlorophenyl, methoxyphenyl, ethoxyphenyl, tolyl, dimethylphenyl, chlorofluorophenyl, methylchlorophenyl, ethylphenyl, phenethyl, benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, hydroxybenzyl, tetrahydrofuranylmethyl, dichlorobenzyl, furanylmethyl, dimethoxybenzyl, naphthylmethyl, and (ethoxycarbonyl)ethyl;

R_2 is hydrogen;

R_2 is optionally substituted C_1-C_4 alkyl;

R_4 is methyl, ethyl, propyl, phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, dihalophenyl-, pyridinyl, or benzyl;

R_3 is $-C(O)R_6$;

R_6 is C_1-C_4 alkyl, optionally substituted aryl- C_1-C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl- C_1-C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted aryl; and

R_5 is selected from optionally substituted alkyl, optionally substituted cyclohexyl; phenyl substituted with hydroxy, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; benzyl; heteroarylmethyl; heteroarylethyl; and heteroarylpropyl.

4. The compound of Claim 3 comprising one or more of the following:

R_1 is benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, or hydroxybenzyl;

R_2 is chosen from methyl, ethyl, propyl, butyl, methylthioethyl, methylthiomethyl, aminobutyl, (CBZ)aminobutyl, cyclohexylmethyl, benzyloxymethyl, methylsulfinylethyl,

39

methylsulfinylmethyl, and hydroxymethyl;

R_2 is hydrogen;

R_4 is phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, or dihalophenyl-;

R_6 is tolyl, halophenyl, methylhalophenyl, hydroxymethylphenyl, methylenedioxyphenyl, formylphenyl, halo(trifluoromethyl)phenyl-, or cyanophenyl; and

R_3 is aminopropyl-, pyrrolidinylmethyl-, or piperidinylmethyl-.

5. The compound of Claim 1 comprising one or more of the following:

R_1 is benzyl;

R_2 is hydrogen; and

R_3 is ethyl or propyl.

6. The compound of Claim 5 wherein R_2 is i-propyl

7. The compound of Claim 1 comprising one or more of the following:

T and T' are absent;

R_1 is selected from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted benzyl, optionally substituted naphthylmethyl, and optionally substituted phenyl;

R_2 is optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

R_3 is hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

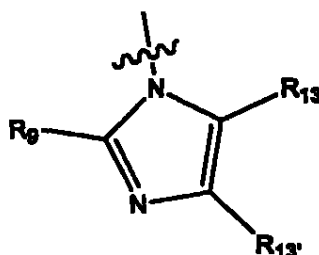
R_4 is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted aryl, carbanaryl, heteroaryl, or optionally substituted heterocyclyl;

R_6 is selected from optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aryl, R_7 O- and R_{11} -NH-;

R_7 is chosen from optionally substituted C_1 - C_8 alkyl and optionally substituted aryl;

R_{11} is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1 - C_8 alkyl and optionally substituted aryl; and

R_3 taken together with R_5 and the nitrogen to which they are bound, forms an optionally substituted imidazolyl ring of the formula:



wherein

R_9 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aralkoxy, optionally substituted heteroaralkoxy, and optionally substituted heteroaryl; and

R_{13} and $R_{13'}$ are independently hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted aralkyl.

8. The compound of Claim 7 comprising one or more of the following:

R_1 is chosen from hydrogen, ethyl, propyl, methoxyethyl, naphthyl, phenyl, bromophenyl, chlorophenyl, methoxyphenyl, ethoxyphenyl, tolyl, dimethylphenyl, chlorofluorophenyl, methylchlorophenyl, ethylphenyl, phenethyl, benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, hydroxybenzyl, tetrahydrofuranylmethyl, dichlorobenzyl, furanylmethyl, dimethoxybenzyl, naphthylmethyl, and (ethoxycarbonyl)ethyl;

R_2 is hydrogen;

R_3 is optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

R_4 is methyl, ethyl, propyl, phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, dihalophenyl-, pyridinyl, or benzyl;

R_5 is C_1 - C_8 alkyl, optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted aryl; and

R_9 is aryl, substituted aryl, aralkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaralkyl, aralkoxy, heteroaralkoxy, substituted aralkyl, substituted heteroaralkyl, substituted aralkoxy, or substituted heteroaralkoxy.

9. The compound of Claim 1 comprising one or more of the following:

T and T' are absent;

R_1 is selected from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted

benzyl, optionally substituted naphthylmethyl, and optionally substituted phenyl;

R_2 is optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

$R_{2'}$ is hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

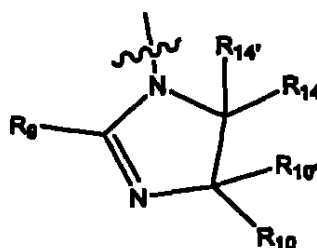
R_4 is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted aryl, carbamyl, heteroaryl, or optionally substituted heterocyclyl;

R_6 is selected from optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, optionally substituted aryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl- C_1 - C_4 -alkyl-, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aryl, R_7 -O- and R_{11} -NH-;

R_7 is chosen from optionally substituted C_1 - C_8 alkyl and optionally substituted aryl;

R_{11} is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1 - C_8 alkyl and optionally substituted aryl; and

R_3 taken together with R_5 and the nitrogen to which they are bound, forms an optionally substituted imidazoliny ring of the formula:



wherein,

R_9 is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aralkoxy, or optionally substituted heteroaralkoxy; and

R_{10} , $R_{10'}$, R_{14} , and $R_{14'}$ are independently chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted aralkyl.

10. The compound of Claim 9 comprising one or more of the following:

R_1 is chosen from hydrogen, ethyl, propyl, methoxyethyl, naphthyl, phenyl, bromophenyl, chlorophenyl, methoxyphenyl, ethoxyphenyl, tolyl, dimethylphenyl, chlorofluorophenyl, methylchlorophenyl, ethylphenyl, phenethyl, benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, hydroxybenzyl, tetrahydrofuranylmethyl,

120
dichlorobenzyl, furanylmethyl, dimethoxybenzyl, naphthylmethyl, and (ethoxycarbonyl)ethyl;

R₂' is hydrogen;

R₂ is optionally substituted C₁-C₄ alkyl;

R₄ is methyl, ethyl, propyl, phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, dihalophenyl-, pyridinyl, or benzyl;

R₆ is C₁-C₈ alkyl, optionally substituted aryl-C₁-C₄-alkyl-, optionally substituted heteroaryl-C₁-C₄-alkyl-, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted aryl;

R₉ is aryl, substituted aryl, aralkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaralkyl, aralkoxy, heteroaralkoxy, substituted aralkyl, substituted heteroaralkyl, substituted aralkoxy, or substituted heteroaralkoxy;

R₁₀ is hydrogen or optionally substituted lower alkyl; and

R₁₀' is hydrogen or optionally substituted lower alkyl.

11. The compound of Claim 1 wherein the stereogenic center to which R₂ and R₂' is attached is of the R configuration.

12. The compound of Claim 1 wherein

T and T' are absent;

R₁ is benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, or hydroxybenzyl;

R₂ is optionally substituted C₁-C₄ alkyl;

R₂' is hydrogen;

R₄ is phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, or dihalophenyl-;

R₃ is hydrogen; and

R₅ is hydrogen.

13. The compound of Claim 1 wherein

T and T' are absent;

R₁ is benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, or hydroxybenzyl;

R₂ is optionally substituted C₁-C₄ alkyl;

R₂' is hydrogen;

R₄ is phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, or dihalophenyl-;

R₃ is -C(O)R₆;

R₅ is selected from optionally substituted alkyl, optionally substituted cyclohexyl; phenyl substituted with hydroxy, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; benzyl; heteroarylmethyl; heteroarylethyl; and heteroarylpropyl; and

R₆ is tolyl, halophenyl, methylhalophenyl, hydroxymethylphenyl, methylenedioxyphenyl, formylphenyl, halo(trifluoromethyl)phenyl-, or cyanophenyl.

14. The compound of Claim 1 wherein T and T' are absent;

R₁ is benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, or hydroxybenzyl;

R₂ is optionally substituted C₁-C₄ alkyl;

R₃ is hydrogen;

R₄ is phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, or dihalophenyl-;

R₃ is -C(O)R₆;

R₅ is selected from optionally substituted alkyl, optionally substituted cyclohexyl; phenyl substituted with hydroxy, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; benzyl; heteroarylmethyl; heteroarylethyl; and heteroarylpropyl; and

R₆ is chosen from phenyl substituted with halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, cyano, nitro, methylenedioxy, or trifluoromethyl and naphthyl.

15. The compound of Claim 1 wherein T and T' are absent;

R₁ is benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, or hydroxybenzyl;

R₂ is optionally substituted C₁-C₄ alkyl;

R₃ is hydrogen;

R₄ is phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, or dihalophenyl-; and

R₅ taken together with R₃ is an optionally substituted imidazolyl.

16. The compound of Claim 1 wherein T and T' are absent;

R₁ is benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, or hydroxybenzyl;

R₂ is optionally substituted C₁-C₄ alkyl;

R_{2'} is hydrogen;

R₄ is phenyl, halophenyl-, methylphenyl-, methoxyphenyl-, cyanophenyl-, trifluoromethylphenyl-, or dihalophenyl-;

R₅ taken together with R₃ is an optionally substituted imidazoliny.

17. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical excipient and a therapeutically effective amount of a compound of any of Claims 1-16.

18. A method of treatment comprising administering an effective amount of a compound of any of Claims 1-16 to a patient suffering from a cellular proliferative disease.

19. The method of Claim 18 wherein the cellular proliferative disease is cancer, hyperplasia, restenosis, cardiac hypertrophy, an immune disorder or inflammation.

20. A method of treatment for a cellular proliferative disease comprising administering to a patient suffering therefrom a compound of Claim 1 in an amount sufficient to modulate KSP kinesin activity in cells affected with the disease.

21. A kit comprising a compound of any of Claims 1-16 and a package insert or other labeling including directions for treating a cellular proliferative disease by administering an effective amount of said compound.

83

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 9367.012-304	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/31413	Fecha de registro internacional (día/mes/año) Octubre 2 de 2003 (02.10.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) Octubre 11 de 2002 (11.10.2002)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): C07D 249/12 y US Cl.: 548/264.6		
Solicitante CITOKINETICS, INC.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de 0 página.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 10 de Mayo de 2004 (10.05.2004)	Fecha de terminación de este reporte Junio 8 de 2004 (08.06.2004)
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)872-9306	Funcionario autorizado Rebecca L. Anderson Teléfono No. (571) 272-1600

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/US03/31413

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
- Páginas 1-79 , según se presentaron originalmente
- Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
- Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☒ las reivindicaciones:
- Páginas 80-88 , según se presentaron originalmente
- Páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
- Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
- Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☐ los dibujos:
- Páginas NINGUNA , según se presentaron originalmente
- Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
- Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☐ la secuencia que enumera parte de la especificación:
- Páginas NINGUNA , según se presentaron originalmente
- Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
- Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

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

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

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

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

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

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "registradas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Norma 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US03/31413

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

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

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicaciones Nos. 1-11 y 13-21

Porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. _____ se relaciona con el siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

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

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

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-11 y 13-21

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

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

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

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US03/31413

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	12	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	12	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	12	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. Citas y explicaciones

La reivindicación 12 cumple con los criterios expresados en el Artículo 33(2)-(3) PCT porque la técnica anterior no enseña o claramente sugiere el compuesto de fórmula I donde T y T' están ausentes; R1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, o hidroxibencilo; R2 es alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido; R2" es hidrógeno, R4 es fenilo, halofenilo, metilfenilo, metoxifenilo, cianofenilo, trifluorometilfenilo, o dihalofenilo; R3 es hidrógeno y R5 es hidrógeno.

La reivindicación 12 cumple con los criterios expresados en el Artículo 33(4) PCT y por lo tanto tiene aplicabilidad industrial porque la materia objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria.

PATENT COOPERATION TREATY

LLS/CAG

51 M
A

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
LAUREN L. STEVENS
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,
GARRETT & DUNNER L.L.P.
1300 I STREET, N.W.
WASHINGTON, D.C. 20005-3315

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year)

21 JUN 2004

Applicant's or agent's file reference

9367.012-304

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/31413

International filing date (day/month/year)

02 October 2003 (02.10.2003)

Priority date (day/month/year)

11 October 2002 (11.10.2002)

Applicant

CYTOKINETICS, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1430
Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703) 872-9306

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized officer

Rebecca L. Anderson

Telephone No. (571) 272-1600

F. Roberts for

CS
6/23/04
SO

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9367.012-304		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/31413	International filing date (day/month/year) 02 October 2003 (02.10.2003)	Priority date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.2002)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): C07D 249/12 and US CL: 548/264.6			
Applicant CYTOKINETICS, INC.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>14</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 10 May 2004 (10.05.2004)		Date of completion of this report 08 June 2004 (08.06.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)872-9306		Authorized officer Rebecca L. Anderson <i>J. Roberts for</i> Telephone No. (571) 272-1600	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-79 _____ as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 80-88 _____ as originally filed
pages NONE _____, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings:
pages NONE _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.

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

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

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

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

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

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig. NONE

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

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

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/31413

50

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

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-11 and 13-21

because:

- ☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-11 and 13-21

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

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

53

51

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>12</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>12</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>12</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claim 12 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the compound of the formula I wherein T and T' are absent; R1 is benzyl, chlorobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, cyanobenzyl, or hydroxybenzyl; R2 is optionally substituted C1-C4 alkyl; R2" is hydrogen, R4 is phenyl, halophenyl, methylphenyl, methoxyphenyl, cyanophenyl, trifluoromethylphenyl, or dihalophenyl; R3 is hydrogen and R5 is hydrogen.

Claim 12 meets the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus has industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

54

**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.

**CIERTOS TRIAZOLES SUBSTITUIDOS Y COMPOSICIONES PARA
INHIBIR LA KSP**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan 1,2,4-Triazol-5-onas útiles para el tratamiento de enfermedades y desordenes proliferativos celulares mediante la modulación de la actividad de KSP.

**CIERTOS TRIAZOLES SUBSTITUIDOS Y COMPOSICIONES PARA
INHIBIR LA KSP
REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES DE PATENTE
RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional U.S. número 60/417,889, registrada el 11 de Octubre de 2002; que está incorporada aquí para referencia de todos los propósitos.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está relacionada con compuestos que son inhibidores de la quinesina mitótica (KSP) y son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, por ejemplo, cáncer, hiperplasias, restenosis, hipertrofia cardíaca, desordenes inmunes, desordenes fungosos e inflamación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Entre los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer están los taxanos y vinca alcaloides, que actúan sobre los microtúbulos. Los microtúbulos son los elementos estructurales primarios del huso mitótico. El huso mitótico es responsable de la distribución de copias replicadas del genoma a cada una de las dos células hijas que se producen de la división celular. Se presume que el trastorno del huso mitótico por estos fármacos produce la inhibición de la división celular del cáncer, y la inducción de la muerte celular por cáncer. Sin embargo, los microtúbulos forman otros tipos de estructuras celulares, incluyendo pistas para el transporte en los procesos nerviosos. Como estos agentes no marcan específicamente los husos mitóticos, ellos no tienen efectos secundarios que limitan su utilidad.

Las mejoras en la especificidad de los agentes usados para tratar el cáncer es de interés considerable debido a los beneficios terapéuticos que se realizarían si los efectos secundarios asociados con la administración de estos agentes se pudieran reducir. Tradicionalmente, las mejoras dramáticas en el tratamiento del cáncer están asociadas con la identificación de los agentes terapéuticos que actúan a través de los nuevos mecanismos.

Ejemplos de esto incluyen no solo a los taxanos, sino que también la clase camptotecina de los inhibidores de topoisomerasa I. Desde ambas perspectivas las quinesinas mitóticas son objetivos atractivos para nuevos agentes anti-cáncer.

Las quinesinas mitóticas son enzimas esenciales para el ensamblaje y función del huso mitótico, pero no son generalmente parte de las estructuras microtubulares, como en los procesos nerviosos. Las quinesinas mitóticas juegan un papel esencial durante todas las fases de mitosis. Estas enzimas son "motores moleculares" que transforman la energía liberada por la hidrólisis de ATP en fuerza mecánica que activa el movimiento direccional de las cargas celulares a lo largo de los microtúbulos. El dominio catalítico suficiente para esta tarea es una estructura compacta de aproximadamente 340 amino ácidos. Durante la mitosis, las quinesinas organizan los microtúbulos en la estructura bipolar que es el huso mitótico. Las quinesinas median el movimiento de los cromosomas a lo largo de los microtúbulos del huso, así como los cambios estructurales en el huso mitótico asociado con las fases específicas de la mitosis. La perturbación experimental de la función de la quinesina mitótica causa malformación o disfunción del huso mitótico, que frecuentemente produce la detención del ciclo y la muerte celular.

Entre las quinesinas mitóticas que han sido identificadas está la KSP. La KSP pertenece a una subfamilia de quinesina conservada evolutivamente de motores plus de microtúbulos dirigidos al extremo que ensamblan los homotetrámeros bipolares que consisten de homodímeros antiparalelos. Durante la mitosis, la KSP se asocia con los microtúbulos del huso mitótico. La inyección de anticuerpos dirigidos contra la KSP en células humanas evita la separación de polo del huso durante la prometáfase, dando lugar a husos monopolares y causando la detención mitótica y la inducción de muerte celular programada. La KSP y quinesinas relacionadas en otros organismos no humanos, liga los microtúbulos antiparalelos y los desliza uno con respecto al otro, forzando así que los dos polos del huso se separen. La KSP también media en la elongación del huso de anafase B y en la concentración de los microtúbulos en el polo del huso.

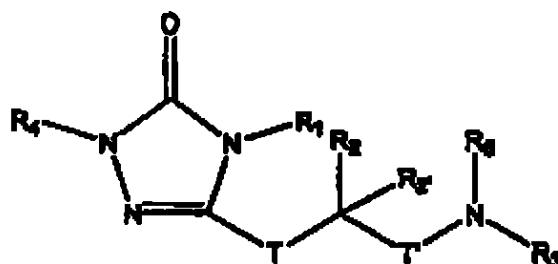
La KSP humana (también llamada HsEg5) ha sido descrita (Blangy, et al., Cell, 83:1159-69 (1995); Whitehead, et al., Arthritis Rheum, 39:1635-42 (1996); Glagio et al., J. Cell Biol., 135:339-414 (1996); Blangy, et al., J. Biol. Chem., 272:19418-24 (1997); Blangy, et al., Cell Motil Cytoskeleton, 40:174-82 (1998); Whitehead and Rattner, J. Cell Sci., 111:2551-61 (1998); Kaiser et al., JBC 274:18925-31 (1999); Números de Acceso de GenBank: X85137, NM004523 y U37426), y se ha descrito un fragmento del gen KSP (TRP5) (Lee et al., Mol Endocrinol., 9:243-54 (1995); Número de Acceso de GenBank: L40372). Se han reportado homólogos de KSP xenopus (Eg5) así como la Drosophila KLP61 F/KRP1 30.

Las quinesinas mitóticas, incluyendo la KSP son objetivos atractivos para el descubrimiento y desarrollo de nuevos quimioterapéuticos antimicóticos. En consecuencia, un objeto de la presente invención es proveer compuestos, composiciones y métodos útiles en la inhibición de la KSP.

RESUMEN DE LA INVENCION

Según los objetos indicados anteriormente, la presente invención provee compuestos que se pueden usar para tratar las enfermedades proliferativas celulares. Los compuestos son inhibidores de la KSP, particularmente inhibidores de la KSP humana. La presente invención también provee composiciones que comprenden tales compuestos y los métodos que utilizan tales compuestos o composiciones, que se pueden usar para tratar las enfermedades proliferativas celulares.

En un aspecto, la invención está relacionada con los métodos para tratar enfermedades proliferativas celulares, y para tratar desordenes mediante la inhibición de la actividad de la KSP. Los métodos emplean uno o más compuestos representados por la Formula I.



Formula I

en donde:

T y T' son independientemente un enlace covalente o alquileo inferior opcionalmente sustituido;

R₁ es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₂ y R_{2'} son elegidos independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₂ y R_{2'} tomados juntos forman un anillo de 3- a 7- miembros opcionalmente sustituido;

R₃ es elegido de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, -C(O)-R₆, y -S(O)₂-R_{6a};

R₄ es elegido de independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carboxialquilo, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₅ es elegido de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y herociclilo- opcionalmente sustituido;

o R_5 tomado junto con R_3 , y el nitrógeno al cual están enlazados, forman un heterociclo que contiene nitrógeno, de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S en el anillo heterociclo;

o R_5 tomado junto con R_2 , forman un heterociclo que contiene nitrógeno, de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S en el anillo heterociclo;

R_6 es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, R_7O- y $R_{11}-NH-$;

R_{6a} es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y $R_{11}-NH-$;

R_7 es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

(La Formula I que incluye estereoisómeros simples y mezclas de estereoisómeros);

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I;

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

un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; En una realización particular, R_1 no es fenilo opcionalmente sustituido cuando R_4 es fenilo opcionalmente sustituido.

En un aspecto, la invención se relaciona con los métodos para tratar enfermedades proliferativas celulares y otros desordenes que se pueden tratar mediante la inhibición de la KSP mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I; una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I. Tales enfermedades y desordenes incluyen cáncer, hiperplasia, reestenosis, hipertrofia cardíaca, desordenes inmunes, desordenes fúngicos e inflamación.

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

En un aspecto adicional, la presente invención provee métodos de selección de los compuestos que se enlazarán a una quinesina KSP, por ejemplo compuestos que desplazarán o competirán con el ligamiento a un compuesto de la invención. Los métodos comprenden la combinación de un compuesto marcado de la invención, una quinesina KSP y al menos un agente candidato, y la determinación del ligamiento del agente candidato a la quinesina KSP.

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

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en la presente descripción, las siguientes palabras y frases generalmente pretenden tener los significados indicados a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique otra cosa. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en su totalidad:

Ac	=	acetilo
Boc	=	t-butoxi carbonilo
Bu	=	butilo
c-	=	ciclo
CBZ o Z	=	carbобензохи = бенцилохикарбонило
DCM	=	дихлорометано = хлоруро де метилено = CH ₂ Cl ₂
DIEA	=	N,N-диисопропилетилamina
DMF	=	N,N-диметилформамида
DMSO	=	сульфоксидо де диметило
Et	=	етило
Fmoc	=	9-флуороенилметохикарбонило
GC	=	хроматография де газ
HMDS	=	гексаметилдисуилазано
HOAc	=	а́cido ацético
HOBt	=	гидрохибензотриазол
Me	=	метило
mesilo	=	метаносульфонило
Ph	=	фенило
PhOH	=	фенол
Py	=	пиридина
ta	=	температура ambiente
sat.	=	сатурадо

s-	=	secundario
t-	=	terciario
TES	=	triethylsilo
TFA	=	ácido trifluoroacético
THF	=	tetrahidrofurano
TMS	=	trimethylsilo
tosilo	=	p-toluensulfonilo
Tf	=	triflato

Alquilo pretende incluir estructuras de hidrocarburos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos u combinaciones de estos, cuyas estructuras pueden estar 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 grupos alquilo inferior incluyen metilo-, etilo-, propilo-, isopropilo-, butilo-, s- y t-butilo y similares. Grupos alquilo preferidos son los de C₂₀ o inferiores. Grupos alquilo más preferidos son los C₁₃ o inferiores. **Cicloalquilo** es un subconjunto de alquilo e incluye grupos de hidrocarburo alifático cíclico de 3 a 13 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo-, c-butilo-, c-pentilo-, norbornilo-, adamantilo y similares. **Cicloalquilo-alquilo-** es otro subconjunto de alquilo y se refiere a cicloalquilo unido a la estructura base a través de un alquilo no cíclico-. Ejemplos de cicloalquilo-alquilo- incluyen ciclohexil-metilo-, ciclopropilmetilo-, ciclohexilpropilo-, y similares. En esta solicitud, alquilo incluye residuos alcanilo-, alquenilo y alquinilo; se pretende incluir vinilo-, alilo-, isoprenilo y similares. Cuando un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos es nombrado, se pretende que todos los isómeros geométricos que tienen ese número están abarcados; así, por ejemplo, "butilo" significa que incluye n-butilo-, sec-butilo-, isobutilo y t-butilo-; "propilo" incluye n-propilo-, isopropilo- y c-propilo-.

Alquilleno-, alquenilleno-, y alquinilleno- son otros subgrupos de alquilo- que incluyen los mismos residuos que alquilo-, pero que tienen dos puntos de unión en la estructura química. Ejemplos de alquilleno incluyen etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-) y ciclohexilpropileno (-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)-). Asimismo, ejemplos de alquenileno incluyen etenileno (-CH=CH-), propileno (-CH=CH-

CH_2), y ciclohexilpropileno ($-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$). Ejemplos de alquiniño incluyen etiniño ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) y propiniño ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$).

Cicloalqueniño es un subconjunto de alquilo e incluye grupos hidrocarburo cíclicos insaturados de 3 a 13 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalqueniño incluyen c-hexeniño, c-penteniño y similares.

Alcoxi o alcoxilo se refiere a un grupo alquilo, que incluye preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, de una configuración recta, ramificada o cíclica, o una combinación de estos, unida a la estructura base a través de un oxígeno (i.e., el grupo alquil-O-). Ejemplos incluyen metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, ciclopropoxi-, ciclohexiloxi-, y similares. **Alcoxi Inferior** se refiere a grupos alcoxi que contienen uno a cuatro carbonos.

Acilo se refiere a grupos de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración recta, ramificada o cíclica o una combinación de estos, unido a la estructura base a través de una funcionalidad carbonilo. Tales grupos pueden ser saturados o insaturados, y alifáticos o aromáticos. Uno o más carbonos pueden ser reemplazados por oxígeno, nitrógeno (e.g., carboxamido), o azufre en la medida en que el punto de unión a la base permanezca en el carbonilo. Ejemplos incluyen acetilo-, benzoilo-, propionilo-, isobutirilo-, oxalilo-, t-butoxicarbonilo-, benciloxicarbonilo-, morfolinilcarbonilo, y similares. **Acilos Inferiores** se refieren a grupos acilo que contienen uno a cuatro carbonos.

Amino se refiere al grupo $-\text{NH}_2$. El término "amino sustituido" se refiere al grupo $-\text{NHR}$ o $-\text{NRR}$ en donde cada R es seleccionado independientemente del grupo: alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, aminocarbonilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, heterocicli- opcionalmente sustituido, acilo-, alcoxycarbonilo-, sulfanilo-, sulfinilo y sulfonilo-, e.g., dietilamino, metilsulfonilamino, furanil-oxi-sulfonilamino. Amino sustituido incluye los grupos $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, $-\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$, y $-\text{NR}^a\text{COR}^b\text{R}^c$, en donde

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

R^b es H o grupo alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, aril-alquiloC₁-C₄-, o heteroaril-alquiloC₁-C₄-; y

R^c es hidrógeno o alquiloC₁-C₄-; y

en donde cada grupo R^b opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁-C₄-, arilo-, heteroarilo-, aril-alquiloC₁-C₄-, heteroaril-alquiloC₁-C₄-, haloalquiloC₁-C₄-, -OalquiloC₁-C₄; -OalquiloC₁-C₄fenilo, alquiloC₁-C₄-OH, -OhaloalquiloC₁-C₄; halógeno, -OH, -NH₂, -alquiloC₁-C₄-NH₂, -N(alquiloC₁-C₄)(alquiloC₁-C₄), -NH(alquiloC₁-C₄), -N(alquiloC₁-C₄) (alquiloC₁-C₄fenilo), NH(alquiloC₁-C₄fenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)OalquiloC₁-C₄, -CON(alquiloC₁-C₄)(alquiloC₁-C₄), -CONH(alquiloC₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O) (alquiloC₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquiloC₁-C₄)C(O)(alquiloC₁-C₄), -N(alquiloC₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquiloC₁-C₄, -C(O)feniloC₁-C₄, -C(O)haloalquiloC₁-C₄, -OC(O)(alquiloC₁-C₄), -SO₂(alquiloC₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquiloC₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquiloC₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquiloC₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquiloC₁-C₄).

Antimicótico se refiere a un fármaco para inhibir o prevenir la mitosis, por ejemplo, causando la detención de la metafase. Algunos fármacos antitumorales bloquean la proliferación y se consideran antimicóticos.

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

Aralquilo- se refiere a un residuo en el cual una mitad arilo está unida a la estructura base mediante un residuo de alquilo. Ejemplos incluyen bencilo-, fenetilo-, fenilvinilo-, fenilalilo y similares. **Heteroaralquilo-** se refiere a un residuo en el cual una mitad heteroarilo está unida a la estructura base mediante un residuo de alquilo. Ejemplos incluyen furanilmetilo-, piridinilmetilo-, piridiniletilo y similares.

Aralcoxi- se refiere al grupo O-aralquilo. Asimismo, **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 (i.e., aralquilo-, heteroaralquilo-, arilo-, acilo-, heterociclilo- o heteroarilo está unido a la estructura base a través de un oxígeno).

Carboxialquilo- se refiere al grupo alquilo-COOH.

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

R^b es H o grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, o heteroaril-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 no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, arilo-, heteroarilo-, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fenilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -OH, -Ohaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; halógeno, -OH, -NH₂, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -NH₂, -N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -NH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fenilo), NH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -CONH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -CONH₂, -NHC(O) (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)C(O)(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -C(O)fenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -C(O)haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -OC(O)(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -SO₂(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -NHSO₂(fenilo), y

65

–NHSO₂(haloalquiloC₁–C₄). Aminocarbonilo significa que incluye carbamoilo-; alquilo inferior-carbamoilo-; bencilcarbamoilo-; fenilcarbamoilo-; metoximetil-carbamoilo-; y similares.

Halógeno o halo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren Flúor, cloro y bromo. Dihaloarilo-, dihaloalquilo-, trihaloarilo, etc., se refieren a arilo y alquilo sustituidos con la pluralidad designada de halógenos (aquí 2, 2 y 3, respectivamente), pero no necesariamente la pluralidad del mismo halógeno; así, 4-cloro-3-fluorofenilo está dentro del alcance de dihaloarilo.

Heterociclilo significa un residuo cicloalquilo o arilo en el cual de uno a cuatro de los carbonos es reemplazado por un heteroátomo como oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de heterociclos que están dentro del alcance de la invención incluyen azetidinilo-, imidazolinilo-, pirrolidinilo-, pirazolilo-, pirrolilo-, indolilo-, quinolinilo-, isoquinolinilo-, tetrahidroisoquinolinilo-, benzofuranilo-, benzodioxanilo-, benzodioxilo (comúnmente referido como metilendioxifenilo-, cuando aparece como un sustituyente), tetrazolilo-, morfolinilo-, tiazolilo-, piridinilo-, piridazinilo-, piperidinilo-, pirimidinilo-, tienilo-, furanilo-, oxazolilo-, oxazolinilo-, isoxazolilo-, dioxanilo-, tetrahidrofuranilo y similares. "N-heterociclilo" se refiere a un heterociclo que contiene nitrógeno. El término heterociclilo abarca heteroarilo-, que es un subconjunto de heterociclilo-. Ejemplos de residuos de N-heterociclilo incluyen azetidinilo-, 4-morfolinilo-, 4-tiomorfolinilo-, 1-piperidinilo-, 1-pirrolidinilo-, 3-tiazolidinilo-, piperazinilo y 4-(3,4-dihidrobenzoxazinilo). Ejemplos de heterociclilo sustituido incluyen 4-metil-1-piperazinilo y 4-bencil-1-piperidinilo-.

Un **grupo o átomo saliente** es cualquier grupo que, bajo las condiciones de reacción, saldrá del material de partida promoviendo así la reacción en un sitio específico. Ejemplos adecuados de tales grupos, a menos que se especifique de otra forma, son átomos de halógeno, grupos mesiloxi, p-nitrobenzenosulfoniloxi y tosiloxi.

Opcional u opcionalmente significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias en donde dicho o evento o circunstancia ocurre, e instancias en las cuales no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye

63

"alquilo" y "alquilo sustituido" como se definió aquí. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente estéricamente no prácticos y/o sintéticamente imposibles, y/o inherentemente inestables.

Alcoxi sustituido se refiere a alcoxi en donde el constituyente alquilo está sustituido (i.e., -O-(alquilo sustituido)). Un grupo alcoxi sustituido adecuado es "polialcoxi" o -O-(alquilenos opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y residuos de glicol éteres tales como polietilenglicol, y -O(CH₂CH₂)_xCH₃, en donde x es un entero de aproximadamente 2-20, preferiblemente aproximadamente 2-10, y más preferiblemente aproximadamente 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido adecuado es hidroxialcoxi o -OCH₂(CH₂)_yOH, en donde y es un entero de aproximadamente 1-10, preferiblemente 1-4.

Alquilo-, arilo-, y heteroarilo- sustituido 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 independientemente del grupo: -R^a, -OR^b, -O(alquiloC₁-C₂)O- (e.g., etilendioxo o metilendioxo), -SR^a, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina son reemplazados con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halógeno, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^b, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, y NR^cSO₂R^a,

en donde R^a es un grupo alquiloC₁-C₆- opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, aril-alquiloC₁-C₄-, o heteroaril-alquiloC₁-C₄-;

R^b es H o grupo alquiloC₁-C₆- opcionalmente sustituido, arilo-, heteroarilo-, aril-alquiloC₁-C₄-, o heteroaril-alquiloC₁-C₄-; y

R^c es hidrógeno o alquiloC₁-C₄-; y

en donde cada grupo R^a y R^b opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente de alquiloC₁-C₄-, arilo-, heteroarilo-, aril-alquiloC₁-C₄-, heteroaril-alquiloC₁-C₄-, haloalquiloC₁-C₄-, -OalquiloC₁-C₄-, -OalquiloC₁-C₄fenilo, alquiloC₁-C₄-OH, -OhaloalquiloC₁-C₄; halógeno, -OH, -NH₂, -alquiloC₁-C₄-NH₂, -N(alquiloC₁-C₄)(alquiloC₁-C₄), -NH(alquiloC₁-C₄), -N(alquiloC₁-C₄) (alquiloC₁-C₄fenilo), NH(alquiloC₁-C₄fenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)OalquiloC₁-C₄, -CON(alquiloC₁-C₄)(alquiloC₁-C₄), -CONH(alquiloC₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O) (alquiloC₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquiloC₁-C₄)C(O)(alquiloC₁-C₄), -N(alquiloC₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquiloC₁-C₄, -C(O)feniloC₁-C₄, -C(O)haloalquiloC₁-C₄, -OC(O)(alquiloC₁-C₄), -SO₂(alquiloC₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquiloC₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquiloC₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquiloC₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquiloC₁-C₄). En los compuestos de Formula I en donde T y/o T' son alquilenos sustituidos, el término "sustituido" también se refiere a grupos alquilenos en donde uno o más (hasta aproximadamente 3, particularmente 1) átomos de carbono son reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N o S, tal como -CH₂-S-CH₂-.

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)-(heterocicliloxi opcionalmente sustituido) y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

Sales farmacéuticamente aceptables se refieren a las sales que retienen la efectividad biológica del compuesto libre y que no son



biológicamente indeseables o inadecuadas para uso farmacéutico, formadas con un ácido o base adecuados, e incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. **Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables** incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Realizaciones particulares son sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Sales de adición de base también incluyen las derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen sales de aminas sustituidas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas que se encuentran naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina.

Grupo protector tiene el significado convencionalmente asociado con este en la síntesis inorgánica, i.e., un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional de forma que una reacción química se puede realizar selectivamente sobre otro sitio reactivo desprotegido y de forma que el grupo pueda ser fácilmente removido después que la reacción selectiva está completa. Una variedad de grupos protectores están reveladas, por ejemplo, en T.H. Green y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York (1999), que está incorporado aquí para referencia en su totalidad. Por ejemplo, una forma protegida de hidroxilo es cuando al menos uno de los grupos hidroxilo presente en un compuesto está protegido con un grupo protector de hidroxilo. Asimismo, las aminas y otros grupos reactivos se pueden proteger en forma similar.

Solvato se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un compuesto de Fórmula I o sal de este. Solvatos adecuados de los compuestos de Fórmula I o una sal de este son los solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen hidratos.

Muchos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos (e.g., el carbono al cual R_2 y R_2 están unidos, en donde R_2 es diferente de R_2), y puede así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir todos aquellos posibles isómeros, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermediarios. Isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintonas quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos de la invención descritos aquí contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra forma, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas e isómeros rotacionales.

Cuando se desea, los isómeros (R)- y (S)- pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; mediante la formación de derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido de la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, como sílica con un ligando quiral de enlace, o en presencia de un solvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado es convertido en otra entidad química por medio de uno de los procedimientos descritos anteriormente, se puede requerir un paso adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, el enantiómero específico puede ser sintetizado mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos,

sustratos, catalizadores o solventes, o por la conversión de un enantiómero al otro mediante transformación asimétrica.

Compuestos de la presente invención

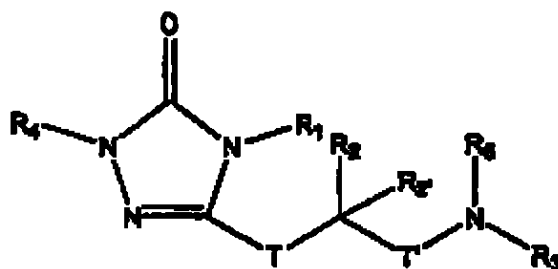
La presente invención está dirigida a una clase de compuestos nuevos que se pueden describir como derivados de 1,2,4-triazol-5-ona, que son inhibidores de una o más quinesinas mitóticas. Al inhibir las quinesinas mitóticas, pero no otras quinesinas (e.g., quinesinas de transporte), se realiza la inhibición específica de la proliferación celular. Aunque no se pretende estar ligada a ninguna teoría, la presente invención se capitaliza en el hallazgo que la perturbación de la función de la quinesina mitótica causa malformación o disfunción de los husos mitóticos, frecuentemente produciendo la detención del ciclo celular y muerte celular. Según una realización de la invención, los compuestos descritos aquí inhiben la quinesina mitótica, KSP, particularmente la KSP humana. En otra realización, los compuestos inhiben la quinesina mitótica, así como la modulación de una o más de las quinesinas mitóticas seleccionadas del grupo consistente de HSET (ver, Patente U.S. No. 6,361,993, que está incorporada aquí para referencia); MCAK (ver, Patente U.S. No. 6,331,424, que está incorporada aquí para referencia); CENP-E (ver, Publicación PCT No. W 99/13061, que está incorporada aquí para referencia); Kif4 (ver, Patente U.S. No. 6,440,684, que está incorporada aquí para referencia); MKLP1 (ver, Patente U.S. No. 6,448,025, que está incorporada aquí para referencia); Kif5 (ver, Patente U.S. No. 6,355,466, que está incorporada aquí para referencia); Kid (ver, Patente U.S. No. 6,387,644, que está incorporada aquí para referencia); Mpp1, CMKrp, Kif13 (ver, Patente U.S. No. 6,461,855, que está incorporada aquí para referencia); Kif3a (ver, Publicación PCT No. WO 01/96593, que está incorporada aquí para referencia); Kif3d (ver, Patente U.S. No. 6,492,151, que está incorporada aquí para referencia); y RabK6.

Los métodos para inhibir una quinesina mitótica comprenden contactar un inhibidor de la invención con una quinesina, particularmente una quinesina humana, más particularmente KSP humana o fragmentos y variantes de estas. La inhibición puede ser de la actividad de hidrólisis de ATP de la quinesina KSP y/o la actividad de la formación del huso mitótico,

de forma que los husos mitóticos son afectados. Los husos meióticos también se pueden afectar.

La presente invención provee inhibidores de las quinesinas mitóticas, en particular KSP y especialmente KSP humana, para el tratamiento de desordenes asociados con proliferación celular. Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí pueden diferir en su selectividad y se usan para tratar enfermedades de proliferación celular, que incluye, pero no se limita a cáncer, hiperplasias, reestenosis, hipertrofia cardiaca, desordenes inmunes, desordenes fungosos e inflamación.

En consecuencia, la presente invención se relaciona con métodos que emplean compuestos representados por la Formula I:



Formula I

en donde:

T y T' son independientemente un enlace covalente o alquileo inferior opcionalmente sustituido;

R₁ es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₂ y R_{2'} son elegidos independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₂ y R_{2'} tomados juntos forman un anillo de 3- a 7- miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es elegido de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, $-C(O)-R_8$, y $-S(O)_2-R_{8a}$;

R_4 es elegido de independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carboxialquilo, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 es elegido de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y herociclilo- opcionalmente sustituido;

o R_5 tomado junto con R_3 , y el nitrógeno al cual están enlazados, forman un heterociclo que contiene nitrógeno, de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S en el anillo heterociclo;

o R_5 tomado junto con R_2 , forman un heterociclo que contiene nitrógeno, de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S en el anillo heterociclo;

R_6 es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, R_7O- y $R_{11}-NH-$;

R_{8a} es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y $R_{11}-NH-$;

R_7 es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

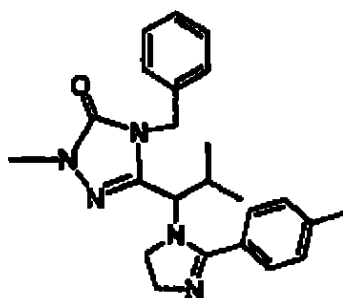
R_{11} es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

que incluye estereoisómeros simples y mezclas de estereoisómeros;
una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I;
un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; o

un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; En una realización particular, el centro estereogénico al cual R_2 y R_2' están unidos es de la configuración R.

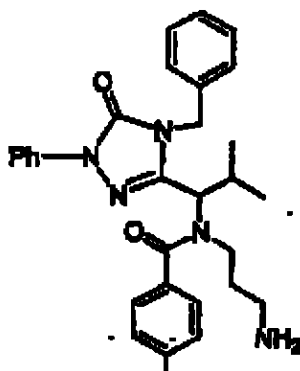
Nomenclatura

Los compuestos de Formula I se pueden nombrar y enumerar en la forma (e.g., usando AutoNom versión 2.1 en ISI-DRAW o ChemDraw) descritos a continuación. Por ejemplo, el compuesto



i.e., el compuesto según la formula I, en donde T y T' están ausentes, R_1 es bencilo, R_2 es propilo (específicamente, i-propilo), R_2' es hidrógeno; R_3 tomado junto con R_5 es un imidazolinilo opcionalmente sustituido; y R_4 es metilo, se puede nombrar 4-bencil-2-metil-5-[2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-dihidroimidazol-1-il)-propil]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Asimismo, el compuesto:



i.e., el compuesto según la formula I, en donde T y T' están ausentes, R₁ es bencilo, R₂ es propilo (específicamente, i-propilo), R₂' es hidrógeno; R₃ es -COR₆; R₄ es fenilo; R₆ es p-tolilo; y R₅ es 3-aminopropilo, se puede nombrar **N-(3-amino-propil)-N-(4-bencil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida.**

Parámetros de Reacción Sintéticos

Los compuestos de Formula I se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos descritos con referencia a los Esquemas de Reacción siguientes.

A menos que se especifique de otra manera, los términos "solvente", "solvente inerte orgánico" o "solvente inerte" significa un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que está siendo descrita en conjunción con este [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetil formamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, piridina y similares]. A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente invención son solventes orgánicos inertes.

El término "c.s." significar adicionar una cantidad suficiente para alcanzar una función declarada, e.g., traer una solución al volumen deseado (i.e., 100%).

En general, los ésteres de ácidos carboxílicos se pueden preparar mediante procedimientos de esterificación convencionales, por ejemplo, los alquil ésteres se pueden preparar mediante el tratamiento del ácido carboxílico requerido con el alcohol apropiado, generalmente bajo condiciones ácidas. Asimismo, las amidas se pueden preparar usando procedimientos de amidación convencionales, por ejemplo, las amidas se pueden preparar mediante el tratamiento de un ácido carboxílico activado con la amina apropiada. Alternativamente, un éster de alquilo inferior como metil éster del ácido se puede tratar con una amina para proveer la amida requerida, opcionalmente en presencia de trimetilaluminio siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett. 48, 4171-4173 (1997). Los grupos carboxilo pueden ser protegidos como alquil ésteres, por ejemplo metil ésteres, cuyos ésteres se pueden preparar y remover usando procedimientos convencionales, un método conveniente para convertir carboximetoxi a carbonilo el usar hidróxido de litio acuoso.

Las sales y los solvatos de los compuestos mencionados aquí se pueden producir, según se requiera, mediante métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, si un compuesto inventivo es un ácido, una sal de adición de base deseada se puede preparar mediante el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un hidróxido de metal de álcali o metal alcalinotérreo; o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina o arginina; amoníaco, aminas primarias, secundarias o terciarias; tales como etilendiamina, y aminas cíclicas tales como ciclohexilamina, piperidina, morfolina y piperazina; así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Si un compuesto es una base, una sal de adición de ácido se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido piranosidilo, como ácido glucorónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, como ácido cítrico, ácido tartárico, amino

ácido como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, como ácido benzóico o ácido cinámico, ácido sulfónico, como ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares.

El aislamiento y purificación de los compuestos e intermediarios descritos aquí se puede efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento adecuado de separación o purificación tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de placa delgada o cromatografía de capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Ilustraciones específicas de los procedimientos adecuados de separación y aislamiento se pueden tener mediante la referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, por supuesto, también se pueden usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

Síntesis de los compuestos de Formula I

Los compuestos de Formula I pueden ser preparados mediante los siguientes procedimientos descritos en referencia con los Esquemas de Reacción subsiguientes.

Breve Descripción De Los Esquemas de Reacción

Los Esquemas de Reacción 1A y 1B ilustran la síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 es $-C(O)R_6$. En el Esquema de Reacción 1A, el sustituyente R_1 es adicionado antes de la introducción del sustituyente R_4 ; mientras que El Esquema de Reacción 1B ilustra el orden de síntesis opuesto.

El Esquema de Reacción 2 ilustra una síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 es $-SO_2R_{6a}$.

El Esquema de Reacción 3 ilustra una síntesis de compuestos de Formula I.

El Esquema de Reacción 4 ilustra una síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 tomado junto con R_5 forma un imidazolilo opcionalmente sustituido.

El Esquema de Reacción 5 ilustra otra síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 tomado junto con R_5 forman un imidazolilo opcionalmente sustituido.

El Esquema de Reacción 6 ilustra una síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 tomado junto con R_5 forma un imidazolinilo opcionalmente sustituido.

El Esquema de Reacción 7 ilustra una segunda síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 tomado junto con R_5 forma un imidazolinilo opcionalmente sustituido.

El Esquema de Reacción 8 ilustra una síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 es $-C(O)R_6$ en donde R_6 es $-OR_7$.

El Esquema de Reacción 9 ilustra una síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 es $-C(O)R_6$ en donde R_6 es $-NHR_{11}$.

El Esquema de Reacción 10 ilustra una síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 junto con R_5 y el nitrógeno al cual están unidos, forman una diazepinona opcionalmente sustituida.

El Esquema de Reacción 11 ilustra la síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 junto con R_5 y el nitrógeno al cual están unidos, forman una diazepinona opcionalmente sustituida.

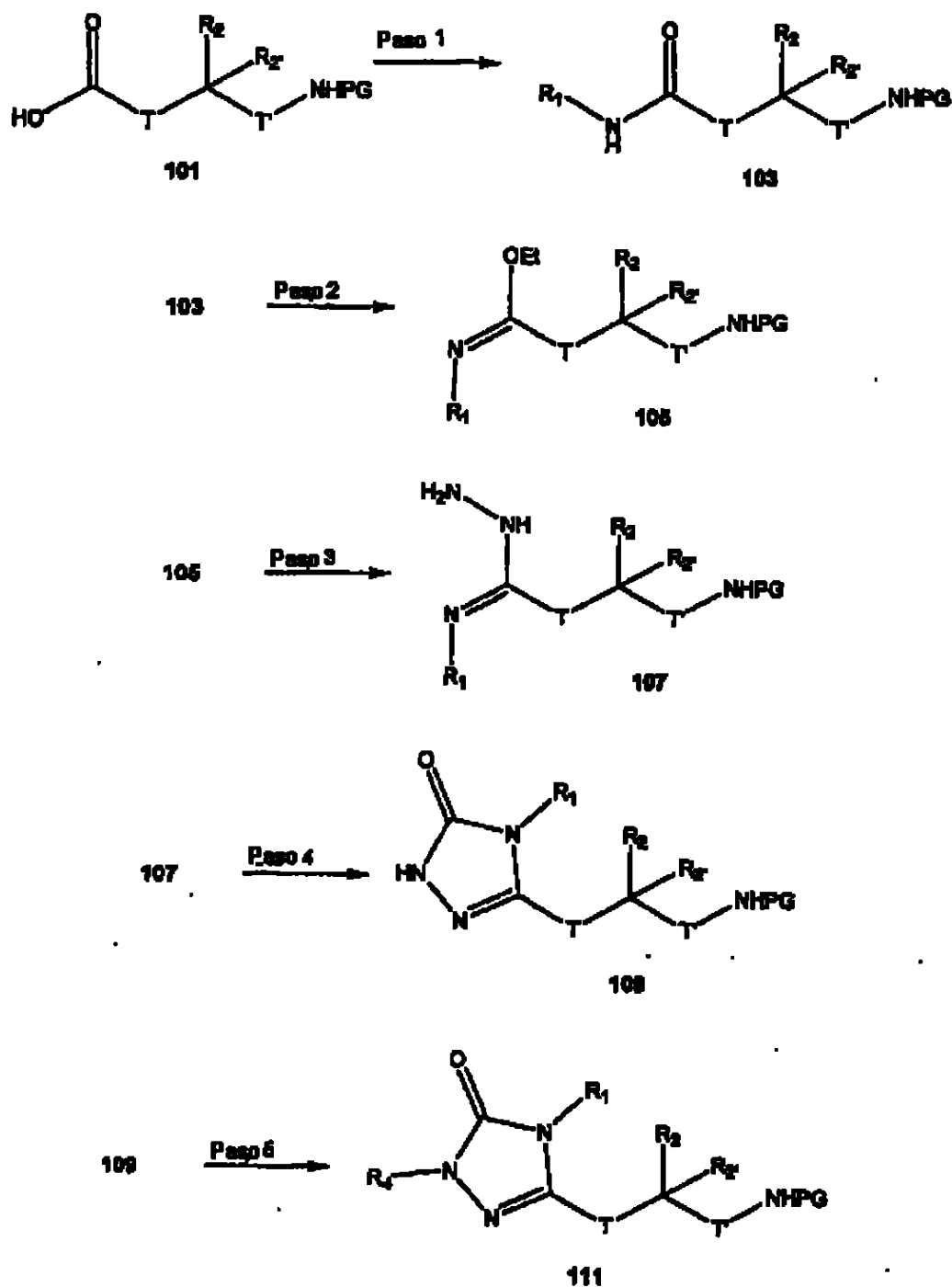
El Esquema de Reacción 12 ilustra la síntesis de compuestos de Formula I en donde R_3 junto con R_5 y el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo piperazina opcionalmente sustituido.

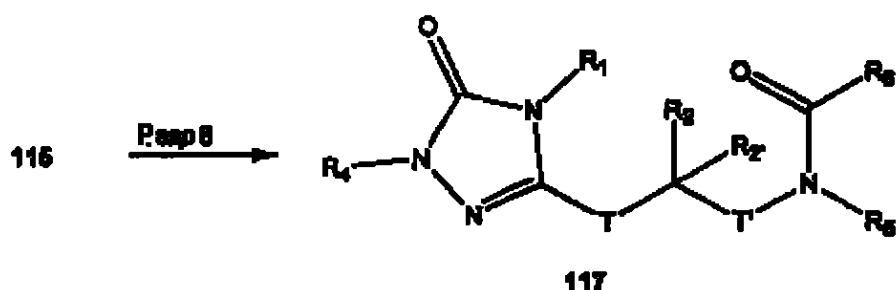
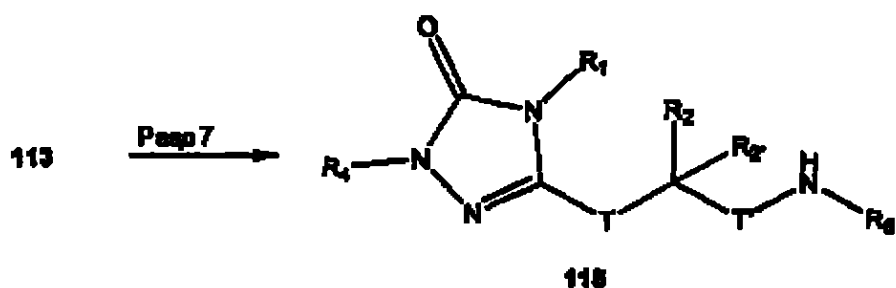
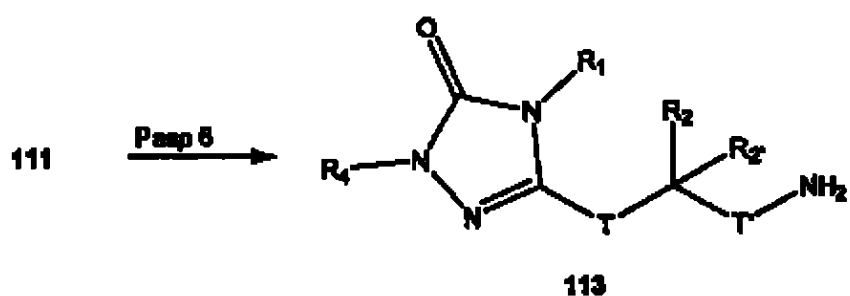
Materiales de Partida

Los compuestos opcionalmente sustituidos de Formula 101 y otros reactivos se encuentran disponibles comercialmente, p. ej., de Aldrich

Chemical Company, Milwaukee, WI, o pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la materia que comúnmente utilizan metodología sintética.

Esquema de Reacción 1A





Preparación de Compuestos de Formula 103

En referencia al Esquema de Reacción 1A, Paso 1, a una solución del compuesto de Formula 101, en donde preferiblemente el protector de amina, PG, es CBZ, en un solvente no polar, aprótico tal como THF, se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes, de clorofornato de etilo y un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes, de una base de amina terciaria tal como trietilamina o DIEA a aproximadamente 0°C. La reacción de mezcla es agitada bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. Después de aproximadamente una hora, se adiciona durante aproximadamente 5 minutos un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes, de una amina primaria de Formula R_1NH_2 en donde R_1 es como se describió anteriormente. Después de la terminación de la reacción, se permitió a la solución de reacción calentarse hasta temperatura ambiente. El producto, un compuesto de Formula 103 es aislado y utilizado sin purificación adicional.



Preparación de Compuestos de Formula 105

En referencia al Esquema de Reacción 1A, Paso 2, a una suspensión de un compuesto de Formula 103 en un solvente no polar, aprótico, tal como diclorometano, se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.7 equivalentes, de sal de Meerwein (p. ej., hexafluorofosfato de trietiloxonio). La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 14 h. El producto, un compuesto de Formula 105, es aislado y utilizado sin purificación adicional.

Preparación de Compuestos de Formula 107

En referencia al Esquema de Reacción 1A, Paso 3, a una solución de un compuesto de Formula 105 en un solvente no polar, aprótico tal como THF se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.85 equivalentes, de hidrazina (preferiblemente, como una solución 1.0 M de hidrazina en THF). La mezcla resultante se mezcla durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de Formula 107, es aislado y utilizado sin purificación adicional.

Preparación de Compuestos de Formula 109

En referencia al Esquema de Reacción 1A, Paso 4, a una solución de un compuesto de Formula 107 en un solvente no polar, aprótico tal como THF se adiciona aproximadamente 0.9 equivalente de 1,1'-carbonildiimidazol. La solución resultante se agita durante aproximadamente 14 h. El producto, un compuesto de Formula 109, es aislado y purificado, preferiblemente, a través de cromatografía en columna instantánea empleando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente.

Preparación de Compuestos de Formula 111

En referencia al Esquema de Reacción 1A, Paso 5, a una solución de un compuesto de Formula 109 en un solvente polar, aprótico tal como DMF se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.8 equivalentes, de un compuesto de Formula R_4-X en donde R_4 es como se definió

anteriormente y X es iodo o bromo, y un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.6 equivalentes de una base como carbonato de potasio. La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 18 h. El producto, un compuesto de Formula 111 es aislado y purificado, preferiblemente en RP-HPLC empleando una mezcla de acetonitrilo y H₂O.

Preparación de Compuestos de Formula 113

En referencia al Esquema de Reacción 1A, Paso 6, una solución de un compuesto de Formula 111 en un solvente polar, prótico tal como metanol se agita bajo una corriente de H₂ (preferiblemente a aproximadamente 206,842.7 Pa [30 psi]) en presencia de Pd/C 10% durante aproximadamente una hora. El catalizador se retira por filtración a través de un filtro PTFE (0.45 m). El producto, un compuesto de Formula 113, es aislado y utilizado sin purificación adicional.

Preparación de Compuestos de Formula 115

En referencia al Esquema de Reacción 1A, Paso 7, a una solución de un compuesto de Formula 113 en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano a aproximadamente 0°C se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes, de un aldehído que comprende R₅ (i. e., un compuesto que tiene la Formula R₅CHO en donde R₅CH₂- es equivalente a R₅, y R₅ es como se describió anteriormente o es un precursor protegido para tal sustituyente, p. ej., ter-butil éster del ácido (3-oxo-propil)-carbámico y sucesivamente un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes, de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla resultante se agita bajo una atmósfera inerte durante 3 h. Adicionalmente, preferiblemente se adicionan aproximadamente 0.5 equivalentes de aldehído de Formula 114 y aproximadamente 0.4 equivalente de triacetoxiborohidruro de sodio. Agitación constante durante 2 h. El producto, un compuesto de Formula 115, es aislado y utilizado sin purificación.

Preparación de Compuestos de Formula 117

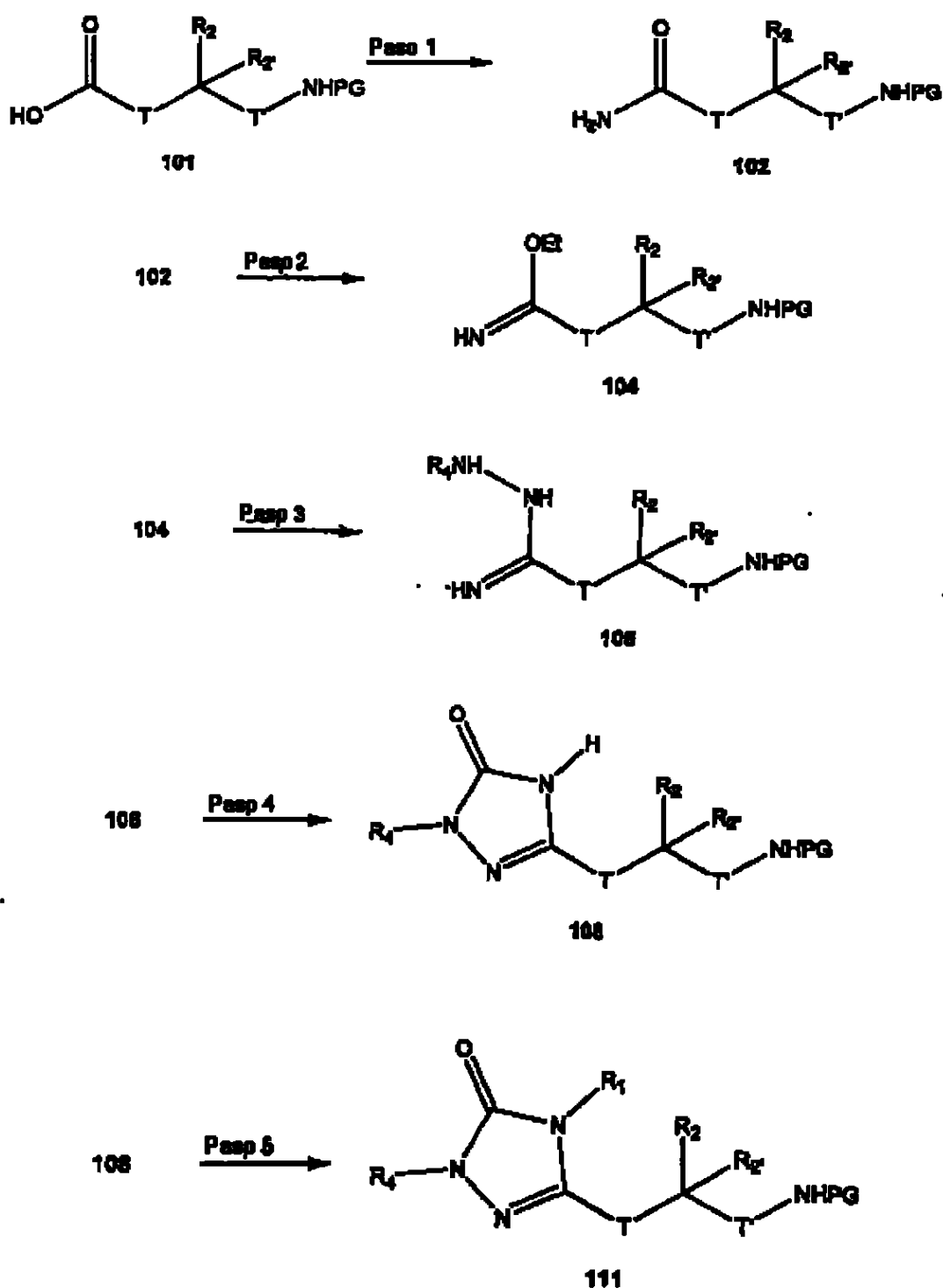
En referencia al Esquema de Reacción 1A, Paso 8, a una solución de un compuesto de Formula 115 y una base tal como N, N-diisopropiletilamina en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes, de un cloruro de ácido de la Formula $R_6\text{COCl}$ donde R_6 es como se describió anteriormente. El producto, un compuesto de Formula 117, es aislado y purificado, preferiblemente en RP-HPLC empleando una mezcla de acetonitrilo y H_2O como eluyente.

Opcionalmente, cualquiera de los grupos protectores sobre los compuestos de Formula 117 son entonces removidos. Por ejemplo, si R_5 comprende una amina protegida en donde el grupo protector es un grupo Boc, el grupo Boc puede ser removido por tratamiento del compuesto de Formula 117 con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano, mientras se mantiene la reacción a aproximadamente temperatura ambiente. La reacción es monitoreada p. ej., mediante TLC. Después de la terminación, el producto es aislado y purificado.

En ciertos compuestos de la invención, se puede preferir una estereoconfiguración particular para el sustituyente R_2 , tal como el isómero (R), el cual puede ser obtenido. Una amina libre se disuelve en un solvente orgánico inerte (tal como IPA) y se calienta hasta 60°C . En un recipiente separado, se disuelve un agente de resolución (tal como ácido dibenzoil-D-tartárico), preferiblemente en el mismo solvente caliente, entonces se adiciona rápidamente (con agitación) a la solución de amina caliente. La mezcla de reacción se deja cristalizar por enfriamiento a temperatura ambiente durante 16 horas bajo agitación constante. El isómero deseado, p. ej., el isómero (R) es aislado y purificado de la manera usual.

En aras de la brevedad en la descripción restante de la síntesis de los compuestos de Formula I, debe entenderse que tanto un isómero sencillo o una mezcla de isómeros puede emplearse para dar el producto correspondiente.

Esquema de Reacción 1B



Preparación de Compuestos de Formula 102

En referencia al Esquema de Reacción 1B, Paso 1, a una solución del compuesto de Formula 101, preferiblemente en donde el grupo protector de

amina, PG, es CBZ, en un solvente no polar, aprótico tal como THF se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.1 equivalentes, de etilcloroformato y un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes, de una base de amina terciaria tal como trietilamina o DIEA a aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. Después de aproximadamente una hora, se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes, de amoníaco durante aproximadamente 5 minutos. Después de la terminación de la adición, se permite a la solución de reacción calentarse a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de Formula 102 es aislado y utilizado sin purificación adicional.

Preparación de Compuestos de Formula 104

En referencia al Esquema de Reacción 1B, Paso 2, a una suspensión de un compuesto de Formula 102 en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.7 equivalentes, de sal de Meerwein (p. ej., hexafluorofosfato de trietiloxonio). La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 14 h. El producto, un compuesto de Formula 104, es aislado y utilizado sin purificación adicional.

Preparación de Compuestos de Formula 106

En referencia al Esquema de Reacción 1B, Paso 3, a una solución de un compuesto de Formula 104 en un solvente no polar, aprótico tal como THF se adiciona un exceso de una hidrazina de Formula R_4NHNH_2 . La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 14 horas. El producto, un compuesto de Formula 106, es aislado y utilizado sin purificación adicional.

Preparación de Compuestos de Formula 108

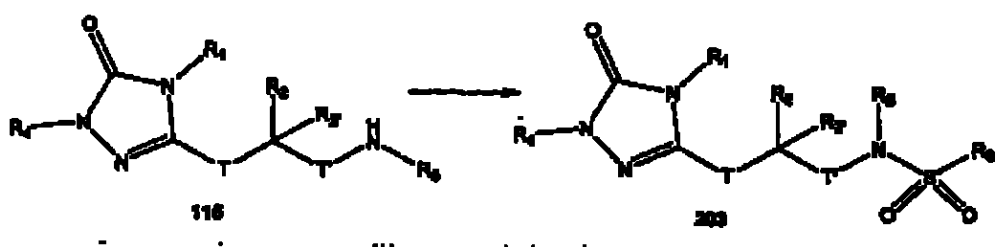
En referencia al Esquema de Reacción 1B, Paso 4, a una solución de un compuesto de Formula 106 en un solvente no polar, aprótico tal como THF se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente dos equivalentes de 1,1'-carbonildimidazol (CDI). La solución resultante se agita

durante aproximadamente 14-48 h. El producto, un compuesto de Formula 108, es aislado y purificado, preferiblemente, mediante cromatografía de columna instantánea empleando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente.

Preparación de Compuestos de Formula 111

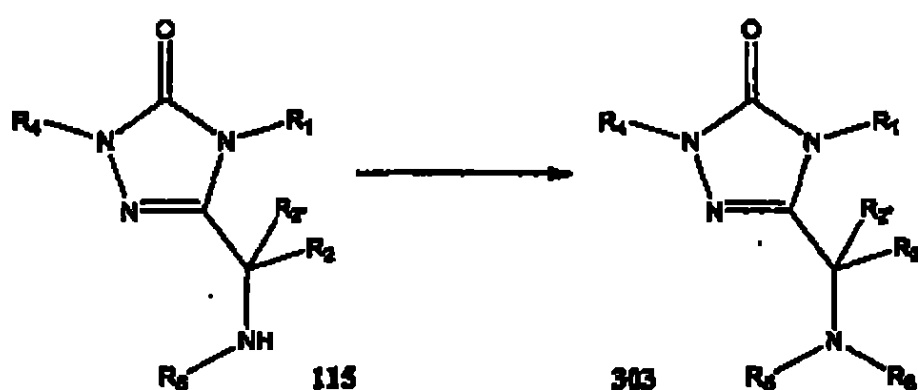
En referencia al Esquema de Reacción 1B, Paso 5, a una solución de un compuesto de Formula 108 en un solvente polar, aprótico tal como DMF se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.8 equivalentes, de un compuesto de Formula R_1-X en donde R_1 es como se definió anteriormente y X es un grupo saliente tal como cloro, tosilato, triflato, mesilato, iodo o bromo, y un exceso, preferiblemente aproximadamente dos equivalentes de una base tal como carbonato de potasio. La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 14-18 h. El producto, un compuesto de Formula 111 es aislado y purificado, preferiblemente mediante RP-HPLC empleando una mezcla de acetonitrilo y H_2O .

Esquema de Reacción 2



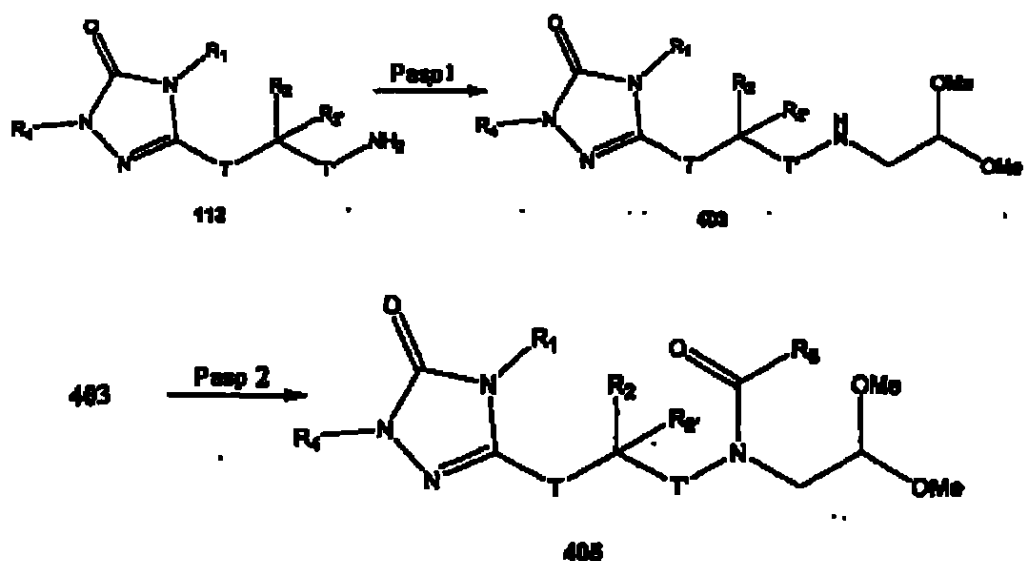
En referencia al Esquema de Reacción 2, a una solución de un compuesto de Formula 115 y una base de amina tal como diisopropiletilamina en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano se adiciona un compuesto teniendo la Formula $Cl-S(O)_2-R_{6a}$ o $O-(S(O)_2-R_{6a})_2$ donde R_{6a} es como se describió anteriormente. La solución resultante se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante varias horas. El producto, un compuesto de Formula 203 es aislado y purificado.

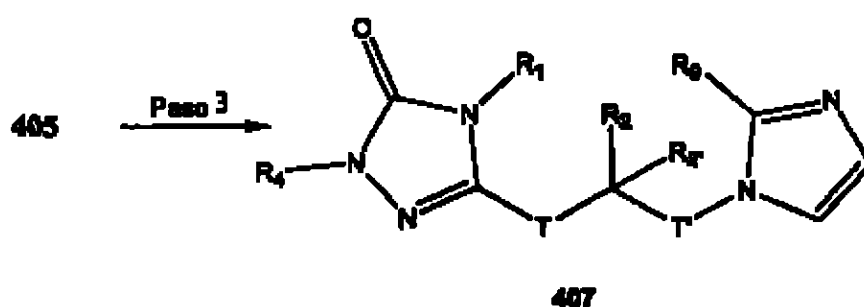
Esquema de Reacción 3



En referencia al Esquema de Reacción 3, a una solución de un compuesto de Formula 115 y una base de amina tal como isopropiletilamina en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano se adiciona un compuesto teniendo la Formula X-R₃ donde X es un grupo saliente, tal como tosilato, mesilato, Br o Cl. La solución resultante es agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente o con calentamiento durante varias horas. El producto, un compuesto de Formula 303 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 4





Preparación de Formula 403

En referencia al Esquema de Reacción 4, Paso 1, a un compuesto opcionalmente sustituido de Formula 113 disuelto en un solvente polar, aprótico (tal como DMF) en presencia de una base (tal como carbonato de potasio) se adiciona un equivalente de un aldehído adecuadamente protegido opcionalmente sustituido en donde dicho aldehído comprende adicionalmente un grupo saliente, preferiblemente un haluro. La solución se calienta hasta reflujo, monitoreando la finalización de la reacción (p. ej., mediante TLC). La mezcla de reacción se enfría y el correspondiente compuesto de Formula 403 opcionalmente sustituido es aislado y purificado.

Preparación de Formula 405

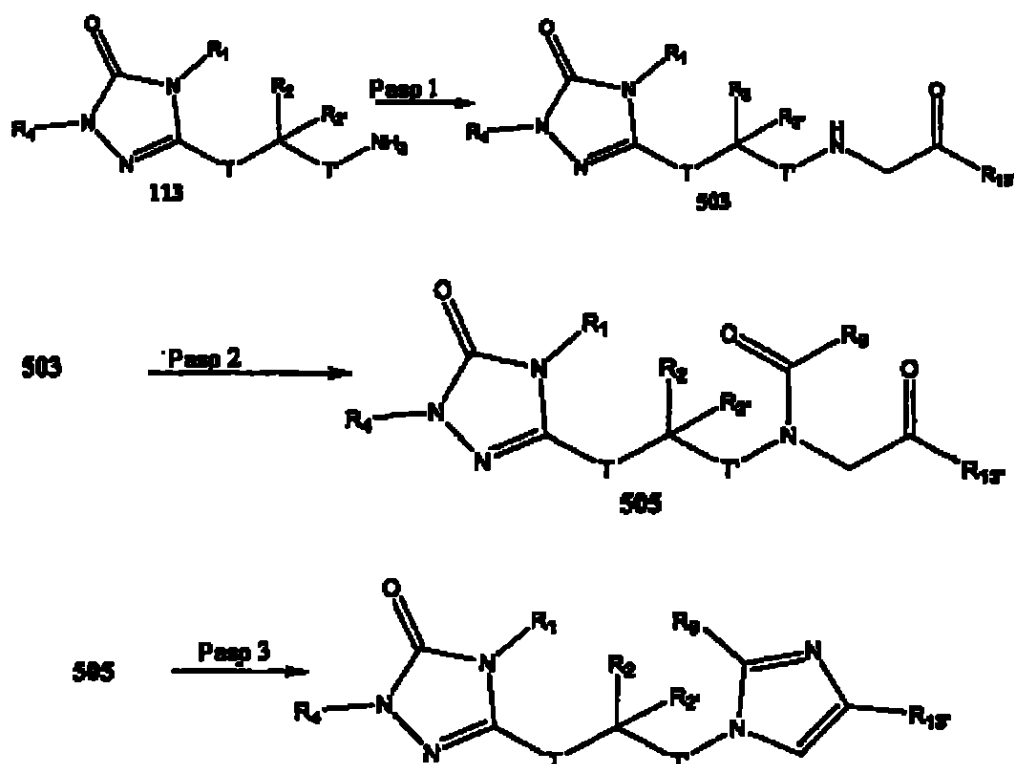
En referencia al Esquema de Reacción 4, Paso 2, a un compuesto de Formula 403 opcionalmente sustituido en un solvente inerte (tal como diclorometano) en presencia de aproximadamente 1.5 equivalentes molares de una base de amina (tal como trietilamina) se adiciona aproximadamente 1.5 equivalentes molares de un cloruro de ácido R_9 , tal como $\text{Cl-C(O)-}R_9$, donde R_9 es como se describió aquí. La reacción tiene lugar, con agitación, a temperatura ambiente durante un periodo de 4 a 24 horas. La finalización es monitoreada, p. ej., mediante TLC. El compuesto correspondiente de Formula 405 es aislado y purificado.

Preparación de Formula 407

En referencia al Esquema de Reacción 4, Paso 3, una solución de un compuesto de Formula 405 y un exceso de acetato de amonio en ácido acético se calienta hasta reflujo durante 1-4 horas. La finalización es

monitoreada, p. ej., mediante TLC. El compuesto correspondiente de Formula 407 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 5



Preparación de Formula 503

En referencia al Esquema de Reacción 5, Paso 1, una suspensión de un compuesto de Formula 113, un reactivo alfa-halocetona de Formula $R_{13}'(CO)CH_2X$ en donde X es un haluro y R_{13}' es como se describió aquí, y aproximadamente un equivalente a una base, tal como carbonato de potasio en un solvente polar, aprótico tal como DMF se agita a temperatura ambiente. La reacción se disuelve con agua y el sólido resultante, un compuesto de Formula 503, es empleado en el paso subsiguiente sin purificación adicional.

Preparación de Formula 505

En referencia al Esquema de Reacción 5, Paso 2, una solución del compuesto de Formula 503, aproximadamente un equivalente de una base de amina, tal como trietilamina y aproximadamente un equivalente de un

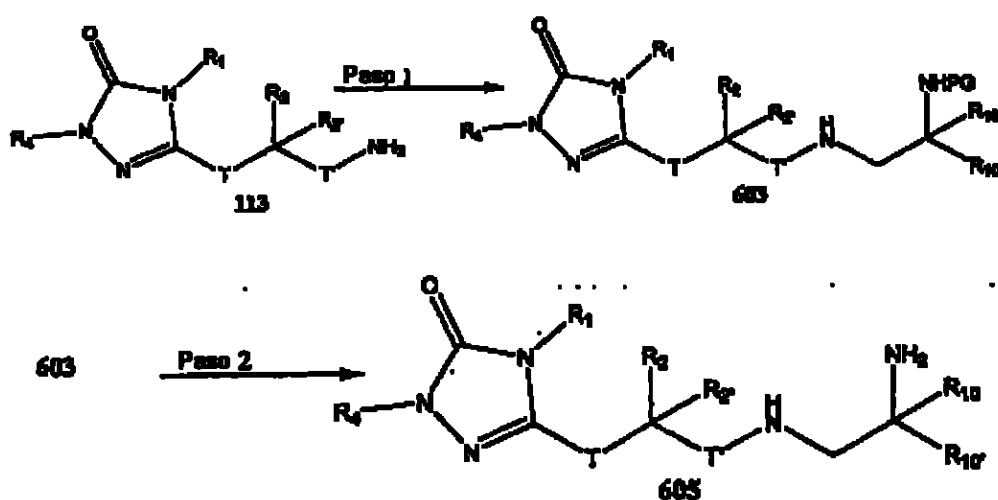
ácido cloruro (tal como un compuesto de Formula $R_9\text{-COCl}$) en un solvente orgánico tal como cloruro de metileno se agita a temperatura ambiente durante varias horas. La finalización es monitoreada, p. ej., mediante TLC. El compuesto correspondiente de Formula 505 es aislado y purificado.

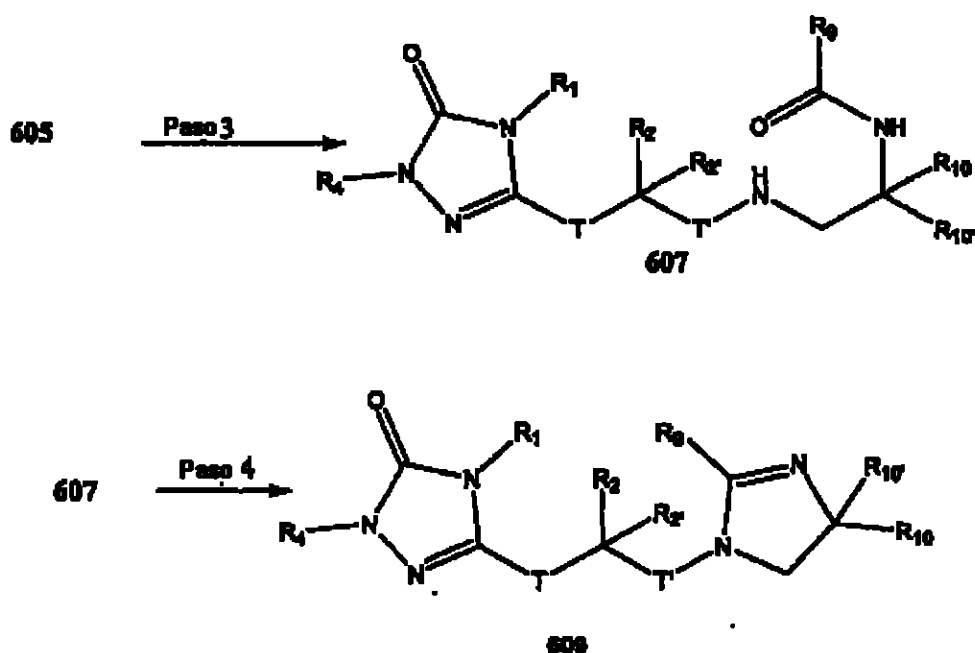
Preparación de Formula 507

En referencia al Esquema de Reacción 5, Paso 3, una solución de un compuesto de Formula 505 y un exceso de acetato de amonio en ácido acético es calentado hasta reflujo empleando una trampa Dean-Stark y un condensador. La finalización es monitoreada, p. ej., mediante TLC. El compuesto correspondiente de Formula 507 es aislado y purificado.

Cuando R_{13} comprende un grupo protector ftalamida, el grupo protector se retira como sigue. Una solución de un compuesto de Formula 507 y un exceso de hidrazina anhidra en un solvente polar, prático tal como etanol se calienta hasta reflujo. La reacción se enfría a aproximadamente 5°C y cualquier precipitado es filtrado. El líquido filtrado se concentra in vacuo y se purifica hasta producir la amina desprotegida. La persona versada en la materia apreciará que otras condiciones puedan ser empleadas para remover otros grupos protectores.

Esquema de Reacción 6





Preparación de Formula 603

En referencia al Esquema de Reacción 6, Paso 1, aminación reductiva de aminas de Formula 113 con un éster de ácido carbámico conteniendo aldehído opcionalmente sustituido genera intermediarios uretano. Remoción del grupo protector Boc brinda una amina de Formula 605.

Más específicamente, a una solución de un compuesto de Formula 113 y un equivalente de un aldehído convenientemente protegido (Seki et. al. Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 2061) en diclorometano se adiciona leve exceso de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla turbia resultante se mantiene a temperatura ambiente. La finalización se monitorea, p. ej. mediante TLC. El compuesto correspondiente de Formula 603 es aislado y empleado en el paso subsiguiente sin purificación.

Preparación de Formula 605

En referencia al Esquema de Reacción 6, Paso 2, a una solución de un compuesto de Formula 603 en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano se adiciona un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético. La solución resultante se mantiene a temperatura ambiente durante la noche y se concentra bajo presión reducida. El residuo es aislado para dar un

compuesto de Formula 605 el cual se empleó en el paso subsiguiente sin purificación.

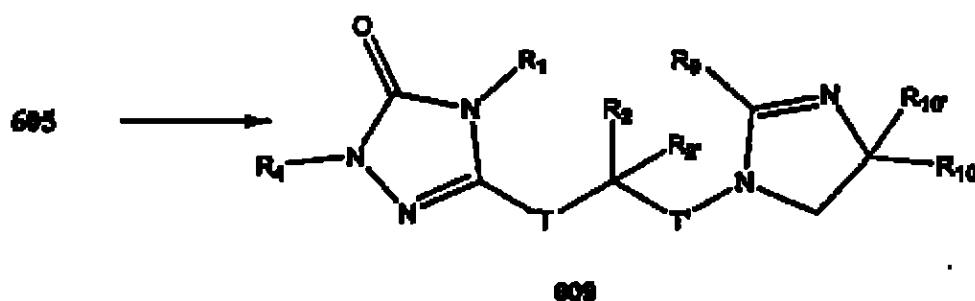
Preparación de Formula 607

En referencia al Esquema de Reacción 6, Paso 3, a una solución de un compuesto de Formula 605 en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente dos equivalentes de una base de amina tal como trietilamina, seguida por aproximadamente un leve exceso equivalente a un cloruro de ácido de Formula $R_9\text{COCl}$. La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La finalización se monitorea, p. ej., mediante TLC. El compuesto correspondiente de Formula 607 es aislado y purificado.

Preparación de Formula 609

En referencia al Esquema de Reacción 6, Paso 4, una solución de un compuesto de Formula 607 en un exceso de oxidloruro de fósforo se calienta hasta reflujo. Después de 8 horas, se permite a la mezcla de reacción enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El compuesto correspondiente de Formula 609 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 7

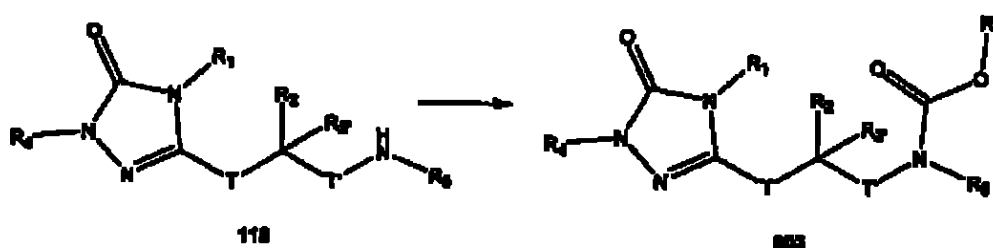


Preparación de Formula 609

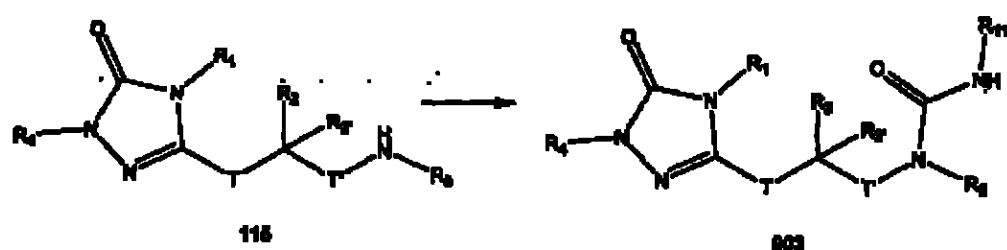
Como una alternativa a los Pasos 3 y 4 del Esquema de Reacción 6, acilación de aminas primarias de Formula 605, seguida por ciclización mediada por ácido acético, puede proceder sin aislamiento de las amidas intermedias para proveer el compuesto objetivo de Formula 609. Esta ruta se muestra en El Esquema de Reacción 7.

Más específicamente, a una solución de un compuesto de Formula 605 en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano se adiciona un exceso, preferiblemente aproximadamente dos equivalentes de una base de amina, tal como trietilamina, seguida por aproximadamente un equivalente de cloruro de ácido de Formula $R_6\text{COCl}$. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se evapora bajo presión reducida. El sólido resultante es tratado con ácido acético glacial, entonces la suspensión resultante se calienta hasta reflujo durante aproximadamente 48 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente entonces se evapora bajo presión reducida. El compuesto correspondiente de Formula 609 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 8

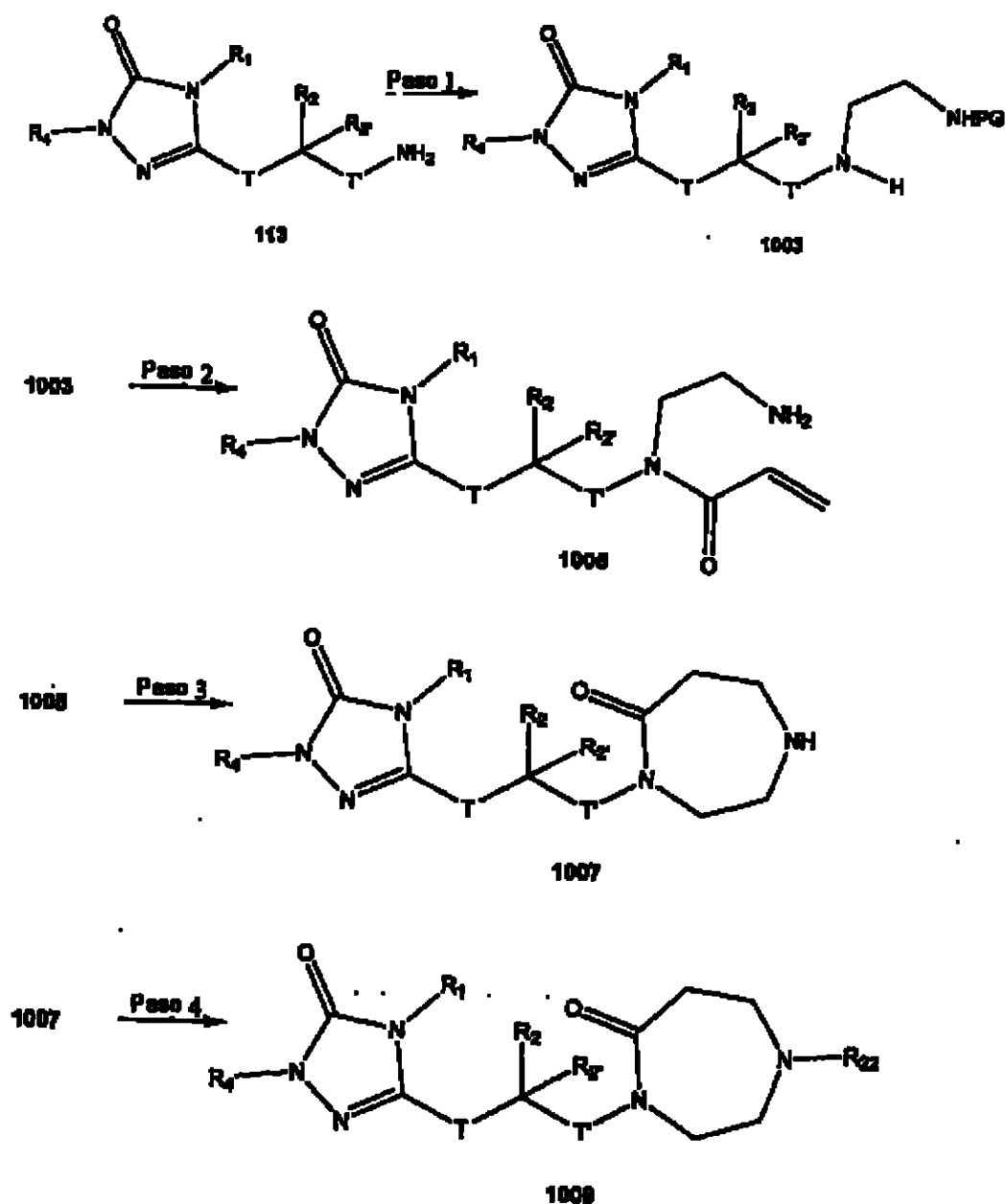


En referencia al Esquema de Reacción 8, un compuesto de Formula 115 reacciona con un leve exceso de un compuesto de Formula $R_7\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$ en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano. El producto, un compuesto de Formula 803 es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 9

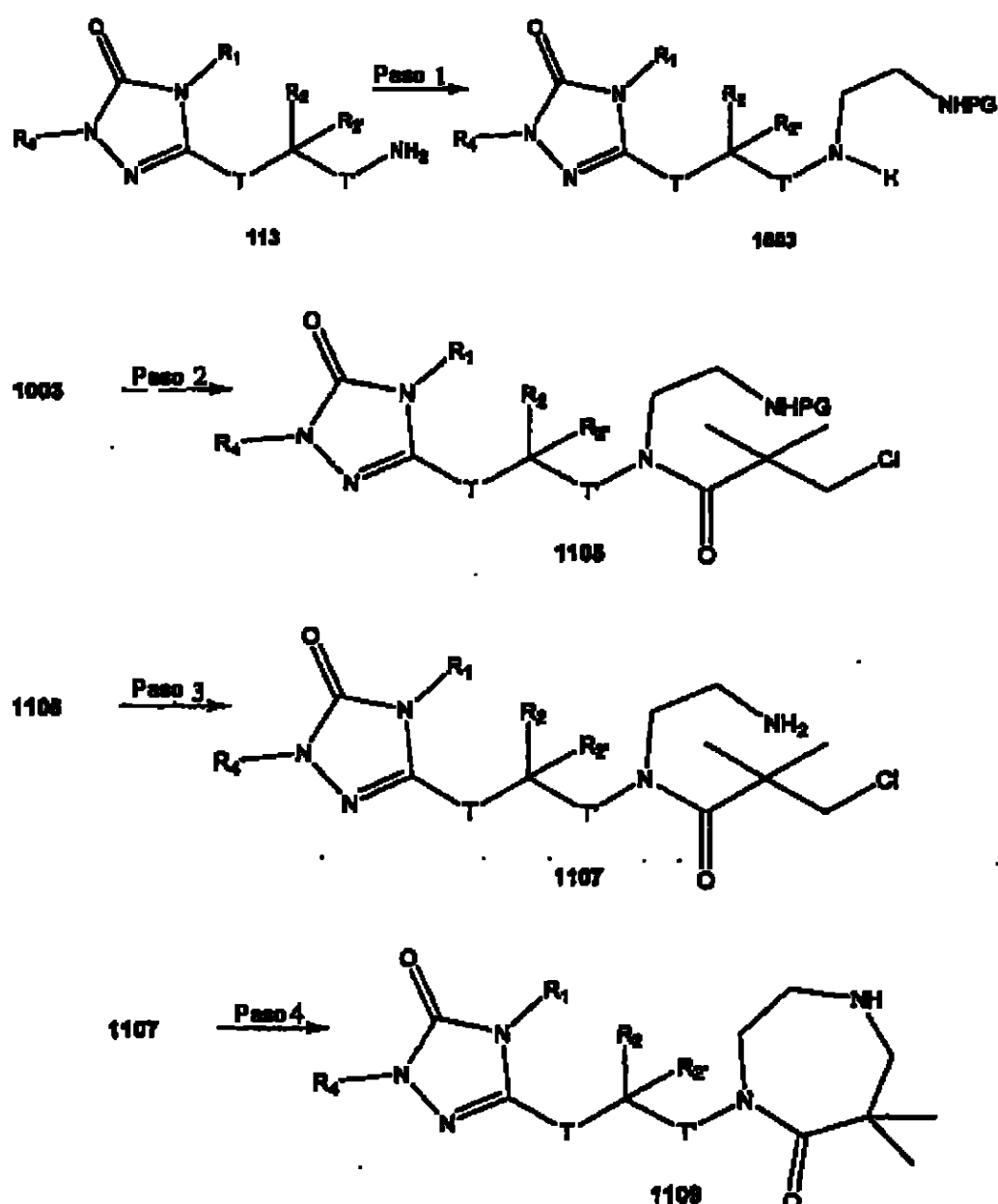
En referencia al Esquema de Reacción 9, un compuesto de Formula 115 es tratado con un leve exceso de un isocianato $R_{11}-N=C=O$ en presencia de una base, tal como trietilamina, en un solvente no polar, aprótico tal como diclorometano. El producto, un compuesto de Formula 903, es aislado y purificado.

Esquema de Reacción 10



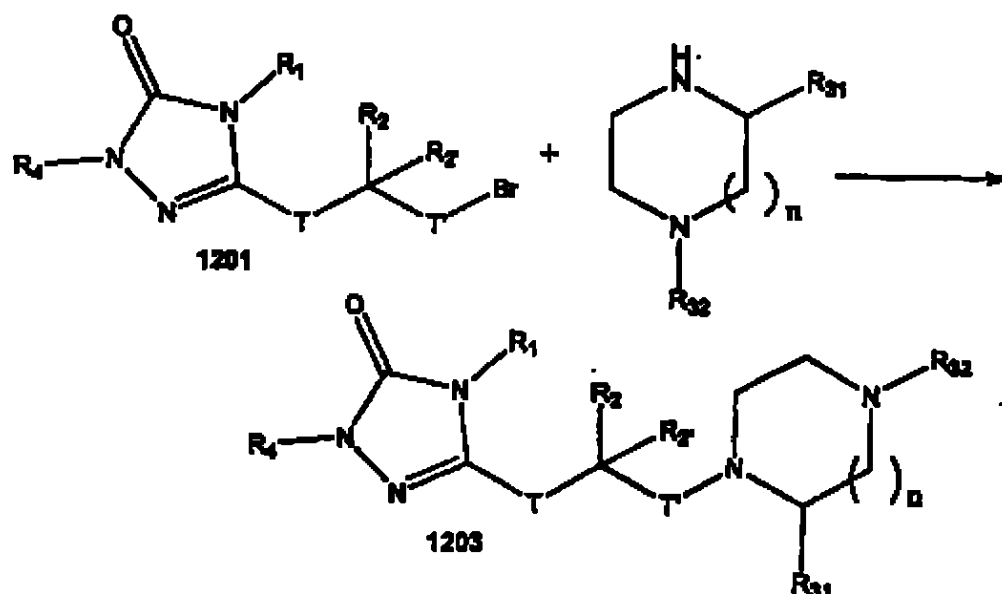
En referencia al Esquema de Reacción 10, aminación reductiva de un grupo amino primario en compuestos de Formula 113 con ter-butil éster del ácido (2-oxo-etil)-carbámico proporciona la amina secundaria correspondiente. La acilación con cloruro de acrilóil seguida por desprotección de una amida terciaria y ciclización mediada por base proporciona las diazepamonas deseadas. Si se desea, funcionalizaciones adicionales de la amina básica se pudieron llevar a cabo bajo condiciones bien conocidas por las personas versadas en la materia.

Esquema de Reacción 11



En referencia al Esquema de Reacción 11, aminación reductiva de un grupo amino primario en compuestos de Formula 113 con ter-butil éster del ácido (2-oxo-etil)-carbámico proporciona la amina secundaria correspondiente. Acilación con cloruro de cloropivaloilo seguido por desprotección de la amida terciaria y ciclización mediada por base proporciona las diazepanonas deseadas. Si se desea, funcionalizaciones adicionales de la amina básica se pudieron llevar a cabo bajo condiciones bien conocidas por las personas versadas en la materia.

Esquema de Reacción 12



En referencia al Esquema de Reacción 12, se combinan un compuesto de Formula 1201, uno y medio equivalente molar de un ordiazepam piperazina (como se indicó anteriormente, donde R_{32} es como se describió aquí) opcionalmente sustituido y un exceso de carbonato de potasio en un solvente orgánico (p. ej., acetonitrilo). La reacción tiene lugar bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura elevada (p. ej., $100^{\circ}C$) durante un periodo de 8 horas, seguido por una temperatura algo más baja (p. ej., $60^{\circ}C$) durante un periodo de 5 días. El producto, un compuesto de Formula 1203, es aislado y purificado.

Opcionalmente, en el caso en que R_{32} es un grupo protector de amina, tal como Boc, se puede remover por ejemplo por tratamiento con una mezcla 95/5 de TFA/agua seguida de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto, un compuesto de Formula 1203 en donde R_{32} es hidrógeno, puede ser aislado y purificado. Si se desea, funcionalizaciones adicionales de la amina básica se pudieron llevar a cabo bajo condiciones bien conocidas por las personas versadas en la materia.

Procesos Particulares y Últimos Pasos

Un compuesto de Formula I es opcionalmente contactado con un ácido o base farmacéuticamente aceptable para formar el ácido o base correspondiente con adición de sal.

Un ácido con adición de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I es opcionalmente contactado con una base para formar la base libre correspondiente de Formula I.

Una base con adición de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula es opcionalmente contactado con un ácido para formar el ácido libre correspondiente de Formula I.

Realizaciones Particulares de Compuestos de la Invención

T Y T'

Cuando se consideran los compuestos de Formula I, T es alquileo opcionalmente sustituido o está ausente; y T' es alquileo opcionalmente sustituido o está ausente. En una realización, uno de T o T' está ausente y el otro es un alquileo opcionalmente sustituido (metileno especialmente opcionalmente sustituido). En otra realización, ambos están ausentes.

R₁

Cuando se consideran los compuestos de Formula I, se selecciona entre hidrógeno en una realización R₁ particular, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, y heteroalquilo opcionalmente sustituido. En una realización particular, R₁ no es un fenilo opcionalmente sustituido cuando R₄ es fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización más particular R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, naftilometilo opcionalmente sustituido, y fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización aún más particular R_1 se escoge entre hidrógeno, etilo, propilo, metoxietilo, naftilo, fenilo, bromofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, toliilo, dimetilfenilo, clorofluorofenilo, metilclorofenilo, etilofenilo, fenetilo, bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, hidroxibencilo, tetrahidrofuranilmetilo, diclorobencilo, furanilmetilo, dimetoxibencilo, naftilometilo, y (etoxicarboni)etilo. En una realización más particular, R_1 se escoge entre hidrógeno, etilo, propilo, metoxietilo, naftilo, fenetilo, bencilo, clorobencilo, metilobencilo, metoxibencilo, cianobencilo, hidroxibencilo, tetrahidrofuranilmetilo, diclorobencilo, furanilmetilo, dimetoxibencilo, naftilometilo, y (etoxicarboni)etilo.

Más particularmente, R_1 es bencilo, clorobencilo, metilobencilo, metoxibencilo, cianobencilo, o hidroxibencilo. Más particularmente, R_1 es bencilo.

Cuando se consideran los compuestos de Formula I y como será apreciado por los expertos en la materia, los compuestos aquí descritos poseen un centro quiral en el carbono al cual R_2 y R_z están unidos. Los grupos R_2 y R_z pueden ser los mismos o diferentes; si son diferentes, el compuesto es quiral (i.e., tiene un centro estereogénico). Cuando R_2 y R_z son diferentes, en una realización particular R_z es hidrógeno y R_2 es otro que hidrógeno. La invención contempla el uso de enantiómeros o mezcla de enantiómeros puros, incluyendo mezclas racémicas, aunque generalmente será preferido el uso de enantiómeros sustancialmente óptimamente puros. El término "sustancialmente óptimamente puro" o "enantiómeramente puro" significa que tienen al menos 95% de enantiómero descrito sin impureza sola mayor a aproximadamente 1% y particularmente, al menos aproximadamente 97.5% de exceso enantiomérico. En una realización particular, el centro estereogénico al cual R_2 y R_z están unidos es de configuración R.

En una realización, R_2 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, y R_z es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. Más particularmente, R_z es hidrógeno y R_2 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En una realización aún más particular R_2 se escoge entre metilo, etilo, propilo (particularmente, c-propilo o i-propilo), butil (particularmente, t-butil), metilotioetilo, metilotiometilo, aminobutilo, (CBZ)aminobutil, ciclohexilmetilo,

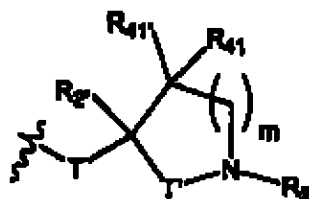
bencilooximetilo, metilosulfiniletilo, metilosulfinilmetilo, e hidroximetilo, y R_2 es hidrógeno. Se prefiere especialmente cuando R_2 es hidrógeno y R_2 es etilo o propilo (particularmente, *c*-propilo o *i*-propilo). Más particularmente, R_2 es *i*-propilo. Se prefiere más la realización en la que el centro estereogénico al cual R_2 y R_2 están unidos es de configuración *R*.

En otra realización, ambos R_2 y R_2 son hidrógeno.

R_2 tomado junto con R_5

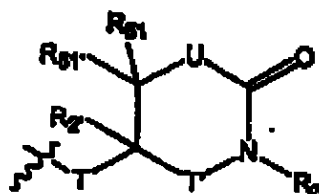
En otra realización, R_2 y R_5 se tomados en forma conjunta forman un anillo de 5- a 12- miembros que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados de N, O, y S en el anillo heterocíclico y uno o más de los siguientes grupos pueden ser opcionalmente sustituidos: hidroxilo, halógeno (particularmente cloro y flúor), opcionalmente sustituido alquilo C_1 - C_4 (particularmente metilo-), alcoxi C_1 - C_4 (particularmente metoxi), ciano, amino, amino sustituido, oxo, o carbamilo.

En una realización particular, R_2 y R_5 tomados juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de la Formula:



en donde R_{41} y $R_{41'}$ son escogidos independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, aralquilo sustituido, y heteroarilo sustituido; m es 0, 1, 2, ó 3; y T, T', R_4 , y R_2 son como se define a continuación. En una realización particular, R_{41} es hidrógeno. En otra realización particular, ambos R_{41} y $R_{41'}$ son hidrógeno. En otra realización, R_4 es aralquilo (especialmente bencilo) opcionalmente sustituido o acilo (especialmente *p*- metil-benzilo) opcionalmente sustituido. Ver, p. ej., USSN 60/414,756, el cual es incorporado aquí como referencia para todos los propósitos.

En otra realización, R_2 y R_5 tomados juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de la Fórmula:



en donde R_3 , R_2 , T , y T' son como se define a continuación; R_{51} y $R_{51'}$ se escogen independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, aralquilo sustituido y heteroarilo sustituido; U es un enlace covalente, $CR'R''$ o NR''' ; R' y R'' se escogen independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, arilo opcionalmente sustituido, alquilamino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido y alcoxi opcionalmente sustituido; y R''' se escoge entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido, proveyendo que U y T' no son enlaces covalentes.

En una realización particular, R_{51} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; más particularmente, R_{51} es hidrógeno. En otra realización, R_{51} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; más particularmente, R_{51} es hidrógeno.

En una realización, R_3 es arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; más particularmente, R_3 es fenilo, bencilo o metilobencilo (especialmente, bencilo o metilobencilo) opcionalmente sustituidos.

En una realización, U es $CR'R''$ donde R' y/o R'' son hidrógeno. En otra realización, U es NR''' donde R''' es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. Más particularmente, R''' es hidrógeno o amino-alquilo inferior opcionalmente sustituido. Ver, p. ej., USSN 60/398,224, el cual es incorporado aquí como referencia para todos los propósitos.

R₄

En una realización particular cuando se consideran los compuestos de Formula I, R₄ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido (particularmente, metilo, etilo, o propilo), aralquilo opcionalmente sustituido (especialmente bencilo), arilo opcionalmente sustituido (particularmente, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido), carbamilo, heteroarilo (particularmente, piridinil), o heterociclilo opcionalmente sustituido (particularmente, morfolinilo o piperazinilo).

Más particularmente, R₄ es metilo, etilo, propilo, fenilo, halofenilo-, metilofenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilofenilo-, dihalofenilo-, piridinilo, o bencilo. En una realización aún más particular, R₄ es fenilo, halofenilo-, metilofenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilofenilo-, o dihalofenilo-.

Grupos R₆ Cuando R₃ es -C(O)R₆

Cuando se consideran los compuestos de Formula I en donde R₃ es -C(O)R₆, en una realización particular R₆ se selecciona entre alquiloC₁-C₈ opcionalmente sustituido, aril-alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, R₇O- y R₁₁-NH-, R₇ se escoge entre alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido, y R₁₁ se escoge entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

R₆ particulares se escogen entre alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, arilo-alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo- alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido. En una realización más particular, R₆ se escoge entre

fenilo;

fenilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo; alquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxí (p. ej., hidroximetilo); alcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₄, halo, nitro, formilo, carboxi, ciano, metilenedioxi, etilenedioxi, acilo (p. ej., acetilo), -N-acil (p. ej., N-acetilo) o trifluorometilo;

bencilo;
 fenoximetil-;
 halofenoximetil-;
 fenilovinil-;
 heteroaril-;
 heteroaril- sustituido con alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con halo (p. ej., CF₃);
 alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₄; y
 benciloximetilo-.

En realización aún más particular, cuando R₆ no es R₁₁NH- o R₇O-, R₆ se escoge entre fenilo, halofenilo, dihalofenilo, cianofenilo, halo(trifluorometil)fenilo, hidroximetilfenilo, metoximetilfenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, carboxifenilo, formilfenilo, etilfenilo, tolilo, metilenedioxifenilo, etilenedioxifenilo, metoxiclorofenilo, dihidro-benzodioxinilo, metilhalofenilo, trifluorometilfenilo, furanilo, furanilo sustituido con alquilo C₁-C₄, trifluorometilfuranilo, trifluorometilfuranilo sustituido con alquilo C₁-C₄, benzofuranilo, tiofenilo, tiofenilo sustituido con alquilo C₁-C₄, benzotiofenilo, benzotiadiazolilo, piridinilo, indolilo, metilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, pirrolilo, quinolinilo, picolinilo, pirazolilo, pirazolilo sustituido con alquilo C₁-C₄, N-metil pirazolilo, N-metil pirazolilo sustituido con alquilo C₁-C₄, pirazinilo sustituido con alquilo C₁-C₄, isoxazolilo sustituido con alquilo C₁-C₄, benzoisoxazolilo, morfolinmetilo, metiltiometilo, metoximetilo, N-metil imidazolilo, e imidazolilo. Aún más particularmente, R₆ es fenilo (especialmente, tolilo, halofenilo, metilhalofenilo, hidroximetilfenilo, halo (trifluorometil)fenilo-, metilenedioxifenilo, formilfenilo o cianofenilo) opcionalmente sustituido.

En una realización más particular, cuando R₆ es R₁₁NH-, R₁₁ se escoge entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄; ciclohexilo; fenilo; y fenilo sustituido con halo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o alquiltio C₁-C₄.

En una realización aún más particular, cuando R₆ es R₁₁NH-, R₁₁ es hidrógeno isopropilo, butilo, ciclohexilo, fenilo, bromofenilo, diclorofenilo, metoxifenilo, etilofenilo, tolilo, trifluorometilfenilo o metiltiofenilo.

En una realización, en donde R_6 es R_7O- , R_7 se escoge entre alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

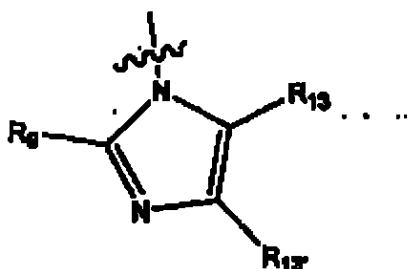
Grupos R_{6a} cuando R_3 es $-SO_2R_{6a}$

En una realización, cuando R_3 es $-SO_2R_{6a}$, R_{6a} se escoge entre alquilo C_1-C_{13} ; fenilo; naftilo; fenilo sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, nitro, metilenedioxi, o trifluorometilo; bifenilo y heteroarilo. Más particularmente, R_{6a} se escoge entre fenilo sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, nitro, metilenedioxi, o trifluorometilo y naftilo.

R_3 tomado junto con R_5

En una realización, cuando se consideran los compuestos de Formula I, R_3 tomado junto con R_5 , y el nitrógeno al cual están unidos, forman nitrógeno conteniendo heterociclo de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, el cual opcionalmente incorpora entre uno y dos heteroátomos adicionales, seleccionado de N, O, y S en el anillo heterocíclico.

En una realización particular, R_3 tomado junto con R_5 y el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo imidazolilo opcionalmente sustituido de Formula:



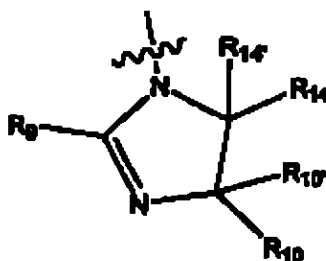
en donde

R_9 se escoge entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, heteroaralcoxi opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_{13} y $R_{13'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente, cuando R_3 tomado junto con R_5 y el nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un anillo imidazolinilo opcionalmente sustituido, R_9 es arilo (especialmente fenilo), arilo sustituido (especialmente alquilo- inferior, alcoxi- inferior, y/o halo-fenilo sustituido), aralquilo (especialmente bencilo y fenilovinilo), heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, aralcoxi (especialmente fenoxi alquilo inferior), heteroaralkoxi, aralquilo sustituido (bencilo especialmente sustituido y estirenilo sustituido), heteroaralquilo sustituido, aralcoxi sustituido (fenoxi especialmente sustituido alquilo inferior), o heteroaralcoxi sustituido. Ver, p. ej., PCT/US03/14787, el cual se incorpora aquí como referencia.

En otra realización particular, R_3 tomado junto con R_5 forman un anillo imidazolinilo opcionalmente sustituido de Formula:



en donde,

R_9 se escoge entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, o heteroaralcoxi opcionalmente sustituido; y

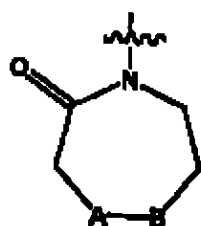
R_{10} , $R_{10'}$, R_{14} , y $R_{14'}$ son independientemente escogidos entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido.

Cuando R_3 tomado junto con R_5 forman un anillo imidazolinilo opcionalmente sustituido, en una realización particular, R_9 es arilo (especialmente fenilo), arilo sustituido (especialmente fenilo sustituido con alquilo- inferior, alcoxi- inferior, y/o halo), aralquilo (especialmente bencilo y fenilvinilo), heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, aralcoxi (especialmente fenoxi alquilo inferior), heteroaralkoxi, aralquilo sustituido

(especialmente bencilo sustituido y estirenilo sustituido), heteroaralquilo sustituido, aralcoxi sustituido (especialmente fenoxi sustituido con alquilo inferior), o heteroaralcoxi sustituido.

Cuando R_3 tomado junto con R_5 forman un anillo imidazolinilo opcionalmente sustituido, más particularmente, R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, y $R_{10'}$ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

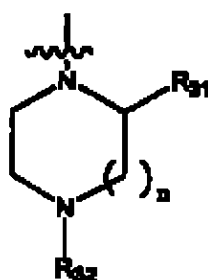
En otra realización, R_3 tomado junto con R_5 forman un anillo de diazepinona opcionalmente sustituido de Formula:



en donde A y B por separado son escogidos independientemente entre C(R_{20}) (R_{21}), N (R_{22}), O o S, en donde R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente seleccionadas entre H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R_{22} es H, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilo oxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo oxycarbonilo opcionalmente sustituido. En una realización más particular, el anillo de diazepinona es adicionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

En ya otra realización de los compuestos de Formula I, uno ente A o B es C (R₂₀) (R₂₁), en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno independientemente seleccionados de H o alquilo C₁-C₄, y otro que A o B es N(R₂₂), donde R₂₂ es H, alquilo C₁-C₄, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁-C₈, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo C₁-C₈, arilalcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilalcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilalcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, donde los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos o las mitades están no sustituidas o sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, haloalcóxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, di-alquilC₁-C₄-amino, carboxi, alquiloC₁-C₄carboniloxi, alcóxiC₁-C₄ carbonilo, carboxamido, alquiloC₁-C₄carboxamido, aminocarbonilo, alquiloC₁-C₄aminocarbonilo, dialquiloC₁-C₄-aminocarbonilo, ciano, alquiloC₁-C₄carbonilo, halógeno, hidroxilo, mercapto y nitro. En otra realización, A es C(R₂₀)(R₂₁), en donde R₂₀ y R₂₁ son cada uno H o alquilo C₁-C₄, y B es N(R₂₂), donde R₂₂ es H, alquiloC₁-C₄, aralquilo, heteroaralquilo, alquiloC₁-C₈-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo. En realizaciones específicas de los compuestos de Formula I, A es CH₂, y B es N(R₂₂), donde R₂₂ es H, metilo, bencilo o acetilo (-C(O)metilo). Ver, p. ej., USSN 60/435,001, el cual es incorporado aquí como referencia para todos los propósitos.

En otra realización, R₃ tomado junto con R₅ forman piperazina- o diazepam opcionalmente sustituido de Formula:



R₃₁ y R₃₂ son escogidos independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y n es 1 o 2. Más particularmente,

R_{31} es arilo (especialmente fenilo), arilo sustituido (especialmente alquilo-inferior, alcoxi-inferior, y/o fenilo sustituido con halo-), aralquilo (especialmente bencilo y fenilovinil), heteroaralquilo, aralquilo sustituido (especialmente bencilo sustituido y fenilovinil sustituido), o heteroaralquilo sustituido; R_{32} es hidrógeno; y n es 1. Ver, p. ej., USSN 60/404,864, el cual es incorporado aquí como referencia.

R_3

En otra realización, R_3 se escoge entre alquilo C_1 - C_{13} opcionalmente sustituido (especialmente alquilo C_1 - C_4 sustituido); aralquilo opcionalmente sustituido (especialmente bencilo opcionalmente sustituido o naftilmetilo-); y heteroaralquilo opcionalmente sustituido. Más particularmente, R_3 es bencilo o bencilo sustituido como uno o más de los grupos siguientes: carboxi, clano alcoxycarbonilo, halo, alquilo C_1 - C_4 -, alcoxi C_1 - C_4 -, nitro, metilendioxi, o trifluorometilo.

R_5

En una realización, R_5 se escoge entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

En una realización más particular, R_5 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido; fenilo sustituido con hidroxil, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo; y heteroarilpropilo.

En una realización más particular, R_5 se escoge entre metilo, etilo, propilo, butil, ciclohexilo, carboxietilo, carboximetilo, metoxietilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dietilaminoetilo, dietilaminopropilo, aminopropilo, metilaminopropilo, 2,2-dimetil-3-(dimetilamino)propilo, 1-ciclohexil-4-(dietilamino)butil, aminoetilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, aminoetoxietilo, isopropilaminopropilo, diisopropilaminoetilo, 1-metil-4-(dietilamino)butil, (t-Boc)aminopropilo, hidroxifenilo, bencilo, metoxifenilo, metilmetoxifenilo, dimetilfenilo, tolilo, etilfenilo, (oxopirrolidinil)propilo, (metoxycarbonil)etilo, piridiniletilo, piridinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, acetidinilmetilo, acetidiniletilo, acetidilpropilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo,

piperidinilmetilo, piperidiniletilo, imidazolilpropilo, imidazoliletilo, (etilpirrolidinil)metilo, (metilpirrolidinil)etilo, metilpiperidinil)propilo, furanilmetilo e indoliletilo.

Más particularmente, R_5 es aminopropilo-; pirrolidinilmetilo-; o piperidinilmetilo-.

Formas de Sal

Los compuestos de la invención generalmente serán capaces de formar sales de adición de ácido (i.e., comprenderán un sitio que reacciona con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar una sal de adición de ácido). La presente invención incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Formula I. Sales de adición de ácido de los presentes compuestos son preparados de una forma estándar, en un solvente adecuado a partir del compuesto base y un exceso de un ácido, como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, maléico, succínico o metanosulfónico.

Las sales y/o solvatos de los compuestos de formula I que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles como intermediarios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de compuestos de formula I, o los compuestos de formula I en si, y como tal formar otro aspecto de la presente invención.

Subgéneros particulares de los Compuestos de Formula I

En un subgénero particular de los compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R_2 es hidrógeno; R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; R_3 es hidrógeno; y R_5 es hidrógeno.

En otro subgénero particular de los compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R_2 es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno; R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; y R_3 es $-C(O)R_6$; R_5 es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo; y heteroarilpropilo; y R_6 es tolilo, halofenilo, netilhalofenilo, hidroximetilfenilo, metilendioxifenilo, formilfenilo, halo(trifluorometil)fenilo-, o cianofenilo.

En otro subgénero de compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; R_2 es hidrógeno; R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; y R_3 es $-C(O)R_{6a}$; R_5 es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo; y heteroarilpropilo; y R_{6a} es elegido de fenilo sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, nitro, metilendioxi o trifluorometilo y naftilo.

En otro subgénero de compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; R_2 es hidrógeno; R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; R_3 es alquilo C_1-C_{13} opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y R_5 es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo; y heteroarilpropilo.

En un subgénero particular de compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; R_2 es hidrógeno; R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; y R_5 tomado junto con R_3 es un imidazolinilo opcionalmente sustituido.

En un subgénero particular de compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; R_{2'} es hidrógeno; R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; y R₅ tomado junto con R₃ es un imidazolilo opcionalmente sustituido.

En un subgénero particular de compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; R_{2'} es hidrógeno; R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; y R₅ tomado junto con R₃ es un anillo imidazolidinilo opcionalmente sustituido.

En un subgénero particular de compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; R_{2'} es hidrógeno; R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; y R₅ tomado junto con R₃ es un anillo piperazinilo opcionalmente sustituido.

En un subgénero particular de compuestos de Formula I, T y T' están ausentes; R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo; R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; R_{2'} es hidrógeno; R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, o dihalofenilo-; y R₅ tomado junto con R₃ es un anillo diazepinilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos particulares de la invención incluyen:

- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(1,4-dibencil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-piridin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-1-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-5-oxo-1-(2-oxo-propil)-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-1-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-propil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-ciano-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-5-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metoxi-benzamida;
- Ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (3-amino-propil)-[1-(4-bencil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-amida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(4-metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(4-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(4-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-(4-bencil-5-oxo-1-p-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-(4-bencil-5-oxo-1-p-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(3-ciano-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(2-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-3-fluoro-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-hidroximetil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-(3-ciano-bencil)-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-(3-ciano-bencil)-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-benzamida;

- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-(3-ciano-bencil)-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-fluoro-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-(3-ciano-bencil)-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-(3-ciano-bencil)-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-hidroximetil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-4-fluoro-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-3-fluoro-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-trifluorometil-benzamida;
- N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida;
- N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida;
- N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-N-piperidin-4-ilmetil-benzamida;
- N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-N-piperidin-4-ilmetil-benzamida;
- 5-(1-amino-2-metil-propil)-4-bencil-2-(2-cloro-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona;
- 5-(1-amino-2-metil-propil)-4-bencil-2-fenil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona;
- N-(2-aminoetil)-N-{1-[1-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-4-(fenilmetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilpropil}-2-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-{1-[1-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-4-(fenilmetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilpropil}-4-(hidroximetil) benzamida;
- y
- Ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (3-amino-propil)-[1-(4-bencil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-amida.

Más particularmente, la invención provee los siguientes compuestos:

- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-1-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-5-oxo-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-ciano-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-5-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- Ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (3-amino-propil)-[1-(4-bencil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-amida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-metoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-[4-bencil-1-(4-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-p-tolil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(3-ciano-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-bencil-1-(2-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-idrossimetil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-(3-ciano-bencil)-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-N-{1-[4-(3-ciano-bencil)-1-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-idrossimetil-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-4-fluoro-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-benzamida;
- N-(3-amino-propil)-3-fluoro-N-{1-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-4-trifluorometil-benzamida;
- N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida;
- N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-3-fluoro-4-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida;
- N-{1-[4-bencil-1-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-propil}-2-metil-N-piperidin-4-ilmetil-benzamida; y
- 5-(1-amino-2-metil-propil)-4-bencil-2-(2-cloro-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona

Utilidad, Pruebas y Administración

Una vez hechos, los compuestos de la invención encuentra uso en una variedad de aplicaciones que involucran la alteración de la mitosis. Como lo apreciarán los expertos en la técnica, la mitosis puede ser alterada en una variedad de formas; esto es, uno puede afectar la mitosis ya sea por el aumento o disminución de la actividad de un componente en la ruta mitótica. Declarado de otra forma, la mitosis puede afectarse (e.g., trastornarse) dañando el equilibrio, por la inhibición o activación de ciertos componentes. Se pueden usar criterios similares para alterar la meiosis.

En una realización particular, los compuestos de la invención se usan para inhibir la formación del huso mitótico, causando así la disminución del ciclo celular prolongado en la mitosis. Pro "inhibir" en el contexto, significa disminuir o interferir con la formación del huso mitótico o causar la disfunción del huso mitótico. Por "formación del huso mitótico" aquí, significa la organización de microtúbulos en estructuras bipolares mediante las quinesinas mitóticas. Por "disfunción del huso mitótico" se entiende la detención mitótica y la formación del huso monopolar.

Los compuestos de la invención son útiles para enlazarse y/o inhibir la actividad de una quinesina mitótica, KSP. En una realización, la KSP es KSP humana, aunque los compuestos se pueden usar para enlazar o inhibir la actividad de las quinesinas KSP de otros organismos. En este contexto, "inhibir" significa aumento o disminución de la separación del polo del huso, causando malformación, i.e., espatulado, de los polos del huso mitótico, o causar de otra forma la perturbación morfológica del huso mitótico. También están incluidos dentro de la definición de KSP para estos propósitos, las variantes y/o fragmentos de KSP. Ver Patente U.S. 6,437,115, incorporado aquí para referencia en su totalidad. Se ha mostrado que los compuestos de la invención tienen especificidad para KSP. Sin embargo, la presente invención incluye el uso de los compuestos para enlazar o modular otras quinesinas mitóticas.

Los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades de proliferación celular. Tales estados de enfermedad que pueden ser tratados

por los compuestos, composiciones y métodos proporcionados aquí incluyen, pero no se limitan a cáncer (mejor discutido más adelante), enfermedad autoinmune, desordenes fungosos, artritis, rechazo de injerto, enfermedad de intestino inflamatoria, proliferación celular inducida después de procedimientos médicos, que incluyen pero no se limitan a cirugía, angioplastia y similares. El tratamiento incluye inhibir la proliferación celular. Se apreciará que en algunos casos las células pueden no estar en un estado anormal y aún requerir el tratamiento. Así, en una realización, la invención aquí incluye la aplicación a células o individuos que sufren o están sujetos, para impedir el sufrimiento de cualquiera de estos desórdenes o estados.

Los compuestos, formulaciones farmacéuticas y métodos proporcionados aquí son particularmente considerados útiles para el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores sólidos como de piel, seno, cerebro, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a:

- cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma;
- pulmonar: carcinoma broncogénico (célula escamosa, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condroatoso, mesotelioma;
- Gastrointestinal: esófago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma);

- **Tracto Genitourinario:** riñón (adenocarcinoma, tumor del Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatiodes, lipoma);
- **Hígado:** hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;
- **Hueso:** sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula de retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de célula gigante maligno, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;
- **Sistema nervioso:** cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neuro fibroma de la medula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);
- **Ginecológico:** útero (carcinoma endometrial), cerviz (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumor), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células 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 botroide [raddomiosarcoma embrionario], tubos de Falopio (carcinoma);

- Hematológico: sangre (leucemia mielode [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplástico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno];
- Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, masas nvas de masas displásicas, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y
- Glándulas adrenales: neuroblastoma.

Como se usa aquí, el tratamiento del cáncer incluye el tratamiento de células cancerosas que incluyen células que sufren de cualquiera de las condiciones identificadas anteriormente. Así, el término "célula cancerosa" como se provee aquí, incluye una célula que sufre de cualquiera de las condiciones identificadas anteriormente.

Otro aspecto útil de la invención es un kit que tiene un compuesto, sal o solvato de Formula I y un inserto de paquete u otra marca, que incluye las direcciones para tratar una enfermedad proliferativa celular mediante la administración de una cantidad efectiva del compuesto, sal o solvato. El compuesto, sal o solvato de Formula I en los kits de la invención se provee particularmente como una o más dosis para un curso de tratamiento para una enfermedad proliferativa celular, siendo cada dosis una formulación farmacéutica que incluye un excipiente farmacéutico y un compuesto, sal o solvato de Formula I.

Pruebas

Para las pruebas de la actividad moduladora de KSP, generalmente la KSP o un compuesto según la invención es enlazado no difundiblemente a un soporte insoluble que tiene áreas que reciben muestras aisladas (e.g., una placa microtituladora, una distribución, etc). El soporte insoluble puede ser hecho de cualquier composición a la cual la muestra se puede enlazar, es fácilmente separado del material soluble, y es compatible de otra forma

con el método general de selección. La superficie de tales soportes puede ser sólida o porosa o de cualquier forma conveniente. Ejemplos de soportes insolubles adecuados incluyen placas microtituladoras, distribuciones, membranas y lechos. Estos son hechos típicamente de vidrio, plástico (e.g., poliestireno), polisacáridos, nylon o nitrocelulosa, Teflón™, etc. Las placas microtituladoras y distribuciones son especialmente convenientes porque se pueden realizar un gran número de ensayos simultáneamente, usando pequeñas cantidades de reactivos y muestras. La manera particular de ligamiento de la muestra no es crucial siempre y cuando sea compatible con los reactivos y en todos los métodos de la invención, mantenga la actividad de la muestra y no sea difundible. Métodos particulares de ligamiento incluyen el uso de anticuerpos (que no bloquean estéricamente el sitio de ligamiento del ligando ni la secuencia de activación cuando la proteína están enlazada al soporte), ligamiento directo a "adhesivo" o soportes iónicos, reticulación química, la síntesis de la proteína o agente en la superficie, etc. Seguido del ligamiento de la muestra, el material no enlazado en exceso es removido por lavado. Las áreas que reciben muestra pueden entonces ser bloqueadas a través de incubación con albúmina de suero bovino (BSA), caseína u otra proteína inocua u otra mitad.

Los compuestos de la invención se pueden usar por si solos para inhibir la actividad de una quinesina mitótica, particularmente KSP. En una realización, un compuesto de la invención es combinado con KSP y la actividad de la KSP es ensayada. La actividad de la quinesina (incluyendo la KSP) es conocida en la técnica e incluye una o más actividades de quinesina. Las actividades de quinesina incluyen la habilidad de afectar la hidrólisis de ATP; ligamiento del microtubulo, deslizamiento y polimerización/despolimerización (efectos sobre la dinámica del microtubulo); ligamiento a otras proteínas del huso; ligamiento a proteínas involucradas en el control del ciclo celular; sirve como sustrato para otras enzimas, tales como quinasas o proteasas; y actividades celulares de quinesina específicas tales como separación del polo del huso.

Los métodos para realizar los ensayos de motilidad son bien conocidos por los expertos en la técnica. (Ver e.g., 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; Winkelman et al., 1995, Biophys. J. 68:72S).

También se pueden usar los métodos conocidos en la técnica para la determinación de la actividad de hidrólisis de ATPasa. Adecuadamente se usan ensayos basados en solución. La Patente U.S. 6,410,254, incorporada aquí para referencia en su totalidad, describe dichos ensayos. Alternativamente se usan los métodos convencionales. Por ejemplo se puede cuantificar la liberación de Pi de la quinesina. En una realización, el ensayo de la actividad de hidrólisis de la ATPasa usa PCA 0.3 M (ácido perclórico) y reactivo verde malaquita (molibdato de sodio II 8.27 mM, oxalato de verde malaquita 0.33 mM y Triton X-100 0.8 mM). Para realizar el ensayo, 10 µl de la mezcla de reacción son neutralizados en 90 µL de PCA 0.3 M frío. Se usan estándares de fosfato de forma que los datos puedan ser convertidos a mM de fosfatasa inorgánica liberada. Cuando todas las reacciones y estándares han sido neutralizados en PCA, se agregan 100 µL de reactivo verde malaquita a los agujeros relevantes en, e.g., una placa microtituladora. La mezcla se desarrolla por 10-15 minutos y la placa es leída a una absorbancia de 650 nm. Si se usaron los estándares de fosfato, las lecturas de absorbancia se pueden convertir a Pi Mn y graficar en el tiempo. Adicionalmente, los ensayos de ATPasa conocidos en la técnica incluyen el ensayo de luciferasa.

La actividad de la ATPasa de los dominios del motor de quinesina también se pueden usar para monitorear los efectos de los agentes, y son bien conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, los ensayos de ATPasa de quinesina se realizan en ausencia de microtúbulos. En otra realización, los ensayos de ATPasa se realizan en presencia de microtúbulos. Se pueden detectar diferentes tipos de agentes en los ensayos anteriores. En una realización, el efecto de un agente es independiente de la concentración de microtúbulos y ATP. En otra realización, se puede disminuir el efecto de los agentes sobre la ATPasa de quinesina mediante el aumento de la concentración de ATP, microtúbulos o ambas. Aún en otra realización, se puede aumentar el efecto del agente mediante el aumento de las concentraciones de ATP, microtúbulos o ambas.

122

Los compuestos que inhiben la actividad bioquímica de KSP in vitro pueden entonces ser seleccionados in vivo. Los métodos de selección in vivo incluyen ensayos de la distribución del ciclo celular, viabilidad celular, o la presencia, morfología, actividad, distribución o número de splindles mitóticos. Los métodos de monitoreo de la distribución del ciclo celular de una población de células, por ejemplo, mediante citometría de flujo, son bien conocidos por los expertos en la técnica, como lo son los métodos para determinar la viabilidad de la célula. Ver por ejemplo, Patente U.S. 6,437,115, incorporada aquí para referencia en su totalidad. Los métodos microscópicos para monitorear la formación y malformación del huso son bien conocidos por los expertos en la técnica (ver, e.g., Whitehead and Rattner (1998), J. Cell. Sci. 111:2551-61; Galgio et al., (1996) J. Cell. Biol., 135:399-414), cada uno incorporado aquí para referencia en su totalidad.

Los compuestos de la invención inhiben la quinesina KSP. Una medida de la inhibición es IC_{50} , definido como la concentración del compuesto a la cual la actividad de KSP disminuye al cincuenta por ciento con relación a un control. Los compuestos preferidos tienen IC_{50} 's de menos de aproximadamente 1 mM, con realizaciones preferidas que tienen IC_{50} 's de menos de aproximadamente 100 μ M, con realizaciones más preferidas que tienen IC_{50} 's de menos de aproximadamente 10 μ M, con realizaciones particularmente preferidas que tienen IC_{50} 's de menos de aproximadamente 1 μ M, y realizaciones especialmente preferidas que tienen IC_{50} 's de menos de aproximadamente 100 nM, y con las realizaciones más preferidas que tienen IC_{50} 's de menos de aproximadamente 10 nM. La medida de IC_{50} se hace usando un ensayo de ATPasa como el descrito aquí.

Otra medida de la inhibición es K_i . Para compuestos con IC_{50} 's de menos de aproximadamente 1 μ M, la K_i o K_d se define como la constante de la velocidad de disociación para la interacción de los compuestos descritos aquí, con KSP. Los compuestos preferidos tienen K_i 's de menos de aproximadamente 100 μ M, con realizaciones preferidas que tienen K_i 's de menos de aproximadamente 10 μ M, y realizaciones particularmente preferidas que tienen K_i 's de menos de aproximadamente 1 μ M, y realizaciones especialmente preferidas que tienen K_i 's de menos de

125

aproximadamente 100 nM, y con las realizaciones más preferidas que tienen K_i 's de menos de aproximadamente 10 nM.

El K_i para un compuesto se determina a partir del IC_{50} basado en tres suposiciones y la ecuación de Michaelis-Menten. Primero, solo una molécula del compuesto se enlaza a la enzima y no hay cooperación. Segundo, las concentraciones de la enzima activa y el compuesto probado son conocidas (i.e., no hay cantidades significativas de impurezas o formas inactivas e las preparaciones). Tercero, la velocidad enzimática del complejo enzima-inhibidor es cero. Los datos de velocidad (i.e., concentración del compuesto) son ajustados a la ecuación:

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

En donde V es la velocidad observada, $V_{\max}$ es la velocidad 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 de GI_{50} , definido como la concentración del compuesto que produce una disminución en la velocidad del crecimiento celular al 50%. Los compuestos preferidos tienen GI_{50} de menos de aproximadamente 1 mM, aquellos que tienen un GI_{50} de menos de aproximadamente 20 μ M con más preferidos, aquellos que tienen GI_{50} de menos de aproximadamente 1 μ M lo son más; aquellos que tienen GI_{50} de menos de aproximadamente 100 nM lo son más, y aquellos que tienen GI_{50} de menos de aproximadamente 10 nM lo son incluso más. La medida de GI_{50} se hace usando un ensayo de proliferación de célula como el descrito aquí. Se encontró que los compuestos de esta clase inhiben la proliferación de célula.

La potencia in vitro de los inhibidores de molécula pequeña se determina, por ejemplo, mediante el ensayo de células de cáncer de ovario humanas (SKOV3) para viabilidad siguiendo una exposición de 72 horas a una serie de dilución de 9 puntos del compuesto. La viabilidad de la célula

se determina por la medida de la absorbancia del formazon, un producto formado por la bioreducción de MTS/PMS, un reactivo disponible comercialmente. Cada punto de la curva de dosis-respuesta se calcula como un porcentaje de las células de control no tratadas a las 72 horas, menos la absorción patrón (muerte de célula total).

Los compuestos anti-proliferativos que han sido aplicados exitosamente en la clínica para el tratamiento del cáncer (quimioterapéuticos de cáncer) tienen GI_{50} 's que varían grandemente. Por ejemplo, en las células A549, el GI_{50} del paclitaxel es 4nM, doxorubicina es 63 nM, 5-fluorouracilo es 1 μ M, y hidroxiurea es 500 μ M (datos proporcionados por el National Cancer Institute, Developmental Therapeutic Program, <http://dtp.nci.nih.gov/>). Por lo tanto, los compuestos que inhiben la proliferación celular, sin importar la concentración que demuestra la inhibición, tienen utilidad clínica potencial.

Para usar los compuestos de la invención en un método para seleccionar los compuestos que se enlazan a la quinesina KSP, la KSP se enlaza a un soporte, y un compuesto de la invención se agrega para el ensayo. Alternativamente, el compuesto de la invención se enlaza al soporte y se agrega la KSP. Las clases de compuestos entre los cuales los nuevos agentes de ligamiento pueden verse incluyen anticuerpos específicos, agentes de ligamiento no naturales identificados en selecciones de librerías químicas, análogos péptidos, etc. Son de particular interés los ensayos de selección para agentes candidatos que tienen una toxicidad baja para las células humanas. Se puede usar una amplia variedad de ensayos para este propósito que incluyen ensayos de ligamiento de proteína-proteína in vitro marcados, ensayos de cambio de movilidad electroforética, inmunoensayos de ligamiento de proteína, ensayos funcionales (ensayos de fosforilación, etc.) y similares.

La determinación del ligamiento del compuesto de la invención a la KSP se puede hacer en un número de formas. En una realización, el compuesto es marcado, por ejemplo, con una mitad fluorescente o radiactiva, y el ligamiento se determina directamente. Por ejemplo, esto se puede hacer uniendo toda o una porción de KSP a un soporte sólido,

adicionando un compuesto de prueba marcado (por ejemplo un compuesto de la invención en el cual al menos un átomo ha sido reemplazado por un isótopo detectable), lavando el reactivo en exceso, y determinando si la cantidad del marcador es la que está presente en el soporte sólido.

"Marcado" significa aquí que el compuesto es marcado directa o indirectamente con una marca que provee una señal detectable, e.g., radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta quimiluminescente, o moléculas de ligamiento específico, etc. Las moléculas de ligamiento específico incluyen pares, tales como biotina y estraptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de ligamiento específico, el miembro complementario normalmente sería marcado con una molécula que provee la detección, según procedimientos conocidos, como se discutió anteriormente. El marcador puede proveer directa o indirectamente una señal detectable.

En algunas realizaciones, solo uno de los componentes está marcado. Por ejemplo, las proteínas de quinesina pueden ser marcadas en las posiciones de tirosina usando ^{125}I o con fluoróforos. Alternativamente, más de un componente puede ser marcado con diferentes marcadores; usando ^{125}I para las proteínas, por ejemplo, y un fluoróforo para los agentes antimicóticos.

Los compuestos de la invención también se pueden usar como competidores para seleccionar candidatos de fármacos adicionales. "Agente candidato" o "candidato fármaco" o equivalentes gramaticales como se usan aquí, describen cualquier molécula, e.g., proteína, oligopéptido, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido, etc., a ser probada para bioactividad. Ellos pueden ser capaces de alterar directa o indirectamente el fenotipo de proliferación celular o la expresión de una secuencia de proliferación celular, que incluye secuencias de ácido nucleico y secuencias de proteína. En otros casos, la alteración del ligamiento y/o actividad de la proteína de proliferación celular es detectada. Las detecciones de este tipo se pueden realizar en presencia o ausencia de microtúbulos. En caso que se detecte el ligamiento o actividad de la proteína, las realizaciones particulares excluyen moléculas ya conocidas que se enlazan en esta proteína particular, por ejemplo, estructuras de polímero tales como

microtúbulos, y fuentes de energía como ATP. Realizaciones particulares de ensayos aquí incluyen agentes candidatos que no se enlazan a la proteína de proliferación celular en su estado nativo endógeno denominados aquí como agentes "exógenos". En otra realización, los agentes exógenos excluyen además los anticuerpos de KSP.

Los agentes candidatos pueden abarcar numerosas clases químicas, que típicamente se piensa que son compuestos orgánicos pequeños que tienen 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 que enlazan hidrógeno y que ligan lipofílico, e incluyen típicamente al menos un grupo amina, carbonilo-, hidroxilo-, éter o carboxilo, generalmente en al menos dos de los grupos químicos funcionales. Los agentes candidatos usualmente comprenden estructuras de carbono cíclicas o 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 estos.

Los agentes candidatos se obtienen a partir de una amplia variedad de fuentes que incluyen librerías de compuestos naturales o sintéticos. Por ejemplo, están disponibles numerosos medios para síntesis dirigida o aleatoria de una amplia variedad de compuestos orgánicos y biomoléculas, incluyendo la expresión de oligonucleótidos aleatorios. Alternativamente, las librerías de compuestos naturales en forma de extractos bacterianos, hongos, plantas y animales están disponibles o se producen fácilmente. Adicionalmente, las librerías y compuestos producidos natural o sintéticamente se modifican fácilmente a través de medios químicos, físicos y bioquímicos convencionales. Agentes farmacológicos conocidos se pueden someter a modificaciones químicas dirigidas o aleatorias, tales como acilación, alquilación, esterificación, y/o acidificación para producir análogos estructurales.

Los ensayos de selección competitiva se pueden hacer combinando la KSP y un candidato fármaco en una primera muestra. Una segunda muestra

comprende un compuesto de la presente invención, KSP y un candidato fármaco. Esto se puede realizar en presencia o ausencia de microtúbulos. El ligamiento del candidato fármaco se determina para ambas muestras, y un cambio, o diferencia en el ligamiento entre las dos muestra indica la presencia de un candidato fármaco capaz de ligarse a KSP e inhibir potencialmente su actividad. Esto es, si el ligamiento del candidato fármaco es diferente en la segunda muestra con relación a la primera muestra, el candidato fármaco es capaz de ligarse a KSP.

En una realización particular, el ligamiento del agente candidato a KSP se determina a través del uso de ensayos de ligamiento competitivos. En esta realización, el competidor es una mitad de ligamiento que se enlaza a KSP, tal como un anticuerpo, péptido, compañero de enlace, ligando, etc. Bajo ciertas circunstancias puede haber ligamiento competitivo entre el agente candidato y la mitad de ligamiento, con la mitad de ligamiento que desplaza el agente candidato.

En una realización, el agente candidato está marcado. El agente candidato o el competidor, o ambos se agregan primero a la KSP por un tiempo suficiente para permitir el ligamiento, si se presenta. Las incubaciones se pueden realizar a cualquier temperatura que facilita la actividad óptima, típicamente entre 4 y 40°C.

Los períodos de incubación son seleccionados para la actividad óptima, pero también pueden ser optimizados para facilitar la selección rápida altamente eficiente. Típicamente entre 0.1 y 1 hora será suficiente. El reactivo en exceso es generalmente removido o lavado. Luego el segundo componente es adicionado, y la presencia o ausencia del componente marcado es seguido para indicar el ligamiento.

En otra realización, el competidor es adicionado primero, seguido del agente candidato. El desplazamiento del competidor es una indicación que el agente candidato está ligándose a KSP y así, es capaz de enlazarse e inhibir potencialmente la actividad de la KSP. En esta realización cualquier componente puede estar marcado. Así, por ejemplo, si el competidor está marcado, la presencia de marcador en la solución de lavado indica es

desplazamiento por el agente. Alternativamente, si el agente candidato está marcado, la presencia del marcador en el soporte indica el desplazamiento.

En una realización alternativa el agente candidato se agrega primero con incubación y lavado, seguido del competidor. La ausencia de ligamiento por el competidor puede indicar que el agente candidato está enlazado a la KSP con una afinidad más alta. Así, si el agente candidato está marcado, la presencia del marcador en el soporte, acoplado con una falta de ligamiento del competidor, puede indicar que el agente candidato es capaz de enlazarse a la KSP.

La inhibición es probada para la selección de agentes candidatos capaces de inhibir la actividad de la KSP que comprende los pasos de combinar un agente candidato con KSP, como anteriormente, y determinar una alteración en la actividad biológica de la KSP (aunque esto puede no ser necesario), y alterar su actividad biológica o bioquímica como se definió aquí. Los métodos incluyen métodos de selección in vitro y selección in vivo de células para alteraciones en la distribución del ciclo de célula, viabilidad de la célula o para la presencia, morfología, actividad, distribución o cantidad de husos mitóticos como se indicó generalmente anteriormente.

Alternativamente, se puede usar selección diferencial para identificar los candidatos de fármaco que se enlazan a la KSP nativa, pero no se puede enlazar a la KSP modificada.

Se pueden usar controles positivos y controles negativos en los ensayos. Adecuadamente todos los controles y muestras de prueba se realizan al menos en triplicado para obtener resultados estadísticamente significativos. La incubación de todas las muestras es por un tiempo suficiente para el ligamiento del agente a la proteína. Siguiendo la incubación, todas las muestras son lavadas libres de material enlazado no específicamente y se determina la cantidad de agente enlazado, generalmente marcado. Por ejemplo, cuando se emplea un radiomarcado, las muestras pueden ser contadas en un contador de sintilación para determinar la cantidad de compuesto enlazado.

Se puede incluir una variedad de otros reactivos en los ensayos de detección. Estos incluyen reactivos como sales, proteínas neutras, e.g., albúmina, detergentes, etc., que se pueden usar para facilitar el ligamiento óptimo proteína-proteína y/o reducir las interacciones no específicas o con el patrón. También se pueden usar otros reactivos que mejoran de otra forma la eficiencia del ensayo, tales como inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleasa, agentes anti-microbianos. La mezcla de componentes se puede adicionar en cualquier orden que proporcione el ligamiento requerido.

Administración

En consecuencia, los compuestos de la invención son administrados a las células. "Administrada" aquí significa la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a una célula, ya sea en un cultivo de célula o en un paciente. "Dosis terapéuticamente efectiva" aquí significa una dosis que produce los efectos para los cuales es administrada. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y será determinada por el experto en la técnica, usando técnicas conocidas. Como se conoce en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la entrega sistémica versus localizada, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción del fármaco y la severidad de la condición, y será determinada con la experimentación de rutina de los expertos en la técnica. "Células" aquí significan cualquier célula en la cual la mitosis o meiosis se puede alterar.

Un "paciente" para los propósitos de la presente invención incluye humanos y otros animales, particularmente mamíferos y otros organismos. Así, los métodos son aplicables a terapia humana y aplicaciones veterinarias. En una realización particular el paciente es un mamífero, y más particularmente, el paciente es humano.

Los compuestos de la invención que tienen la actividad farmacológica deseada se pueden administrar, especialmente como una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, a un paciente como se describe aquí. Dependiendo de la manera de introducción, los compuestos pueden ser formulados en una variedad de formas discutidas más adelante. La

concentración del compuesto terapéuticamente activo en la formulación puede variar de aproximadamente 0.1-100% p.

Los agentes pueden ser administrados solos o en combinación con otros tratamientos, i.e., radiación, u otros agentes quimoterapéuticos tales como la clase taxano de agentes que parece que actúan en la formación de microtúbulos, o la clase camptotectina de inhibidores topoisomerasa I. Cuando se usan, los otros agentes quimoterapéuticos pueden ser administrados antes, simultáneamente o después de la 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 agentes quimoterapéuticos diferentes. "Co-administrar" significa que los compuestos presentes son administrados a un paciente de forma que los compuestos presentes así como el compuesto co-administrado se pueden encontrar en la corriente sanguínea del paciente al mismo tiempo, sin importar cuando son los compuestos administrados realmente, incluyendo simultáneamente.

La administración de los compuestos y composiciones de la presente invención se puede hacer en una variedad de formas que incluyen, pero no se limitan a oralmente, subcutáneamente, intravenosamente, intranasalmente, transdérmicamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, intrapulmonariamente, vaginalmente, rectalmente o intraocularmente. En algunos casos, por ejemplo en el tratamiento de heridas e inflamación, el compuesto o composición se puede aplicar directamente como una solución o atomizador.

Las formas de dosis farmacéuticas incluyen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o una sal de este, y uno o más excipientes farmacéuticos. Como se conoce en la técnica, los excipientes farmacéuticos con ingredientes secundarios que funcionan para habilitar o mejorar la descarga de un fármaco o medicina en una variedad de formas de dosis (e.g.: formas orales tales como tabletas, cápsulas, y líquidos; formas tópicas, tales como formas dérmicas, oftálmicas y óticas; supositorios; inyectables; formas respiratorias y similares). Excipientes farmacéuticos incluyen ingredientes inertes o inactivos, sinérgicos o químicos que contribuyen sustancialmente con 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 la manipulación y administración de la dosis, por conveniencia de uso, o para controlar la biodisponibilidad. Aunque comúnmente se describe que los excipientes farmacéuticos son inertes o inactivos, se aprecia en la técnica que hay una relación entre las propiedades de los excipientes farmacéuticos y las formas de dosis que los contienen.

Excipientes farmacéuticos adecuados para uso como vehículos o diluyentes son bien conocidos en la técnica, y se pueden usar en una variedad de formulaciones. Ver, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 Edición, A.R. Gennaro, Editor, Mack Publishing Company (1990); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20 Edición, A.R. Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2000); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3a Edición, A.H. Kibbe, Editor, American Pharmaceutical Association, y Pharmaceutical Press (2000); y Handbook of Pharmaceutical Aditives, compilado por Michael and Irene Ash, Gower (1995); cada uno de los cuales está incorporado aquí para referencia para todos los propósitos.

Las formas de dosis sólidas orales tales como tabletas típicamente comprenderán uno o más excipientes farmacéuticos, que pueden por ejemplo ayudar a conferir características de procesamiento y compresión satisfactorias, o proveer características físicas deseables adicionales a la tableta. Tales excipientes farmacéuticos se pueden seleccionar de diluyentes, aglutinantes, glidants, lubricantes, desintegrantes, colores, sabores, agentes endulzantes, polímeros, ceras u otros materiales que retardan la solubilidad.

Las composiciones para administración intravenosa comprenderán generalmente fluidos intravenosos, i.e., soluciones estériles de químicos simples tales como azúcares, amino ácidos o electrolitos, que pueden ser fácilmente cargados por el sistema circulatorio y asimilados. Tales fluidos con preparados con agua para inyección USP.

Las formas de dosis para administración parenteral comprenderán generalmente fluidos, particularmente fluidos intravenosos, i.e., soluciones estériles de químicos simples tales como azúcares, amino ácidos o electrolitos, que pueden ser fácilmente cargados por el sistema circulatorio y asimilados. Tales fluidos son preparados con agua para inyección USP. Los fluidos usados comúnmente para uso intravenoso (IV) están revelados en Remington, The Science and Practice of Pharmacy [la cita completa se proporcionó anteriormente], e incluyen:

- alcohol, e.g., alcohol al 5% (e.g., en dextrosa y agua ("D/A") o D/A en solución salina normal ("NSS"), que incluye dextrosa al 5% y agua ("D5/A"), o D5/A en NSS);
- amino ácido sintético como Aminosina, FreAmina, Travasol, e.g., al 3.5 o 7; 8.5; 3.5, 5.5 o 8.5% respectivamente;
- cloruro de amonio, e.g., al 2.14%;
- dextran 40, en NSS, e.g., al 10% o en D5/A, e.g., al 10%;
- dextran 70, en NSS, e.g., al 6% o en D5/A, e.g., al 6%;
- dextrosa (glucosa, D5/A), e.g., al 2.5-50%;
- dextrosa y cloruro de sodio, e.g., al 5-20% de dextrosa y 0.22-0.9% de NaCl;
- Ringer lactada (Hartmann's), e.g., NaCl al 0.6%, KCl al 0.03%, CaCl_2 al 0.02%;
- lactato al 0.3%;
- manitol, e.g., al 5% opcionalmente en combinación con dextrosa, e.g., al 10% o NaCl, e.g., al 15 o 20%;
- soluciones de electrolitos múltiples con combinaciones diferentes de electrolitos, dextrosa, fructosa, Ringer de azúcar invertida, e.g., NaCl al 0.86%, KCl al 0.03%, CaCl_2 al 0.033%;
- bicarbonato de sodio, e.g., al 5%;
- cloruro de sodio, e.g., al 0.45, 0.9, 3 o 5%;
- lactato de sodio, e.g., 1/6 M; y
- agua estéril para inyección

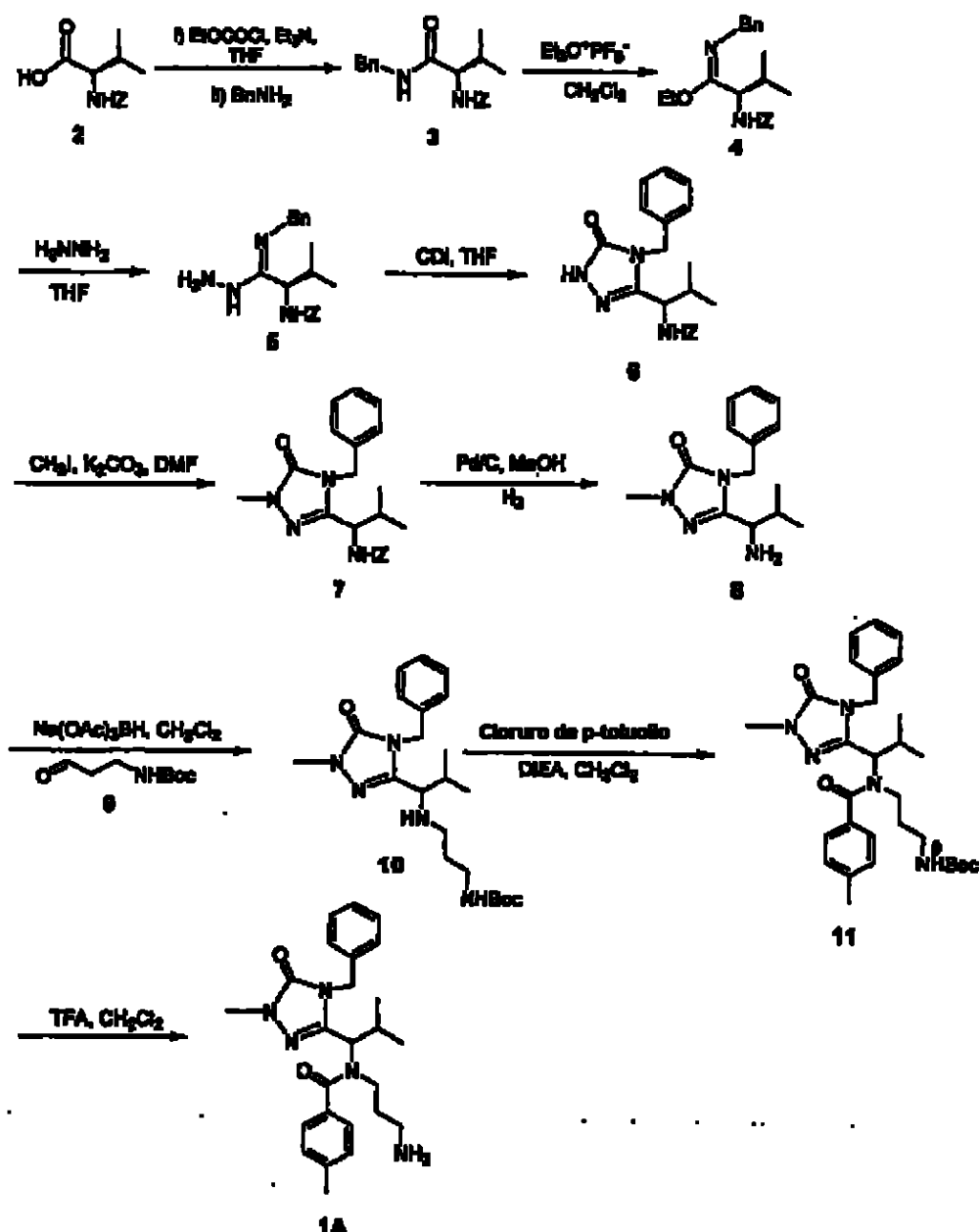
El pH de tales fluidos IV puede variar, y típicamente será de 3.5 a 8 como se conoce en la técnica.

Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con otros tratamientos, i.e., radiación, u otros agentes quimioterapéuticos tales como la clase taxano de agentes que parece que actúan en la formación de microtúbulos, o la clase camptotectina de inhibidores topoisomerasa I. Cuando se usan así, los otros agentes quimioterapéuticos pueden ser administrados antes, simultáneamente (en formas de dosis separadas o en una forma de dosis combinada), o después de la administración de un agente activo de la presente invención.

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de usar la invención descrita anteriormente, así como establecer los mejores modos contemplados para realizar los diferentes aspectos de la invención. Se entiende que estos ejemplos de ninguna forma sirven para limitar el alcance real de esta invención, sino que se presentan para propósitos ilustrativos. Todas las publicaciones incluyendo pero sin limitarse a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta descripción están incorporadas aquí para referencia como si cada publicación individual fuera indicada específicamente e individualmente incorporada como referencia aquí como se ha establecido en su totalidad.

Ejemplo 1

Síntesis del Compuesto 1A, N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida



A una solución de Cbz-D-Valina (**2**, 50 g, 200 mmol) en THF (700 mL) se le agregó dicloroformato de etilo (23 mL, 240 mmol) y trietilamina (33.5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno. Después de 1 hora, se agregó bencilamina (26.2 mL, 240 mmol) durante 5 minutos. A la terminación de la adición, la solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró. El precipitado se lavó con agua y THF, y se secó *in vacuo* para dar **3** (60 g, 88%) como un sólido blanco. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 341.1.

A una suspensión de **3** (20 g, 59 mmol) en diclorometano (500 mL) se le agregó hexafluorofosfato de trietilo oxonio (25 g, 100 mmol). La mezcla resultante se agitó por 14 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3

saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar 4 (19 g), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 369.1.

A una solución de 4 crudo anterior (4 g, ~ 10.85 mmol) en THF (30 mL) se le agregó hidracina (1.0 M en THF, 20 mL). La mezcla resultante se agitó por 4 h. La solución se concentró y secó *in vacuo* para dar 5 (3.8 g) como un sólido amarillo pálido, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 355.1.

A una solución de 5 crudo anterior (6 g, ~ 16.9 mmol) en THF (200 mL) se le agregó 1,1'-carbonildiimidazol (2.5 g, 15.4 mmol). La mezcla resultante se agitó por 14 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de columna usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente, para dar 6 (1.1 g, 17% de 3). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 388.1.

A una solución de 6 (400 mg, 1.05 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó yodometano (120 μL , 1.89 mmol) y K_2CO_3 (332 mg, 1.68 mmol). La mezcla resultante se agitó por 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado fue purificado sobre RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para dar 7 (110 mg, 27%). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 395.2.

Una solución de 7 (110 mg, 0.28 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó bajo una corriente de H_2 (30 psi) en presencia de Pd/C al 10% por 1 hora. El catalizador se removió mediante filtración a través de un filtro de PTFE (0.45 μm) y el solvente fue evaporado para dar 8 (65 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 261.1.

A una solución de 8 crudo anterior (65 mg, ~0.25 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0°C se le agregó al aldehído 9 (52 mg, 0.3 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (63 mg, 0.3 mmol) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno por 3 h. Se agregaron aldehído 9 (20 mg, 0.12 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0.094 mmol) adicionales. Se continuó la agitación por 2 h adicionales. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado (20 mL).

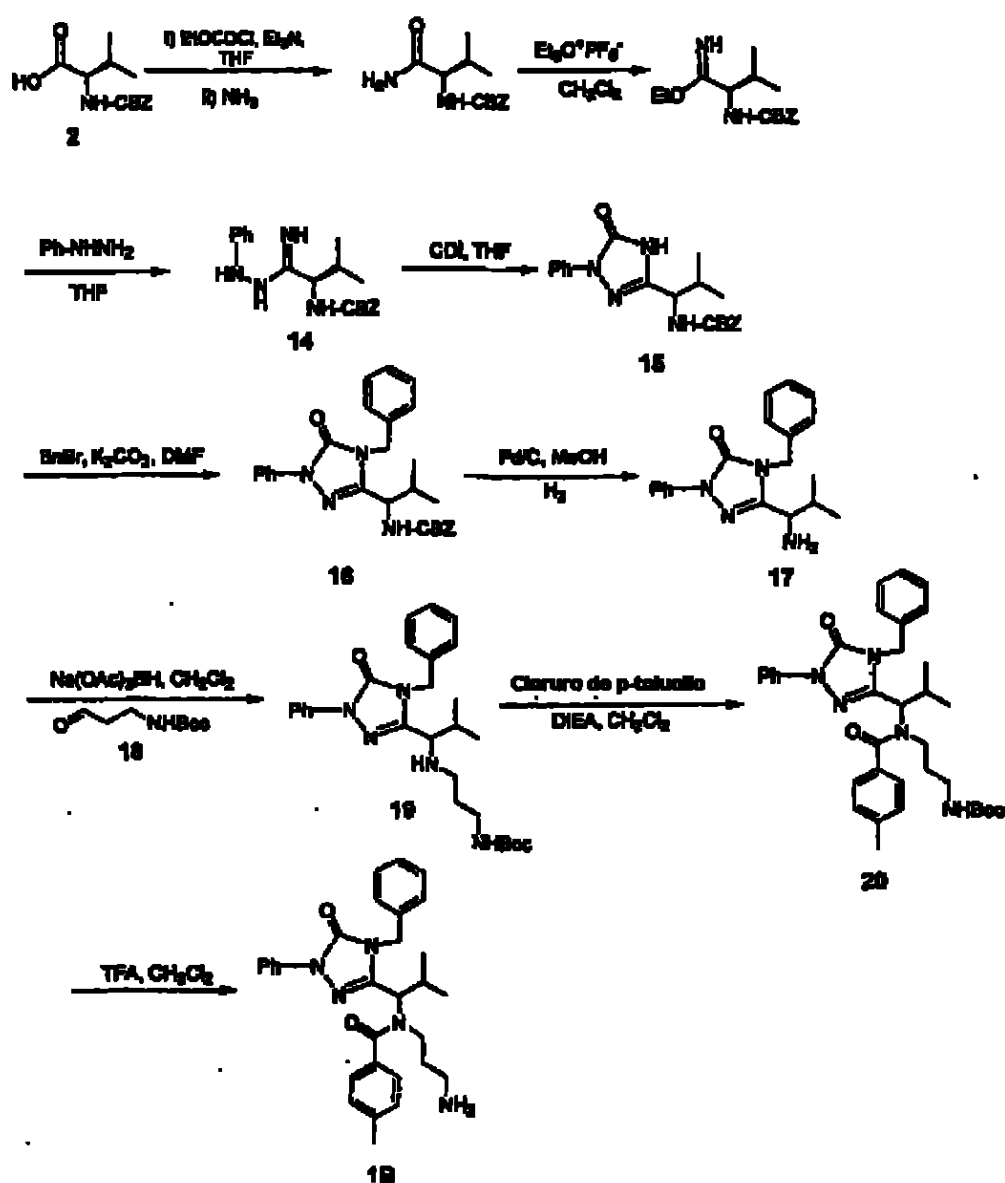
La capa orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas para dar 10 (110 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación. LRMS ($M+H^+$) m/z 418.2.

A una solución de 10 (110 mg, ~0.26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (55 μ L, 0.32 mmol) en diclorometano (10 mL) se le agregó cloruro de *p*-toluilo (42 μ L, 0.32 mmol). La solución resultante fue concentrada. El residuo resultante fue purificado en RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para dar 11 (60 mg, 41% de 7). LRMS ($M+H^+$) m/z 536.2.

A una solución de 11 (60 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (6 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1.5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h y entonces se concentró a presión reducida. El residuo fue secado a alto vacío y se disolvió en diclorometano (25 mL). Se lavó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL), y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 1 como un sólido blanco (42 mg, 87%) que se caracterizó totalmente con 1H -NMR y análisis LC/MS (LRMS ($M+H^+$) m/z 436.4).

Ejemplo 2

Síntesis del Compuesto 1B, N-(3-amino-propil)-N-[1-(4-bencil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida



A un frasco de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL se le agregó CBZ-D-Valina (**2**, 50 g, 200 mmol), THF (700 mL), dicloroformato de etilo (21 mL, 220 mmol) y trietilamina (33.5 mL, 240 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno. Después de 1 hora, el frasco se equipó con un condensador de reflujo de hielo seco y se purgó continuamente con gas amoníaco por 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó por un adicional de 1 h. La mezcla de reacción se filtró. El precipitado se lavó con agua y THF, y se secó *in vacuo* para dar **12** (38 g, 76%) como un sólido blanco. LRMS (M+H⁺) *m/z* 251.2.

A una suspensión de **12** (20 g, 59 mmol) en diclorometano (500 mL) se le agregó hexafluorofosfato de trietilo oxonio (25 g, 100 mmol). La mezcla resultante se agitó por 3 días. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar **13** (20

g), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) m/z 279.1.

A una solución de 13 crudo anterior (5.7 g, ~ 20.5 mmol) en THF (100 mL) se le agregó fenil hidracina (2.4 mL, 24.6 mmol). La mezcla resultante se agitó por 14 h. La solución se concentró y secó *in vacuo* para dar 14 (3.8 g), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) m/z 341.1.

A una solución de 14 crudo anterior (6.9 g, ~ 20.5 mmol) en THF (200 mL) se le agregó 1,1'-carbonildiimidazol (6.6 g, 41 mmol). La solución resultante se agitó por 2 días. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (500 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (200 mL), y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de columna usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente, para dar 15 (1.1 g, 15% de 3). LRMS ($M+H^+$) m/z 367.1.

A una solución de 15 (400 mg, 1.09 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó bromuro de benzoilo (195 μ L, 1.64 mmol) y K_2CO_3 (380 mg, 2.74 mmol). La mezcla resultante se agitó por 14 h. La mezcla se filtró y el filtrado fue purificado mediante cromatografía flash de columna usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente para dar 16 (230 mg, 46%). LRMS ($M+H^+$) m/z 457.1.

Una solución de 16 (200 mg, 0.43 mmol) en MeOH (8 mL) se agitó bajo una corriente de H_2 (30 psi) en presencia de Pd/C (20 mg) al 10% por 1 hora. El catalizador se removió mediante filtración a través de un filtro de PTFE (0.45 μ m) y el solvente fue evaporado para dar 17 (120 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) m/z 323.1.

A una solución de 17 crudo anterior (120 mg, ~0.37 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0°C se le agregó al aldehído 18 (35 mg, 0.2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0.2 mmol) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno por 3 h. Se agregaron aldehído 18 (104 mg, 0.6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.4 mmol)

adicionales. Se continuó la agitación por 2 h adicionales. La mezcla se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado (20 mL). La capa orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas para dar 19 (110 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 480.2.

A una solución de 19 (300 mg, ~ 0.63 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (145 μL , 0.83 mmol) en diclorometano (5 mL) se le agregó cloruro de *p*-toluilo (111 μL , 0.83 mmol). La solución resultante se agitó por 2 días. La solución fue concentrada. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (25 mL). Se lavó con NaHCO_3 saturado (20 mL), y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía flash de columna usando una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar 20 (150 mg, 58% de 7). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 598.2.

A una solución de 20 (150 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (1.6 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0.4 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h y entonces se concentró a presión reducida. El residuo fue secado a alto vacío y se disolvió en diclorometano (25 mL). Se lavó con NaHCO_3 saturado (20 mL), y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 1B como un sólido blanco (88 mg, 70%) que se caracterizó totalmente con ^1H -NMR y análisis LC/MS (LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 498.2).

Ejemplo 3

Inhibición de la Viabilidad Celular en Líneas de Células de Tumor tratadas con Inhibidores de KSP

Materiales y Soluciones

- Células: SKOV3, Cáncer de ovario (humanas).

- Medio: Rojo fenol libre de RPMI + 5% de Suero Bovino Fetal + L-glutamina 2 mM.
- Agente colorimétrico para la Determinación de la Viabilidad de Célula: compuesto Promega MTS tetrazolio.
- Compuesto de control para muerte de célula máxima: Topotecan, 1 μ M.

Procedimiento: Día 1 – Colocación en placa de las células

Las células SKOV3 adherentes son lavadas con 10 mLs de PBS seguido de la adición de 2 mLs de tripsina al 0.25%, e incubación por 5 minutos a 37°C. Las células son enjuagadas del frasco usando 8 mL de medio (rojo fenol – libre de RPMI+ 5% de FBS), y transferidas al frasco fresco. La concentración de células es determinada usando un contador Coulter y se calcula el volumen apropiado de células para alcanzar 1000 células/100 μ L. 100 μ L de suspensión de medio de célula (ajustado a 1000 células/100 μ L) se agrega a todos los agujeros de las placas de 96 agujeros, seguido de la incubación por 18 a 24 horas a 37°C, 100% humedad y 5% de CO₂, permitiendo que las células se adhieran a las placas.

Procedimiento: Día 2 – Adición de Compuesto:

A una columna de los agujeros de un bloque de ensayo en autoclave se le agregan 2.5 μ L iniciales de compuesto(s) de prueba a 400X la concentración más alta deseada. Se agregan 1.25 μ L de Topotecan 400X (400 μ M) a los otros agujeros (Los ODs de estos agujeros se usan para sustraer la absorbancia patrón de células muertas y vehículo). Se agregan 500 μ L de medio sin DMSO a los agujeros que contienen el compuesto de prueba, y 250 μ L a los agujeros de Topotecan. Se adicionan 250 μ L de medio + 0.5% de DMSO a todos los agujeros restantes, en los cuales el (los) compuesto(s) de prueba son diluidos serialmente. Por columna, el medio que contiene el compuesto es puesto en la placa replicado (en duplicado) desde el bloque de ensayo hasta las placas de célula correspondientes. Las placas de células son incubadas por 72 horas a 37°C, 100% de humedad y 5% de CO₂.

Procedimiento: Día 4 – Adición de MTS y Lectura de OD:

Las placas son removidas de la incubadora y se agrega 40 μ L de MTS/PMS a cada agujero. Las placas son entonces incubadas por 120 minutos a 37°C, 100% de humedad, 5% de CO₂, seguido de la lectura de los ODs a 490 nm después de un ciclo de sacudida de 5 segundos en un espectrofotómetro de noventa y seis agujeros.

Análisis de Datos

El % control normalizado (absorbancia-patrón) se calcula y se usa un XLfit para generar una curva de dosis-respuesta, a partir de la cual se determina la concentración del compuesto requerida para inhibir la viabilidad al 50%. Los compuestos de la presente invención muestran actividad cuando son probados por este método.

Ejemplo 4**Formación del Huso Monopolar Seguido de la aplicación de un Inhibidor de la KSP**

Células de tumor Skov-3 (de ovario) humanas fueron colocadas en placas de 96 agujeros a densidades de 4,000 células por agujero, permitiendo adherirse por 24 horas, y se trataron con diferentes concentraciones de los compuestos de prueba por 24 horas. Las células fueron fijadas en formaldehído al 4% y coloreadas con anticuerpos antitubulina (posteriormente reconocidos usando anticuerpo secundario marcado fluorescentemente) y colorante de Hoechst (que colorea el ADN).

La inspección visual reveló que los compuestos causaron disminución del ciclo celular en la etapa prometafase de la mitosis. El ADN fue condensado y la formación de huso había iniciado, pero las células detenidas mostraron uniformemente husos monopolares, que indican que hubo una inhibición de la separación del cuerpo del polo del huso. La inyección de anticuerpos anti-KSP también causa la detención mitótica con células detenidas que muestran husos monopolares.

Ejemplo 5

Inhibición de la Proliferación Celular en Líneas de Células de Tumor Tratadas con Inhibidores de la KSP

Las células fueron colocadas en placas de 96 agujeros a densidades de 1000-2500 células/agujero de una placa de 96 agujeros, permitiendo adherirse/crecer por 24 horas. Entonces fueron tratadas con diferentes concentraciones de fármaco por 48 horas. El tiempo al cual los compuestos son adicionados se considera como T_0 . Un ensayo basado en tetrazolio usando el reactivo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) (I.S.> Patente No. 5, 185, 450) (ver catálogo de productos de Promega #G3580, Un Ensayo de Proliferación de Célula de Una Solución CellTiter 96® AQueous) se usó para determinar el número de células viables a T_0 , y el número de células remanentes después de 48 horas de exposición al compuesto. El número de células remanentes después de 48 horas se comparó con el número de células viables al momento de la adición del fármaco, permitiendo el cálculo de la inhibición del crecimiento.

El crecimiento durante 48 horas de las células en los agujeros de control que hablan sido tratados con vehículo solamente (0.25% de DMSO) se considera el 100% del crecimiento, y el crecimiento de las células en los agujeros con compuestos se compara con este. Los inhibidores de KSP inhibieron la proliferación de células en las líneas de células de tumor de ovario humanas (SKOV-3).

Se calculó un GI_{50} graficando la concentración de un compuesto en μM vs el porcentaje de crecimiento celular del crecimiento celular en agujeros tratados. El GI_{50} calculado para los compuestos el la concentración estimada a la cual el crecimiento es inhibido al 50%, comparado con el control, i.e., la concentración a la cual:

$$100 \times [(Tratadas_{48} - T_0) / (Control_{48} - T_0)] = 50$$

Todas las concentraciones de los compuestos son probadas en duplicado y los controles son promediados sobre 12 agujeros. Se usó un arreglo de placa de 96 agujeros y esquema de cálculo de GI_{50} muy similar al del 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 usa MTS, pero en cambio usa métodos alternativos.

Ejemplo 6

Cálculo del IC_{50}

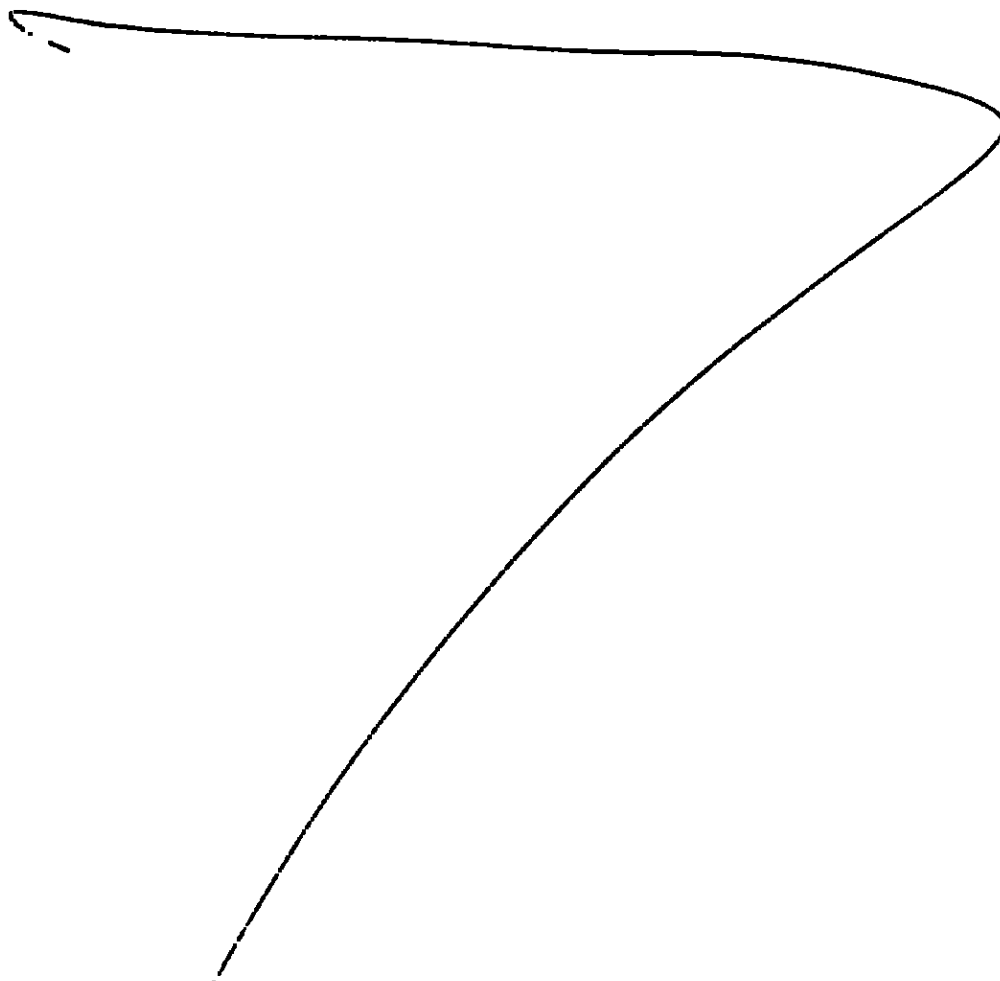
La medida de un IC_{50} de la composición para la actividad de la KSP usa un ensayo de ATPasa. Se usaron las siguientes soluciones: Solución 1 consiste de sal de sodio de fosfoenolpiruvato 3 mM (Sigma P-7127), ATP 2 mM (Sigma A-3377), IDTT 1 mM (Sigma D-9779), paclitaxel 5 μ M (Sigma T-7402), antiespuma 289 10 ppm (Sigma A-8436), tubos 25 mM/KOH pH 6.8 (Sigma P6757), $MgCl_2$ 2mM (VWR JT400301) y EGTA 1 mM (Sigma E3889). La solución 2 consiste de NADH 1 mM (Sigma N8129), BSA 0.2 mg/ml (Sigma A7906), cinasa piruvato 7U/ml, L-lactato deshidrogenada 10 U/ml (sigma P0294), dominio del motor de KSP 100 nM, microtúbulos 50 μ g/ml, DTT 1 mM (Sigma D9779), paclitaxel 5 μ M (Sigma T-7402), antiespuma 289 10 ppm (Sigma A-8436), tubos 25 mM/KOH pH 6.8 (Sigma P6757), $MgCl_2$ 2mM (VWR JT4003-01) y EGTA 1 mM (Sigma E3889). Se hacen diluciones seriales (8-12 diluciones de dos veces) de la composición en una placa microtituladora de 96 agujeros (Coming Costar 3695) usando la Solución 1. Seguido de la dilución serial, cada agujero tiene 50 μ L de Solución 1. La reacción se inicia por la adición de 50 μ L de solución 2 a cada agujero. Esto se puede hacer con una pipeta multicanal manualmente o con un dispositivo de manejo de líquidos automatizado. La placa microtituladora es luego transferida a un lector de absorbancia de microplaca y se toman las lecturas de absorbancia múltiples a 340 nm para cada agujero en un modo cinético. La velocidad de cambio observada, que es proporcional a la velocidad de la ATPasa, es luego graficada como una función de la concentración del compuesto. Para una determinación de IC_{50} estándar, los datos adquiridos se ajustan mediante la siguiente ecuación de cuatro parámetros, usando un programa de ajuste no lineal (e.g., Grafit 4):

$$y = \frac{\text{Rango}}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}} \right)^s} + \text{Patrón}$$

En donde y es la velocidad observada y x es la concentración del compuesto.

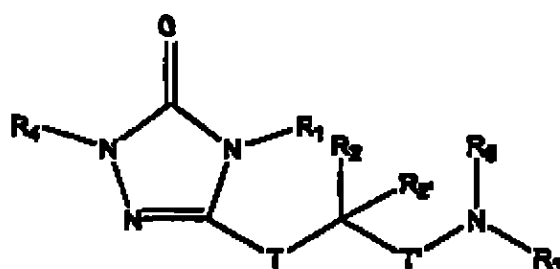
Todos los solventes anhidros fueron comprados en Aldrich Chemical Company en contenedores SureSeal®. La mayoría de los reactivos fueron comprados en Aldrich Chemical Company.

Los reactivos fueron adicionados y las extracciones acuosas realizadas con pipetas simples o multicanal. Las filtraciones se realizaron usando bloques de filtración de 10 mL de Whatman/Polyfritronics de 24 agujeros. La evaporación de materiales volátiles de la distribución se realizó con un Evaporador Vortex Labconco o mediante barrido con un distribuidor de nitrógeno de 4 x 6.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo representado por la Formula I.



Formula I

en donde:

T y T' son independientemente un enlace covalente o alquileo inferior opcionalmente sustituido;

R₁ es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₂ y R_{2'} son elegidos independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₂ y R_{2'} tomados juntos forman un anillo de 3- a 7- miembros opcionalmente sustituido;

R₃ es elegido de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroarilo- opcionalmente sustituido, y heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, -C(O)-R₆, y -S(O)₂-R_{6a};

R₄ es elegido independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, carboxialquilo, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₅ es elegido de hidrógeno, alquilo- opcionalmente sustituido, arilo- opcionalmente sustituido, aralquilo- opcionalmente sustituido, heteroaralquilo- opcionalmente sustituido, y herociclilo- opcionalmente sustituido;

o R₅ tomado junto con R₃, y el nitrógeno al cual están enlazados, forman un heterociclo que contiene nitrógeno, de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S en el anillo heterociclo;

o R₅ tomado junto con R₂, forman un heterociclo que contiene nitrógeno, de 5- a 12- miembros opcionalmente sustituido, que incorpora opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S en el anillo heterociclo;

R₆ es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, R₇O- y R₁₁-NH-;

R_{6a} es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido y R₁₁-NH-;

R₇ es elegido de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₁₁ es elegido de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I;
un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; o

un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Formula I; siempre y cuando R_1 no sea fenilo opcionalmente sustituido cuando R_4 es fenilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, que comprende uno o más de los siguientes:

T y T' están ausentes;

R_1 es seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, naftilmetilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_2' es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbamilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R_3 es $-C(O)R_8$ o $-SO_2R_{8a}$;

R_8 se selecciona de alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, aril-alquil C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, R_7O- y $R_{11}-NH-$;

R_{8a} se escoge de fenilo sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, nitro, metilenedioxi, o trifluorometilo y naftilo.

R_7 se escoge entre alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se escoge entre hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R_5 se escoge de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la Reivindicación 2 que comprende uno o más de los siguientes:

R_1 se escoge entre hidrógeno, etilo, propilo, metoxietilo, naftilo, fenilo, bromofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, tolo, dimetilfenilo, clorofluorofenilo, metilclorofenilo, etilfenilo, fenetilo, bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, hidroxibencilo, tetrahidrofuranilmetilo, diclorobencilo, furanilmetilo, dimetoxibencilo, naftilometilo, y (etoxicarboni)etilo;

R_2 es hidrógeno;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_4 es metilo, etilo, propilo, fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, dihalofenilo-, piridinilo o bencilo;

R_3 es $-C(O)R_6$;

R_6 es alquilo C_1-C_8 , aril-alquilo C_1-C_4 - opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R_5 es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo y heteroarilpropilo.

4. El compuesto de la Reivindicación 3, que comprende uno o más de los siguientes:

R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R_2 es seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, metiltioetilo, metiltiometilo, aminobutilo, (CBZ)aminobutilo, ciclohexilmetilo, benciloximetilo, metilsulfiniletilo, metilsulfinilmetilo e hidroximetilo;

R_2 es hidrógeno;

R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo;

R₆ es toliilo, halofenilo, metilhalofenilo, hidroximetilfenilo, metilendioxfenilo, formilfenilo, halo(trifluorometil)fenilo- o cinaofenilo; y

R₅ es aminopropilo-, pirrolidinilmetilo- o piperidinilmetilo-.

5. El compuesto de la Reivindicación 1, que comprende uno o más de los siguientes:

R₁ es bencilo;

R₂ es hidrógeno; y

R₂ es etilo o propilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R₂ es i-propilo.

7. El compuesto de la Reivindicación 1, que comprende uno o más de los siguientes:

T y T' están ausentes;

R₁ es seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, naftilmetilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

R₂ es alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

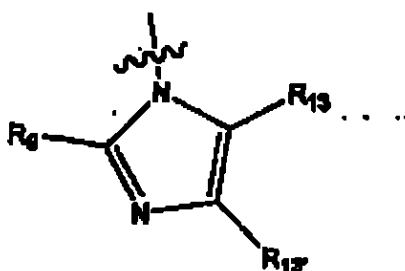
R₄ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbamilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido;

R₆ se selecciona de alquiloC₁-C₈ opcionalmente sustituido, aril-alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, R₇O- y R₁₁-NH-;

R_7 se escoge entre alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se escoge entre hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R_3 tomado junto con R_5 y el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo imidazolilo opcionalmente sustituido de Formula:



en donde

R_9 se escoge entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, heteroaralcoxi opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_{13} y $R_{13'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la Reivindicación 7, que comprende uno o más de los siguientes:

R_1 se escoge entre hidrógeno, etilo, propilo, metoxietilo, naftilo, fenilo, bromofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, tolilo, dimetilfenilo, clorofluorofenilo, metilclorofenilo, etilfenilo, fenetilo, bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, hidroxibencilo, tetrahidrofuranilmetilo, diclorobencilo, furanilmetilo, dimetoxibencilo, naftilometilo, y (etoxicarbonil)etilo;

R_2 es hidrógeno;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R₄ es metilo, etilo, propilo, fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, dihalofenilo-, piridinilo o bencilo;

R₈ es alquiloC₁-C₈, aril-alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R₉ es arilo, arilo sustituido, aralquilo, heteoarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, aralquilo sustituido, heteroaralquilo sustituido, aralcoxi sustituido o heteroaralcoxi sustituido.

9. El compuesto de la Reivindicación 1, que comprende uno o más de los siguientes:

T y T' están ausentes;

R₁ es seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, naftilmetilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

R₂ es alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R_{2'} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

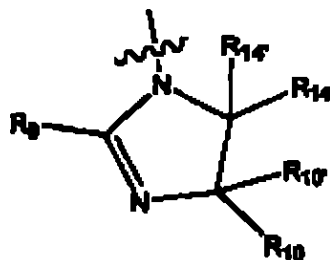
R₄ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carbamilo, heteroarilo, o heterocicilo opcionalmente sustituido;

R₈ se selecciona de alquiloC₁-C₈ opcionalmente sustituido, aril-alquilC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, R₇O- y R₁₁-NH-;

R₇ se escoge entre alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se escoge entre hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

R_3 tomado junto con R_5 y el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo imidazolinilo opcionalmente sustituido de Formula:



en donde

R_9 se escoge entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido o heteroaralcoxi opcionalmente sustituido; y

R_{10} , $R_{10'}$, R_{14} , y $R_{14'}$ son independientemente escogidos entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de la Reivindicación 9, que comprende uno o más de los siguientes:

R_1 se escoge entre hidrógeno, etilo, propilo, metoxietilo, naftilo, fenilo, bromofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, toliilo, dimetilfenilo, clorofluorofenilo, metilclorofenilo, etilfenilo, fenetilo, bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, hidroxibencilo, tetrahidrofuranilmetilo, diclorobencilo, furanilmetilo, dimetoxibencilo, naftilmetilo, y (etoxicarbonil)etilo;

R_2 es hidrógeno;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R₄ es metilo, etilo, propilo, fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo-, dihalofenilo-, piridinilo o bencilo;

R₆ es alquiloC₁-C₈, aril-alquiloC₁-C₄- opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R₈ es arilo , arilo sustituido, aralquilo, heteoarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, aralquilo sustituido, heteroaralquilo sustituido, aralcoxi sustituido o heteroaralcoxi sustituido.

R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

R_{10'} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el centro estereogénico al cual R₂ y R_{2'} están unidos es de la configuración R.

12. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde

T y T' están ausentes;

R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

R_{2'} es hidrógeno;

R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;

R₃ es hidrógeno; y

R₅ es hidrógeno.

13. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde

T y T' están ausentes;

R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R_{2'} es hidrógeno;

R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;

R_3 es $-C(O)R_8$;

R_5 es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo y heteroarilpropilo; y

R_6 es tolilo, halofenilo, metilhalofenilo, hidroximetilfenilo, metilendioxifenilo, formilfenilo, halo(trifluorometil)fenilo- o cianofenilo.

14. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde T y T' están ausentes;

R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno;

R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;

R_3 es $-C(O)R_{8a}$;

R_5 es seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior; bencilo; heteroarilmetilo; heteroariletilo y heteroarilpropilo; y

R_{8a} se escoge de fenilo sustituido con halo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, nitro, metilenedioxi, o trifluorometilo y naftilo.

15. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde T y T' están ausentes;

R_1 es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;

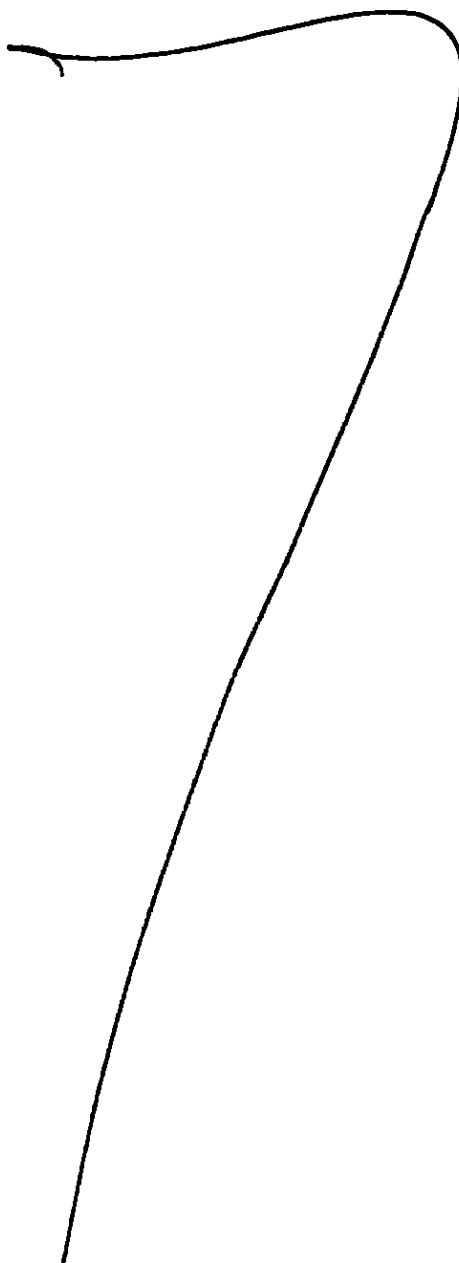
R_2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno;

R_4 es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;

R_5 tomado junto con R_3 es un imidazolilo opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde T y T' están ausentes;
R₁ es bencilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo o hidroxibencilo;
R₂ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
R₂' es hidrógeno;
R₄ es fenilo, halofenilo-, metilfenilo-, metoxifenilo-, cianofenilo-, trifluorometilfenilo- o dihalofenilo-;
R₅ tomado junto con R₃ es un imidazolinilo opcionalmente sustituido.
17. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-16.



**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] 56
- ♦ 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 []

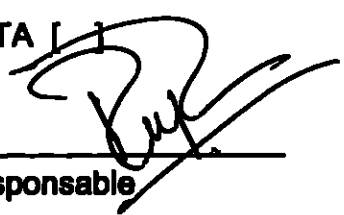
INCOMPLETA []

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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 160

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)

Oficio N°

12652

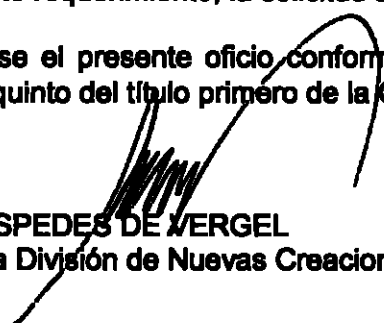
ASUNTO:	Radicación N°	05-43407
	Solicitud internacional	PCT/US2003/031413
	Fecha límite inicio fase nacional	11/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene las copias de los documentos en el que constan las cesiones de los derechos a la patente de los inventores a los solicitantes o a sus causantes. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 10 de mayo de 2005

202027