



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05 - 77139

21 EXPEDIENTE No

54 TITULO PROCESO PARA PREPARAR PIRROLOTRIAZINA COMO INHIBIDORES DE CINASA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/424 , A61P35/00
C07D487/04

71 SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 APODERADO HECTOR GOMEZ MEJIA

22 SANTAFE DE BOGOTA, D C 04/08/2005



RECTORIO

AS 98 433



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Nº de acta: 05977139 20020002 Folios: 135
 Fecha (679): 2005-07-04 17:14:14
 Tipo de : 2, PCT ATEN 379 FASE NACT 411 PRESENTA.
 Tipo de : 0000 DIVISIÓN DE FASES DE FASES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 05-09-05

1 SOLICITUD DE.

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY
 Dirección: P O Box 4000 Route 206 and
 Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000,
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
 Lugar de Constitución: Estados Unidos
 Teléfono: Fax:
 E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: HECTOR GOMEZ MEJIA
 Dirección: Cra. 7 No 16-56 Piso 9
 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
 E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 22720 TP 19436

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Bang-Chi Chen, Rulin Zhao, Joseph Edward Sundeen, Katerina Leftkens, John Hynes,
 Stephen T. Wroblewski
 Dirección: 28 Manon Drive Plainsboro NJ 08536 US, 42 Manley Road Pennington, NJ 08534,
 US; 1108 Pratt Drive, Yardley PA 19067 US, 92 Richmond Drive, Skillman, NJ 08558, US, 95
 Dispatch Drive, Washington Crossing, PA 18977, US; 1507 South Branch Drive, Whitehouse Station
 NJ 08889 Estados Unidos de América (Respectivamente)
 Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/003223 Fecha 05-02-2003 ver Folio 168

Publicación Internacional No. WO 2004/072030 A2 Fecha 26-08-2004

Título (54): PROCESO PARA PREPARAR PIRROLOTRIAZINA COMO INHIBIDORES DE CINASA

7 Clasificación Internacional (51)

C 07 D 487/04 A 61 K 31/424
 A 61 P 35/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

US

(32) Fecha

05-02-2003

(31) Numero de Solicitud

60445.224

9 Comprobante de pago No. 05-52.328

Fecha 04-08-2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443 000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: HECTOR GÓMEZ MEJÍA

FIRMA:

Hector Gómez Mejía
C.C. 22720 de Bogotá T.P. 19436 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 05877135 00003888 Folios 135
Fecha (AND) 2005-08-04 17:44:14
Tramite 017 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 - 52 328
FECHA JULIO 14 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

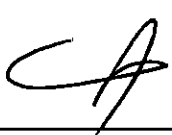
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	34991285	14/07/2005	29,806.500.00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443.000.00
		TOTAL	\$ 443.000.00

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To

QA0278-WO-PCT

GREENBLATT Gary
Bristol Myers Squibb Company
P O Box 4000
Princeton NJ 08543 4000
ETATS UNIS D AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

26 August 2004 (26 08 2004)

Applicant's or agent's file reference

QA0278 PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No

PCT/US2004/003223

International filing date (day/month/year)

05 February 2004 (05 02 2004)

Priority date (day/month/year)

05 February 2003 (05 02 2003)

Applicant

BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY et al

The International Bureau transmits herewith the following documents

copy of the international application as published by the International Bureau on 26 August 2004 (26 08 2004) under
No WO 2004/072030copy of international application as republished by the International Bureau on under
No WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application reference is made to INID codes (15) (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document**RECEIVED**
BMS PATENT LAW

SEP 01 2004

Docketed Item _____

Due Date _____

Attorney WinstonThe International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No +41 22 740 14 35

Facsimile No +41 22 338 71 30

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
26 August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/072030 A2

(51) International Patent Classification⁷ **C07D**

(21) International Application Number
PCT/US2004/003223

(22) International Filing Date 5 February 2004 (05.02.2004)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/445 224 5 February 2003 (05.02.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US) **BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US] Route 206 & Provincetown Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US)

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only) **CHEN Bang-Chi** [US/US] 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US); **ZHAO Rulin** [CA/US] 42 Manley Road, Pennington, NJ 08534 (US); **SUNDEEN Joseph Edward** [US/US] 1108 Pratt Drive, Yardley, PA 19067 (US); **LEFTHFRIS, Katerina** [US/US] 92 Richmond Drive, Skillman, NJ 08558 (US); **HYNES, John** [US/US] 95 Dispatch Drive, Washington Crossing, PA 18977 (US); **WROBLESKI, Stephen T** [US/US] 1507 South Branch Drive, Whitehouse Station, NJ 08889 (US)

(74) Agents **CRIFENBLATT Cary et al**, Bristol Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available) **AF AG AI AM AT AU AZ, BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ, DE, DK DM DZ, EC EE, EG ES FI, FR GB GD, GE, GH, GI, GR, GU, HT, 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, NA, 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 (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available) **ARIPO (BW, GI)**

GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW; Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European (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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declarations under Rule 4.17

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations **AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, 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, NA, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW** ARIPO patent (**BW, GI, 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**)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations **AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GI, GR, GU, HT, 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, NA, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW** ARIPO patent (**BW, GI, 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

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the Guide for the User of the Patent Cooperation Treaty appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title **PROCESS FOR PREPARING PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS**

(57) Abstract An improved process for the preparation of certain pyrrolotriazine compounds is disclosed. The compounds exhibit utility as kinase inhibitors.

WO 2004/072030 A2

6
X

PROCESS FOR PREPARING PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS

Related Inventions

This application claims the benefit of U S provisional application Serial No
5 60/445 224 filed February 5 2003

Field of the Invention

The invention relates to methods for preparing pyrrolotriazine pharmaceutical
compounds having activity as kinase inhibitors and in particular to methods for
10 making pyrrolotriazine-containing compounds useful for treating kinase-associated
conditions In particular the invention is directed to a method for preparing the
pyrrolotriazine nucleus of the compounds utilizing a novel pyrrolotriazine ring
formation step

Background of the Invention

15 The invention generally relates to methods for preparing compounds useful as
kinase inhibitors or alternatively as components or precursors in the synthesis of
kinase inhibitors

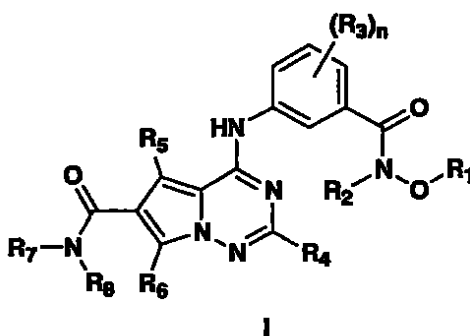
Pyrrolotriazine compounds useful as kinase inhibitors are disclosed in co
pending US Patent Application Serial No 09/573 829 filed May 18 2000 which is
20 commonly assigned with this application Pyrrolotriazine compounds useful as kinase
inhibitors are also disclosed in US Pat. 6 670 357 assigned to the present assignee
and the following co pending patent applications each of which also is commonly
assigned with this application US patent application Serial Nos 10/289 010 filed
Nov 6 2002 (US Pub No 20030186982A1) 10/420 399 filed March 22 2003 (WO
25 03/090912) 10/420 445 filed April 22, 2003 (US Pub No 20030232831A1)
10/633 997 filed August 4 2003 10/623 171 filed July 18 2003 and 10/678 388
filed October 3 2003

Pyrrolotriazine compounds substituted with an acidic group reportedly having
sPLA₂-inhibitory activity are disclosed in WO 01/14378 A1 to Shionogi & Co Ltd
30 published March 1 2001 in Japanese The entire disclosure of each of the patent

applications patents and publications referred to herein is incorporated herein by reference

Desirably useful processes for producing such compounds would utilize commercially available starting materials to minimize costs and would also reduce the reliance on more toxic reactants while maintaining acceptable product yields. Such processes are described and claimed herein.

Pyrrolotriazines of formula I



10

and pharmaceutically-acceptable salts, solvates, and/or prodrugs thereof wherein

R₁ and R₂ are independently selected from hydrogen and alkyl

R₃ is attached to any available carbon atom of the phenyl ring and at each occurrence is independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, halogen, cyano, nitro, amino, hydroxy, alkoxy, and substituted alkoxy

R₄ is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl

R₅ is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl

R₆ is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl

20

R₇ and R₈ are

(i) independently selected from hydrogen, alkyl or substituted alkyl, alkenyl or substituted alkenyl, cycloalkyl or substituted cycloalkyl, aryl or substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl, and heterocyclic or substituted heterocyclic, or

25

(ii) R₇ and R₈ can be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic or substituted heterocyclic group or a

7
B

heteroaryl or substituted heteroaryl group said group formed optionally
containing an additional 1 or 2 heteroatoms and
n is 0 1 or 2

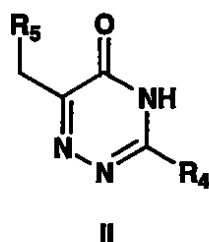
are effective kinase inhibitors They exhibit utility in treating inflammatory
5 conditions by inhibiting p38 α and/or β enzymes and inhibiting TNF- α .

WO 00/71129 describes the preparation of 1,4-dihydro-5-alkyl-4-oxo-
pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylates key intermediates in the synthesis of
pyrrolotriazine carboxamide and benzamide compounds of formula I by reacting a
Michael acceptor such as methyl crotonate with an anion of tosylmethyl isocyanide
10 (TosMIC) to give 4-methylpyrrole-3-carboxylic acid methyl ester The resulting 4-
methylpyrrole-3-carboxylic acid methyl ester is acylated with trichloroacetyl chloride
in the presence of aluminum chloride to afford 2-trichloroacetyl-3-methylpyrrole-4-
carboxylic acid methyl ester Treatment of 2-trichloroacetyl-3-methylpyrrole-4-
carboxylic acid methyl ester with sodium methoxide produces 3-methylpyrrole-2,4-
15 dicarboxylic acid methyl ester N-amination of 3-methylpyrrole-2,4-dicarboxylic acid
methyl ester using an aminating reagent such as diphenyl phosphoryl hydroxylamine
affords 1-amino-3-methylpyrrole-2,4-dicarboxylic acid methyl ester Finally reaction
of 1-amino-3-methylpyrrole-2,4-dicarboxylic acid methyl ester with formamide at
elevated temperature gives 1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine
20 6-carboxylic acid methyl ester (Hunt J T Bhude R S Borzilleri R M Qian L
WO 00/71129 November 30 2000) Although a number of 1,4-dihydro-5-substituted
4-oxo-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylates can be prepared by this method,
this process is limited due to its lengthy chemical transformations the use of
hazardous aminating reagents and expensive chromatographic separation of products
25 WO 02/40486 describes an improved synthesis of 3-methylpyrrole-2,4-dicarboxylates
by condensing ethaldehyde and isocyanoacetates in the presence of DBU The
synthesis is shorter however generation of the side-product cyanide is a safety
concern Preparation of 6-ethyl-1,2,4-triazin-5-one by Raney nickel mediated
desulfurization of 6-ethyl-1,2,4-triazin-5-one-3-thione has been reported (Taft W E
30 Shepherd R G *J Med Chem* (1967) 10 at 883)

Summary of the Invention

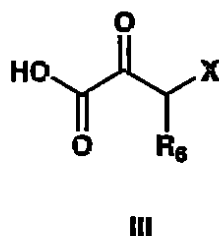
The presently claimed invention is related to a process for the preparation of 1,4-dihydro-4-oxo-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylates. The process involves a novel approach to the formation of the bicyclic heterocyclic ring system. All substituents are as defined above unless indicated otherwise.

- 5 The first aspect of the invention comprises the step of reacting compound II of the formula

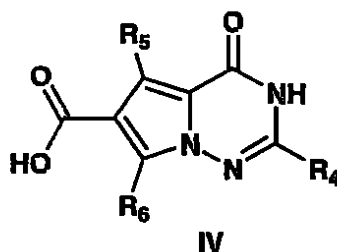


wherein R_4 is hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl and
 R_5 is hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl

- 10 with compound III of the formula



wherein X is a leaving group
 R_6 is hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl
to afford compound IV of the formula



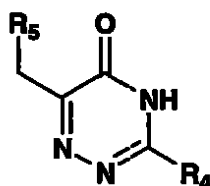
15

wherein
 R_4 is hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl
 R_5 is hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl and
 R_6 is hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl

20

8
9

In one embodiment, the process of the first aspect of the invention comprises the following step reacting compound II of the formula

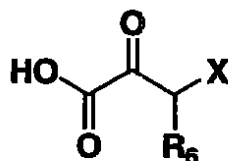


II

wherein R₄ is hydrogen

5 R₅ is methyl

with compound III of the formula

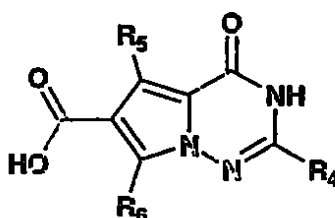


III

wherein R₆ is hydrogen and

X is a leaving group

10 to afford compound IV of the formula



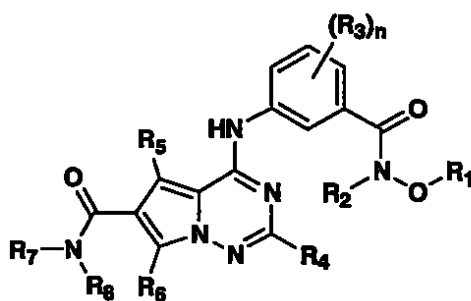
IV

wherein R₄ is hydrogen

R₅ is methyl and

R₆ is hydrogen

15 In another aspect of the invention there is disclosed a process for making one or more pharmaceutically active compounds of formula I



I

and pharmaceutically-acceptable salts solvates and/or prodrugs thereof wherein

R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen and alkyl

R_3 is attached to any available carbon atom of the phenyl ring and at each

5 occurrence is independently selected from hydrogen alkyl substituted alkyl halogen cyano nitro amino hydroxy alkoxy and substituted alkoxy

R_4 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl

R_5 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl

R_6 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl

10 R_7 and R_8 are

(i) independently selected from hydrogen alkyl or substituted alkyl

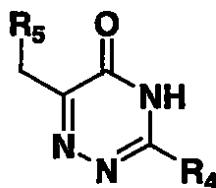
alkenyl or substituted alkenyl cycloalkyl or substituted cycloalkyl aryl or substituted aryl heteroaryl or substituted heteroaryl and heterocycle or substituted heterocycle or

15 (ii) R_7 and R_8 can be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic or substituted heterocyclic group or a heteroaryl or substituted heteroaryl group said group formed optionally containing an additional 1 or 2 heteroatoms and

n is 0 1 or 2

20 said method comprising the steps of

(a) reacting compound II of the formula

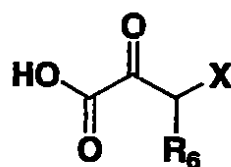


II

where R_4 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl, and

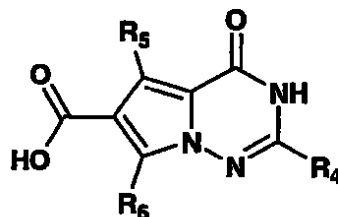
9
10

R_5 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl
with compound III of the formula



III

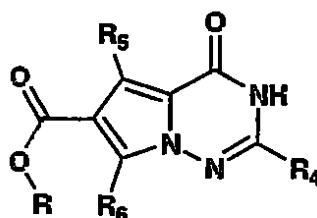
where X is a leaving group and R_6 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl
5 to afford compound IV of the formula



IV

where R_4 , R_5 and R_6 are as defined above

(b) further reacting compound IV with an alcohol in the presence of a coupling reagent to form an ester V of the formula

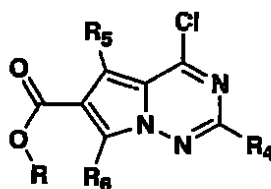


V

10

wherein R is alkyl aryl or heteroaryl and R_4 , R_5 and R_6 are as previously defined

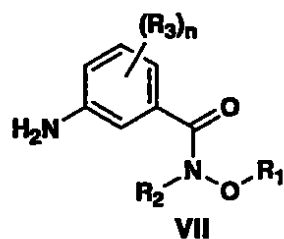
(c) reacting the ester V with a chlorinating reagent in the presence of a base to give compound VI of the formula



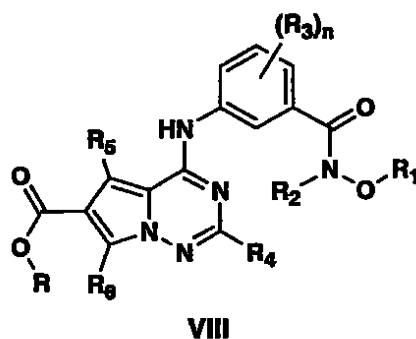
VI

15 wherein R , R_4 , R_5 and R_6 are as previously defined

(d) reacting compound VI with compound VII of the formula

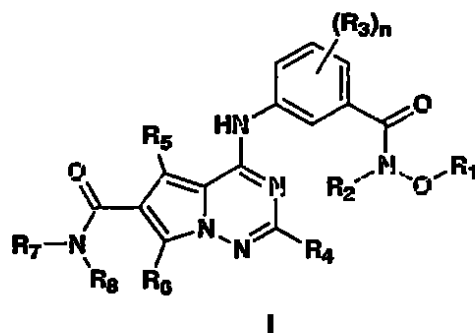


wherein R_1 , R_2 and R_3 are as previously defined to give compound VIII of the formula



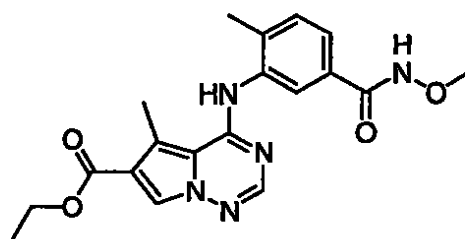
5 where all substituents are as previously defined and

(e) reacting compound VIII with an amine NHR_7R_8 in a suitable solvent or solvent mixture to afford pyrrolotriazine carboxamides and benzamides compounds of formula I



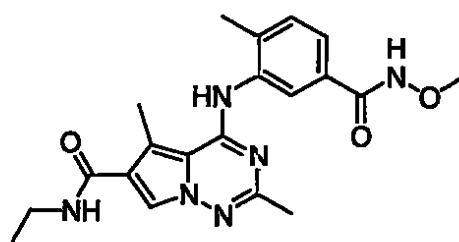
10

A preferred compound of Compound VIII prepared by the process of the invention is shown below



10
H

A preferred compound of Compound I prepared by the process of the invention is shown below



5

Detailed Description Of The Invention

Unless otherwise indicated, the term alkyl refers to straight or branched chain hydrocarbon groups having 1 to 12 carbon atoms preferably 1 to 8 carbon atoms. Lower alkyl groups that is alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms are most preferred. When a subscript is used with reference to an alkyl or other group the subscript refers to the number of carbon atoms that the group may contain. For example the term C₀₋₄alkyl includes a bond and an alkyl group of 1 to 4 carbon atoms.

The term substituted alkyl refers to an alkyl as defined above substituted by one to four groups selected from halogen, trifluoromethyl, haloalkoxy, keto (=O), nitro, cyano, SR_a, OR_a, NR_aR_b, NR_aSO₂, NR_aSO₂R_b, SO₂R_a, SO₂NR_aR_b, CO₂R_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_aR_b, OC(=O)R_a, -OC(=O)NR_aR_b, NR_aC(=O)R_b, NR_aCO₂R_b, =N-OH, =N-O-alkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl (including indolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, and pyrimidinyl and the like) and substituted or unsubstituted heterocyclo (including tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidyl, piperazinyl, and diazepinyl and the like) wherein R_a and R_b are each independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, aralkyl, C₃₋₇cycloalkyl, heterocycle, and heteroaryl or may be taken together to form a heteroaryl or heterocycle. When the alkyl is substituted with a substituted aryl, heteroaryl, heterocyclo, and/or cycloalkyl, the further substituents for those cyclic groups are as recited below in the definitions for those groups. The substituents to the alkyl including the groups R_a and R_b may be further substituted with up to two further

groups in which case the further substituent(s) are selected from alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, amino, hydroxy, alkoxy, alkylthio, phenyl, benzyl, phenyloxy, and benzyloxy.

The term **alkenyl** refers to straight or branched chain hydrocarbon groups having 2 to 12 carbon atoms and at least one double bond. Alkenyl groups of 2 to 6 carbon atoms and having one double bond are most preferred.

When reference is made to a substituted alkenyl group, these groups are substituted with one to four substituents as defined above for alkyl groups.

The terms **halogen** and **halo** refer to fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

The term **amino** refers to the group NH_2 . **Aminoalkyl** refers to NR_cR_d where each group R_c and R_d is as defined above for substituted carbamyl, again provided that R_c and R_d are not both hydrogen.

The term **alkoxy** refers to the groups $\text{O}(\text{alkyl})$ and $\text{O}(\text{alkenyl})$ and the term **substituted alkoxy** refers to OR_e wherein R_e is substituted alkyl or substituted alkenyl as defined above.

The term **aryl** refers to monocyclic or bicyclic aromatic cyclic hydrocarbon groups having 6 to 12 carbon atoms in the ring portion, such as phenyl, naphthyl, biphenyl, and diphenyl groups.

The term **substituted aryl** refers to an aryl group as defined above having one to three substituents that are $\text{C}_{0-4}\text{alkyl}$ in turn bonded to or substituted by one to three "J" groups. "J" groups are selected from halogen, haloalkyl (e.g., trifluoromethyl), haloalkoxy, keto ($=\text{O}$), nitro, cyano, SR_a , OR_a , NR_aR_b , NR_aSO_2 , $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, SO_2R_a , $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, CO_2R_a , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$, phenyl, benzyl, heteroaryl, heterocycle, or cycloalkyl, in which R_a and R_b are as defined above for substituted alkyl. The substituent to the aryl may in turn be further substituted by one to two of alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, amino, hydroxy, alkoxy, alkylthio, phenyl, benzyl, phenyloxy, and benzyloxy.

The term **cycloalkyl** refers to fully saturated and partially unsaturated hydrocarbon rings of 3 to 9, preferably 3 to 7 carbon atoms.

11

The term "substituted cycloalkyl" includes such rings having one to three substituents (preferably 1-2 substituents) that are C₀₋₄alkyl in turn bonded to or substituted by one to three 'L' groups. 'L' groups are selected from halogen haloalkyl (e.g. trifluoromethyl) haloalkoxy keto (=O) nitro cyano SR_a OR_a NR_aR_b NR_aSO₂ NR_aSO₂R_b SO₂R_a SO₂NR_aR_b CO₂R_a C(=O)R_a C(=O)NR_aR_b OC(=O)R_a OC(=O)NR_aR_b NR_aC(=O)R_b NR_aCO₂R_b =N-OH, =N-O-alkyl a 4 to 7 membered carbocyclic ring a five or six membered ketal e.g. 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane phenyl benzyl heteroaryl and/or heterocycle in which R_a and R_b are as defined above for substituted alkyl. The substituent to the cycloalkyl in turn may be further substituted by one to two of alkyl alkenyl halogen haloalkyl haloalkoxy cyano nitro phenyl benzyl amino hydroxy alkoxy alkylthio phenyloxy and benzyloxy. The term substituted cycloalkyl also includes such rings having a benzene ring fused thereto or having a carbon-carbon bridge of 3 to 4 carbon atoms.

The term heterocyclo heterocycle or heterocyclic refers to non aromatic 3 to 7 membered monocyclic groups 7 to 11 membered bicyclic groups and 10 to 15 membered tricyclic groups in which at least one of the rings has at least one heteroatom (O S or N). Each ring of the heterocyclo group containing a heteroatom can contain one or two oxygen or sulfur atoms and/or from one to four nitrogen atoms provided that the total number of heteroatoms in each ring is four or less and further provided that the ring contains at least one carbon atom. The fused rings completing bicyclic and tricyclic groups may contain only carbon atoms and may be saturated partially saturated or unsaturated. The nitrogen and sulfur atoms may optionally be oxidized and the nitrogen atoms may optionally be quaternized. The heterocyclo group may be attached at any available nitrogen or carbon atom.

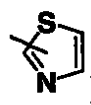
The term substituted heterocyclo heterocycle or heterocyclic refers to heterocyclo rings having one to four substituents (preferably 1-2 substituents) that are C₀₋₄alkyl in turn bonded to or substituted by one to three 'L' groups. L is as defined above for cycloalkyl groups. The term substituted heterocyclo also includes such rings having a benzene ring fused thereto or having a carbon-carbon bridge of 3 to 4 carbon atoms. The substituent to the heterocyclo in turn may be further substituted by one to two of alkyl alkenyl halogen haloalkyl haloalkoxy cyano nitro phenyl benzyl amino hydroxy alkoxy alkylthio phenyloxy and benzyloxy.

Exemplary monocyclic groups include azetidiny, pyrrolidinyl, oxetanyl, imidazoliny, oxazolidiny, isoxazoliny, thiazolidiny, isothiazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepiny, azepiny, 4-piperidonyl, tetrahydropyranyl, morpholiny, thiamorpholiny, thiamorpholiny, sulfoxide, thiamorpholiny, sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothienyl and the like. Exemplary bicyclic heterocyclic groups include quinuclidiny.

The term "heteroaryl" refers to aromatic 5 to 7 membered monocyclic groups, 9 or 10 membered bicyclic groups, and 11 to 14 membered tricyclic groups which have at least one heteroatom (O, S or N) in at least one of the rings. Each ring of the heteroaryl group containing a heteroatom can contain one or two oxygen or sulfur atoms and/or from one to four nitrogen atoms provided that the total number of heteroatoms in each ring is four or less and each ring has at least one carbon atom. The fused rings completing the bicyclic and tricyclic groups may contain only carbon atoms and may be saturated, partially saturated, or unsaturated. The nitrogen and sulfur atoms may optionally be oxidized and the nitrogen atoms may optionally be quaternized. Heteroaryl groups which are bicyclic or tricyclic must include at least one fully aromatic ring but the other fused ring or rings may be aromatic or non-aromatic. The heteroaryl group may be attached at any available nitrogen or carbon atom of any ring.

The term "substituted heteroaryl" refers to such heteroaryl ring systems that contain one to four substituents (preferably 1-2 substituents) that are C₀₋₄alkyl in turn bonded to or substituted by one to three "J" groups. "J" is defined as above for aryl groups. The substituent to the heteroaryl in turn may be further substituted by one to two of alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, phenyl, benzyl, amino, hydroxy, alkoxy, alkylthio, phenyloxy, and benzyloxy.

Exemplary monocyclic heteroaryl groups include pyrrolyl, pyrazolyl,

pyrazoliny, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl (i.e. ) thiadiazolyl, isothiazolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl and the like.

12
H3

Exemplary bicyclic heteroaryl groups include indolyl benzothiazolyl benzodioxolyl benzoxazolyl benzothienyl quinolyl, tetrahydroisoquinolyl isoquinolyl benzimidazolyl benzopyranyl indolizyl benzofuranyl chromonyl, coumarinyl benzopyranyl cinnolyl quinoxalyl indazolyl pyrrolopyridyl

5 furopyridinyl dihydroisoindolyl tetrahydroquinolyl and the like

Exemplary tricyclic heteroaryl groups include carbazolyl benzidolyl phenanthrolyl acridinyl phenanthridinyl xanthenyl and the like

Throughout the specification and claims groups and substituents thereof may be chosen by one skilled in the field to provide stable moieties and compounds

10 Unless otherwise indicated when reference is made to a specifically named heterocycle or heteroaryl the reference is intended to include those systems having the maximum number of non cumulative double bonds or less than that maximum number of double bonds Thus for example the term isoquinoline refers to isoquinoline or tetrahydroisoquinoline The term diazepine refers to a heterocycle

15 ring having at least one seven-atom ring with two nitrogen atoms in the seven membered ring including a fully saturated diazepine

The term heteroatoms shall include oxygen sulfur and nitrogen

The compounds of Formula (I) may form salts which are also within the scope of this invention Pharmaceutically acceptable (*i e* non toxic physiologically

20 acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful *e g* in isolating or purifying the compounds of this invention

The compounds of Formula (I) may form salts with alkali metals such as sodium, potassium and lithium with alkaline earth metals such as calcium and magnesium, with organic bases such as dicyclohexylamine tributylamine pyridine

25 and amino acids such as arginine lysine and the like Such salts can be formed as known to those skilled in the art

The compounds of Formula (I) may form salts with a variety of organic and inorganic acids Such salts include those formed with hydrogen chloride hydrogen bromide methanesulfonic acid sulfuric acid acetic acid, trifluoroacetic acid oxalic

30 acid maleic acid benzenesulfonic acid toluenesulfonic acid and various others (*e g* nitrates phosphates borates tartrates citrates succinates benzoates ascorbates salicylates and the like) Such salts can be formed as known to those skilled in the art

In addition zwitterions (inner salts) may be formed.

All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The definition of compounds made according to the inventive processes embraces all the possible stereoisomers and their mixtures. It embraces the racemic forms and the isolated optical isomers having the specified activity. The racemic forms can be resolved by physical methods such as for example fractional crystallization, separation or crystallization of diastereomeric derivatives or separation by chiral column chromatography. The individual optical isomers can be obtained from the racemates using conventional methods such as for example salt formation with an optically active acid followed by crystallization.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term prodrug as employed herein denotes a compound which upon administration to a subject undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of the formula I, or a salt and/or solvate thereof. Solvates of the compounds of formula I include for example hydrates.

The reaction(s) may be conducted in any appropriate organic solvent, water, or mixture thereof. The organic solvent may be selected from, for example, aprotic polar solvents such as dimethyl formamide, DMA, dimethyl sulfoxide, dimethylpropyleneurea, N-methylpyrrolidone, and hexamethylphosphoric triamide; ether solvents such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, methyl t-butyl ether, dimethoxymethane, and ethylene glycol dimethyl ether; alcohol solvents such as methanol, ethanol, and isopropanol; and halogen-containing solvents such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, and 1,2-dichloroethane. These solvents may be used each alone, or two or more of the solvents may be used in a suitable combination.

The process of the invention is set forth below in Scheme 1 and involves the following steps:

Step (a) involves reacting a 6-alkyl 1,2,4-triazin-5-one (II) with a 3-substituted pyruvic acid (III) such as 3-halopyruvic acid to give a 1,4-dihydro-4-oxo-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid (IV). The 3 substitution of the pyruvic acid is a leaving group that allows reaction of the 3-substituted pyruvic acid with the 6 alkyl

13
-13
+A

1 2 4-triazin-5-one to form Compound IV. Examples of suitable leaving groups include halogens such as chlorine, bromine, and iodine, and sulfonate groups (RSO₂O-) wherein R can be alkyl, substituted alkyl, aryl, or heteroaryl, preferably wherein R is selected from methyl, trifluoromethyl, and tolyl. The 6-alkyl-1,2,4-triazin-5-one includes 3-substituted 1,2,4-triazin-5-ones and 3-unsubstituted 1,2,4-triazin-5-ones (R₄ is H). The preferred 6-alkyl-1,2,4-triazin-5-ones are 3-unsubstituted 1,2,4-triazin-5-ones with 6-ethyl-1,2,4-triazin-5-one most preferred. The 3-halopyruvic acids include 3-substituted and 3-unsubstituted with 3-unsubstituted preferred. The most preferred 3-halopyruvic acid is 3-bromopyruvic acid. Typically, the reaction of step (a) is conducted in a suitable solvent or solvent mixture. Suitable solvent(s) include solvents such as hydrocarbons, ethers, amides, ketones, alcohols, and water, with water most preferred.

In Step (b), the 1,4-dihydro-4-oxo-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid (IV) obtained in step (a) is reacted with an alcohol in the presence of coupling reagent to give an ester V. The term "coupling reagent" as used herein means a reagent used to couple a carboxylic acid and an alcohol to form an ester bond. The coupling reagent in reaction (b) includes hydrogen chloride, sulfuric acid, and the like, with HCl most preferred. The alcohol in reaction (b) includes alkyl alcohols such as methanol and ethanol, with the latter preferred. Suitable solvent(s) in reaction (b) include solvents such as hydrocarbons, ethers, and alcohols, with an alcohol such as ethanol preferred. The reaction of step (b) is typically conducted in a suitable solvent or solvent mixture. The optional solvent or solvent mixture of step (b) may be the same or different than the optional solvent or solvent mixture of step (a).

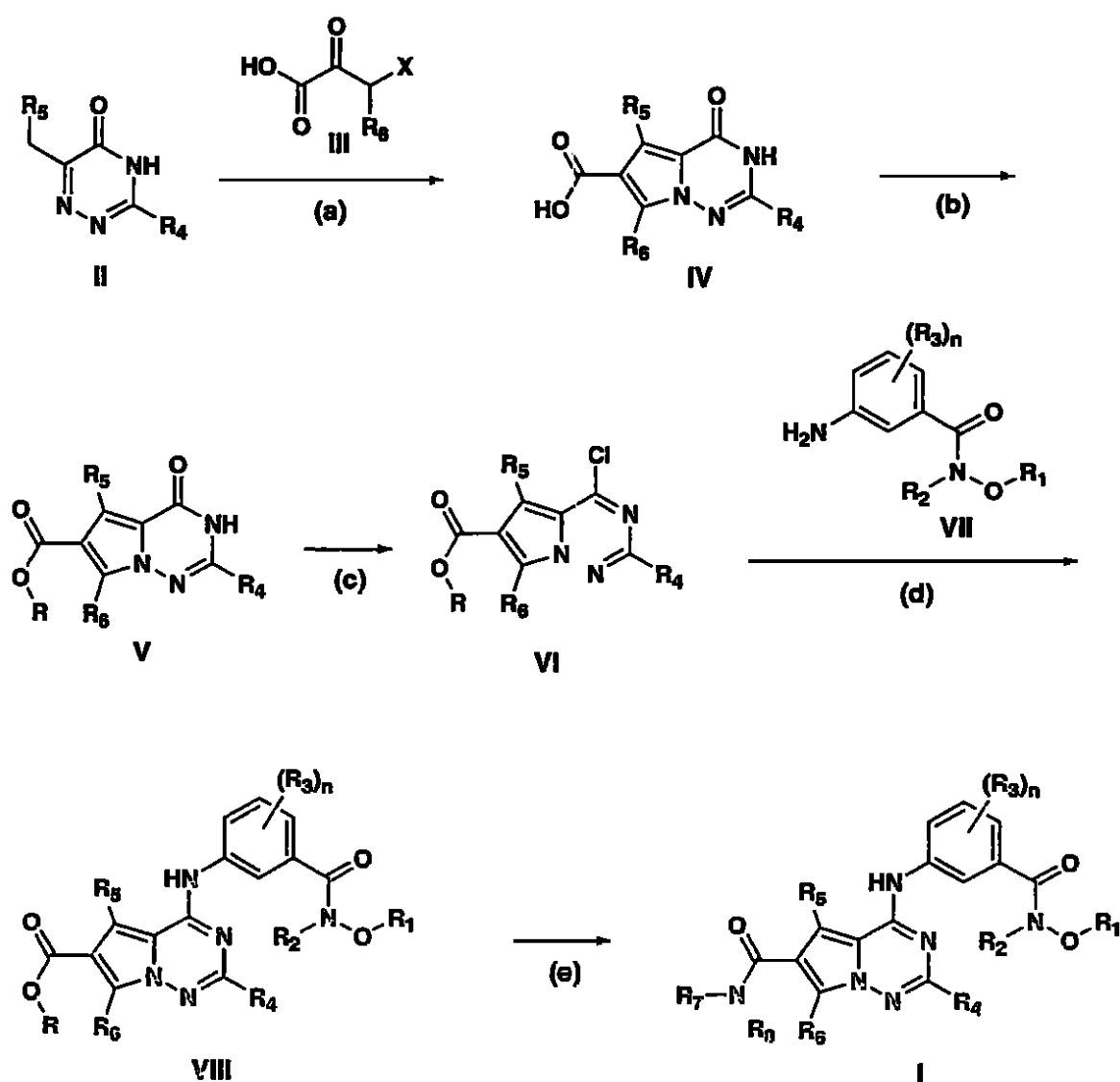
Step (c) involves reacting the ester V obtained in step (b) with a chlorinating reagent in the presence of a base to give a Compound VI. The term "chlorinating reagent" as used herein means a reagent used to replace the oxygen of the ketone moiety on the triazine ring. Suitable chlorinating reagents include thionyl chloride, POCl₃, and the like. POCl₃ is preferred. Suitable solvent(s) for step (c) include aprotic solvents such as hydrocarbons, halogenated hydrocarbons, ethers, or the chlorinating reagent itself, with POCl₃ preferred. The reaction of step (c) is typically conducted in a suitable solvent or solvent mixture, which may be the same as or different any solvent or solvent mixture employed in other steps of this process.

In step (d) the Compound VI obtained in step (c) is reacted with an aniline VII to give Compound VIII. The anilines include N-alkoxy-3-aminobenzamides with N-methoxy 3-amino-4-methylbenzamide preferred. Suitable solvent(s) for step (d) include solvents such as hydrocarbons, halogenated hydrocarbons, ethers and amides with amides such as DMF preferred. The reaction of step (d) is typically conducted in a suitable solvent or solvent mixture which may be the same as or different from any solvent or solvent mixture employed in other steps of this process.

In step (e) Compound VIII obtained in step (d) is reacted with an amine to give pyrrolotriazine carboxamide and benzamide compounds of formula I. The amines in the reaction (e) include primary and secondary amines with the latter preferred. The reaction of step (e) is typically conducted in a suitable solvent or solvent mixture which may be the same as or different from any solvent or solvent mixture employed in other steps of this process.

14
14

Scheme 1



In Compounds I, II, III, IV, V, VI, VII and VIII, the substituents have the
 5 following meanings and are, for each occurrence, independently selected

R is alkyl, aryl or heteroaryl

R₁ and R₂ are independently selected from hydrogen and alkyl

R₃ is attached to any available carbon atom of the phenyl ring and at each
 occurrence is independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, halogen
 10 cyano, nitro, amino, hydroxy, alkoxy, and substituted alkoxy

R₄ is hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl

R₅ is hydrogen, alkyl, aryl or heteroaryl

R₆ is a hydrogen alkyl aryl or heteroaryl,

R₇ and R₈ are

(i) independently selected from hydrogen alkyl substituted alkyl alkenyl substituted alkenyl cycloalkyl or substituted cycloalkyl aryl or substituted aryl heteroaryl or substituted heteroaryl and heterocycle or substituted heterocycle or

(ii) R₇ and R₈ can be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic or substituted heterocyclic group or a heteroaryl or substituted heteroaryl group, said group formed optionally containing an additional 1 or 2 heteroatoms and

n is 0 1 or 2

An aftertreatment may be performed which may include work-up steps known in the field for recovery of the reaction product from a reaction mixture. A typical procedure

may comprise diluting the reaction mixture with an organic solvent, such as ethyl acetate methylene chloride diethyl ether toluene or the like or a mixture of two or more of these organic solvents and then washing the organic layer with water and/or an aqueous inorganic salt solution such as 10% lithium chloride one or more times.

The organic layer may be dried over a dehydrating agent such as anhydrous MgSO₄ or Na₂SO₄ and then concentrated under reduced pressure. The product thus obtained

may be purified using techniques known to one skilled in the field such as crystallization column chromatography and/or the like to further enhance its purity.

Utility

The compounds of formula (I) made according to the inventive process herein are useful as inhibitors of p38 kinase and in particular isoforms p38 α and p38 β . Accordingly compounds of formula (I) have utility in treating conditions associated with p38 kinase activity. Such conditions include diseases or disorders in which cytokine levels are modulated as a consequence of intracellular signaling via p38 and in particular diseases that are associated with an overproduction of cytokines IL-1 IL-4 IL-8 and TNF α . As used herein the terms 'treating' or 'treatment' encompass responsive and/or prophylaxis measures addressed to the disease state and/or its symptoms e.g. measures designed to inhibit or delay the onset of the

15
16

disease or disorder achieve a full or partial reduction of the symptoms or disease state and/or alleviate, lessen or cure the disease and/or its symptoms. When reference is made herein to inhibition of 'p 38 α / β kinase' this means that either or both p38 α and p38 β kinase are inhibited.

5 In view of their activity as inhibitors of p 38 α / β kinase, compounds of Formula (I) are useful in treating inflammatory diseases, autoimmune diseases, destructive bone disorders, proliferative disorders, angiogenic disorders, infectious diseases, neurodegenerative diseases, viral diseases, and ischemia reperfusion conditions.

10 More particularly, the compounds of formula (I) may be used to treat inflammatory diseases including, but not limited to, arthritis (*e.g.* rheumatoid arthritis, Lyme disease, arthritis, osteoarthritis, traumatic arthritis, rubella arthritis, psoriatic arthritis, gouty arthritis, and other arthritic conditions), glomerulonephritis, pancreatitis (acute or chronic), diabetes, diabetic retinopathy, macular degeneration,
15 conjunctivitis, aplastic anemia, thrombocytopenia, gastritis, chronic thyroiditis, chronic active hepatitis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, cachexia (including cachexia secondary to infection, cancer or heart disease), periodontal disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, keloid formation, pulmonary sarcoidosis, myasthenia gravis, inflammatory reaction
20 induced by endotoxin, Reiter's syndrome, gout, acute synovitis, diseases characterized by massive neutrophil infiltration, ankylosing spondylitis, influenza, cerebral malaria, silicosis, bone resorption disease, fever, myalgias due to infection, osteoporosis, multiple myeloma related bone disorder, neurodegenerative disease caused by traumatic injury, and traumatic brain injury.

25 The compounds may also be used to treat acute or chronic graft vs host reactions (*e.g.* pancreatic islet allograft), acute or chronic transplant rejection (*e.g.* kidney, liver, heart, lung, pancreas, bone marrow, cornea, small bowel, skin allografts, skin homografts, heterografts, and/or cells derived from such organs), and skin conditions including, but not limited to, scar tissue formation, eczema, atopic
30 dermatitis, contact dermatitis, urticaria, scleroderma, scleraclerma, and psoriasis. The compounds of formula (I) also may be used to treat allergies and respiratory

conditions including asthma, acute respiratory distress syndrome, hayfever, allergic rhinitis, and any chronic pulmonary inflammatory disease such as chronic obstructive pulmonary disease. The compounds further may be used to treat steroid resistance in asthma and allergies and other conditions.

5 The compounds of formula (I) also may be used to treat angiogenic disorders including solid tumors, ocular neovascularization, and infantile haemangiomas.

 When the terms 'p38 associated condition' or 'p38 associated disease or disorder' are used herein, each is intended to encompass all of the conditions identified above as if repeated at length, as well as any other condition that is
10 modulated by p38 kinase activity, for example, such as those recited in US Pat 6 670 357 B2, issued Dec. 30, 2003, incorporated herein by reference.

 The present invention also provides methods of preparing pharmaceutical compositions capable of treating p38-kinase associated conditions, including TNF- α , IL-1 and/or IL-8 mediated conditions, wherein the methods comprise making
15 compounds of Formula (I) according to the inventive process herein and further preparing therefrom the pharmaceutical compositions, e.g., with one or more diluents or vehicles for administration. The said compositions may contain other therapeutic agents as described above. Pharmaceutical compositions may be formulated by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical
20 additives of a type appropriate to the mode of desired administration (e.g., excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulations.

 The said pharmaceutical compositions may be administered by any means suitable for the condition to be treated, which may depend on the need for site-specific
25 treatment or quantity of drug to be delivered. Topical administration is generally preferred for skin related diseases, and systematic treatment preferred for cancerous or pre-cancerous conditions, although other modes of delivery are contemplated. For example, the compounds of formula (I) may be delivered orally, such as in the form of tablets, capsules, granules, powders, or liquid formulations including syrups, topically
30 such as in the form of solutions, suspensions, gels, or ointments, sublingually, buccally, parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intrasternal injection or infusion techniques (e.g., as sterile injectable aqueous or non aqueous

16
17

solutions or suspensions) nasally such as by inhalation spray topically such as in the form of a cream or ointment, rectally such as in the form of suppositories or liposomally Dosage unit formulations containing non-toxic pharmaceutically acceptable vehicles or diluents may be administered The compounds of formula (I) prepared according to the inventive process may be administered in a form suitable for immediate release or extended release Immediate release or extended release may be achieved with suitable pharmaceutical compositions or particularly in the case of extended release with devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps

Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier such as PLASTIBASE® (mineral oil gelled with polyethylene)

Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain for example microcrystalline cellulose for imparting bulk alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer and sweeteners or flavoring agents such as those known in the art and immediate release tablets which may contain for example microcrystalline cellulose dicalcium phosphate starch magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients binders extenders disintegrants diluents and lubricants such as those known in the art The compounds of formula (I) may also be orally delivered by sublingual and/or buccal administration *e g* with molded compressed or freeze-dried tablets Exemplary compositions may include fast-dissolving diluents such as mannitol lactose sucrose and/or cyclodextrins Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (AVICEL®) or polyethylene glycols (PEG) an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxypropyl cellulose (HPC) hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) sodium carboxymethyl cellulose (SCMC) and/or maleic anhydride copolymer (*e g* GANTREZ®) and agents to control release such as polyacrylic copolymer (*e g* CARBOPOL 934®) Lubricants glidants flavors coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use

Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include solutions which may contain for example benzyl alcohol or other suitable preservatives absorption promoters to enhance absorption and/or bioavailability and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art

Exemplary compositions for parenteral administration include injectable solutions or suspensions which may contain for example suitable non-toxic parenterally acceptable diluents or solvents such as mannitol 1 3 butanediol water Ringer's solution an isotonic sodium chloride solution or other suitable dispersing or wetting and suspending agents including synthetic mono- or diglycerides and fatty acids including oleic acid.

Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which may contain for example suitable non-irritating excipients such as cocoa butter synthetic glyceride esters or polyethylene glycols which are solid at ordinary temperatures but liquefy and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug

The effective amount of a compound of formula (I) may be determined by one of ordinary skill in the art and includes exemplary dosage amounts for a mammal of from about 0.05 to 100 mg/kg of body weight of active compound per day which may be administered in a single dose or in the form of individual divided doses such as from 1 to 4 times per day. It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed the metabolic stability and length of action of that compound the species age body weight general health sex and diet of the subject the mode and time of administration rate of excretion drug combination and severity of the particular condition. Preferred subjects for treatment include animals most preferably mammalian species such as humans and domestic animals such as dogs cats horses and the like. Thus when the term 'patient' is used herein this term is intended to include all subjects most preferably mammalian species that are affected by mediation of p38 enzyme levels.

Compounds within the scope of formula (I) may be tested for activity as inhibitors of p38 α /p38 β enzymes and TNF- α using assays known in the art and/or within the level ordinary skill in the art.

The following examples illustrate embodiments of the present invention and are not intended to limit the scope of the claims. Within certain examples one compound of the formula I is prepared and then employed to further prepare one or more additional compounds of the formula I or salts thereof. Methods employed to

17, 18

prepare one compound of the formula I or salt thereof as described herein can be employed as appropriate to prepare other compounds of the invention

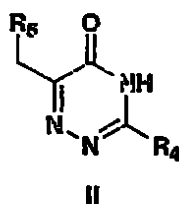
The following abbreviations are employed herein including the methods of preparation and examples that follow

5	DIPEA	diisopropylethylamine
	DMF	dimethyl formamide
	EDCI	1 (3-dimethylaminopropyl) 3-ethylcarbodiimide hydrochloride
	EtOAc	ethyl acetate
	EtOH	ethanol
10	Et ₂ O	diethyl ether
	h	hour
	HOBt	1 hydroxbenzotriazole hydrate
	MeOH	methanol
	THF	tetrahydrofuran

15

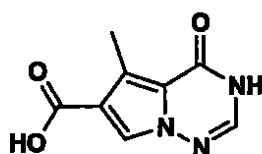
Preparation of Intermediates

Compound II

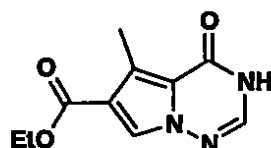


20

12mL of EtOH was added to formamidine hydrochloric acid salt (1.6g) and the mixture was stirred and cooled to -10°C. Hydrazine monohydrate was added slowly and the slurry mixture was stirred at -10°C for 10 minutes. A solution of 2-oxobutyric acid (1.52 g) in 4 mL EtOH was added followed by the addition of acetic acid (850 μ L). The mixture was heated to reflux for 3.5 h. The solid was removed by filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo* to dryness to give an oily solid (74 AP). The crude material was purified by chromatography (2:1 EtOAc/MeOH) to yield 1.1 g of Compound II, wherein R₄ is hydrogen and R₅ is methyl, as a solid (~60% yield, 98 AP).

Compound IV

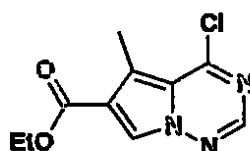
6-Ethyl 1,2,4-triazin-5-one (1.25 g, 10 mmol, 1 eq) was combined in 20 mL of
 5 water with 3-bromopyruvic acid (2.5 g, 15 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was
 heated to 90°C and stirred for 1.5 h. The resulting slurry was cooled, filtered, washed
 with cold water and dried to give 0.87 g (45%) of compound IV.

Compound V

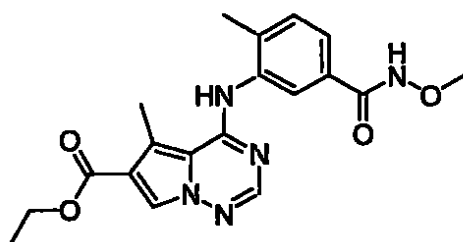
10

Compound IV (100 mg) was added to 10 mL of ethanol and 1 mL of 4N HCl in
 dioxane. The reaction mixture was heated to reflux and stirred for 2 h. The solvent
 was removed to give 110 mg (96%) of Compound V.

15

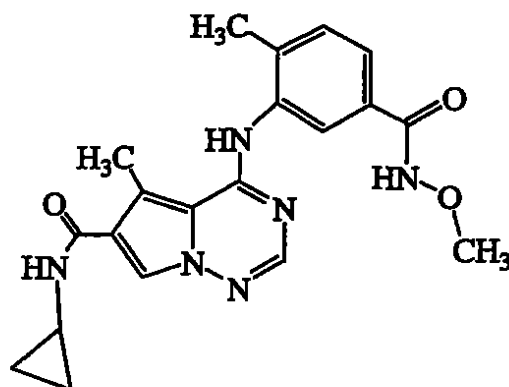
Compound VI

To a solution of Compound V (10 g, 45.2 mmol) in toluene (150 mL) was
 added DIPEA (6.31 mL, 36.2 mmol, 0.8 equiv) and POCl₃ (5.05 mL, 54.2 mmol, 1.2
 equiv) and the reaction mixture heated at 120–125°C (oil bath temp) for 20 h. The
 20 reaction mixture was cooled and poured into ice-cold saturated NaHCO₃-water-
 toluene (450 mL-450 mL-150 mL) and stirred rapidly to assure quenching of the
 excess POCl₃. The layers were separated (filtered through celite if a suspension
 forms) and the organic layer was washed again with saturated NaHCO₃. The organic
 layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford Compound
 25 VI as a tan yellow solid (9.9 g, 95%).

18
10Compound VIII

To a solution of N-methoxy 3-amino-4-methylbenzamide (41.2 g, 190 mmol) in DMF (230 mL) was added DIPEA (33.1 mL, 180.7 mmol, 0.95 equiv) and the reaction vessel was heated to 55°C (oil bath temp). Solid Compound VI (45.6 g, 190 mmol) was added in several portions over 10 minutes and the flask was rinsed with DMF (150 mL) and added to the reaction. The reaction was heated for 10 hours at 55°C and cooled to room temperature. The mixture was then poured into 1.5 L water and diluted to 2.2 L with ice slowly over 10 minutes. The pH was adjusted to 6 and the solids were stirred for 1 h. The solids were filtered, washed with water (2x200 mL) and dried on the filter to give 71.9 g crude ester. The solid was then suspended in acetonitrile (450 mL) and heated with stirring at 50°C for 1 h. The mixture was cooled and filtered to give 64.2 g product (>99% purity). These solids were then dissolved in hot ethanol (2.8 L) and decolorizing carbon (6.4 g) was added followed by heating at reflux for 15 min. The mixture was then filtered through a pad of celite and the reaction flask rinsed with hot ethanol (1 L). The hot filtrate was then concentrated to ~1 L of ethanol by distillation upon which the product started to crystallize out of solution at a volume of 2.5 L. The solution was cooled and placed in a cold room with stirring for 40 h. The solids were filtered and rinsed with 1/1 EtOH/Et₂O (500 mL) to give 58.5 g of Compound VIII as a white solid (80%).

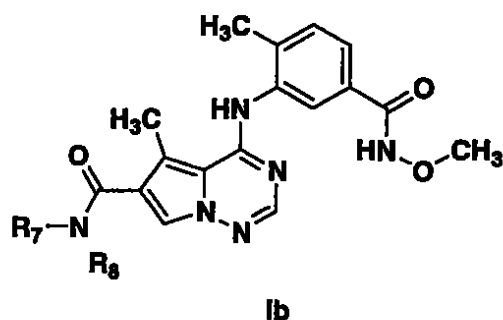
Example 1



To a solution of Compound VIII (22.5 g, 58.7 mmol) in THF (205 mL) was added 1 N NaOH (205 mL) and the reaction mixture heated to 50°C for 16 h. The THF was removed *in vacuo* and the mixture was acidified to pH 4-5 with 1N aqueous HCl to precipitate the product. The heterogeneous mixture was stirred for 1 h, filtered and washed with water (150 mL) and ether (150 mL). The collected solids were partially dried on the filter to give the crude acid intermediate as a moist white solid which was used without further purification.

To a solution of the moist acid in 300 mL of DMF was added HOBt (11.9 g, 88.0 mmol), EDCI (16.9 g, 88.0 mmol) and 1.3 equivalents (117 mmol) of cyclopropyl amine as the free base or as the hydrochloride salt. The mixture was stirred for 30 min to solubilize the solids, placed in a cold water bath, and DIPEA (20.4 mL, 117 mmol) was added slowly via syringe. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h, then poured into rapidly stirred ice water (1.2 L) to precipitate the product. After stirring for 3 h, the solids were collected by suction filtration, washed with water (150 mL) and ether (2x100mL) and allowed to air dry by suction filtration to give Example 1 (92-98%) as a white solid.

EXAMPLES 2-59

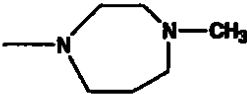
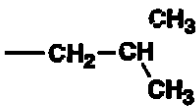


19
20

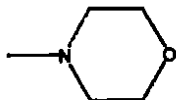
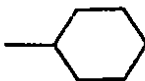
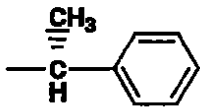
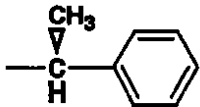
Compounds having the formula (Ib) wherein R_7 and R_8 have the values listed in Table 1 (either selected independently or taken together with the nitrogen atom to which they are attached) are prepared following the same methods set forth above in Scheme I and Example I, using different amines (NHR_7R_8) in the last step

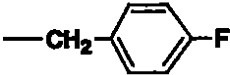
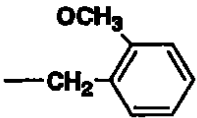
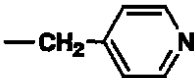
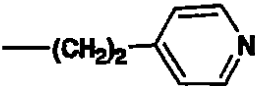
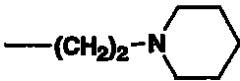
- 5 Additionally each compound can be recrystallized using a 7 to 1 EtOH/water mixture to afford analytically pure product as a white crystalline solid.

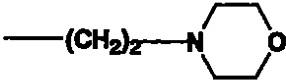
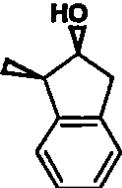
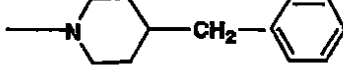
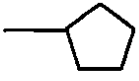
TABLE 1

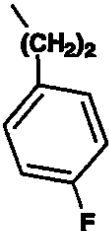
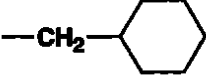
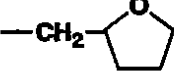
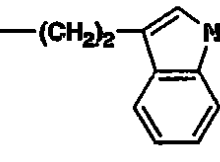
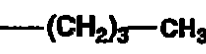
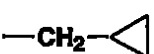
Ex. No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
2	CH ₃	—CH ₂ —C(CH ₃) ₃	N-(2,2-Dimethylpropyl)-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-N 5 dimethylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	439 3 3 43 min
3			3-[[6-[(Hexahydro-4-methyl-1H-1 4-diazepin 1-yl)carbonyl]-5-methylpyrrolo[2 1-f][1,2,4]triazin-4-yl]amino]-N-methoxy-4-methylbenzamide	452 1 1 63 min
4	H	—CH—(CH ₃) ₂	4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5 methyl-N-(1 methylethyl)pyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine 6 carboxamide	397 3 2 79 min
5	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5 methyl-N (2-methylpropyl)pyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	411 4 3 14 min
6	H	—CH ₂ —C(CH ₃) ₃	N-(2,2 Dimethylpropyl)-4 [[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino] 5 methylpyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	425 3 3 35 min
7	H	—(CH ₂) ₂ CH ₃	4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2	397 2

20
21

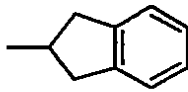
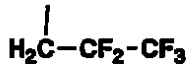
Ex. No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
			methylphenyl]amino]-5-methyl N-propylpyrrolo[2 1 f][1,2 4]triazine-6-carboxamide	2 88 min
8	H	—C(CH ₃) ₃	N-(1 1-Dimethylethyl)-4 [[5-[(methoxyamino)carbonyl] 2 methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1 2,4]triazine-6-carboxamide	411 2 3 11 min
9	H	—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-N (2-methoxyethyl) 5 methylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	413 2 1 99 min
10			N Methoxy-4 methyl-3-[[5 methyl 6 (4-morpholinylcarbonyl)pyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazin-4-yl]amino]benzamide	425 2 1 82 min
11	H		N-Cyclohexyl-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl] 2 methylphenyl]amino] 5 methylpyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine 6 carboxamide	437 4 2 88 min
12	H		4-[[5 [(Methoxyamino) carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methyl N-[(1R) 1-phenylethyl]pyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine-6 carboxamide	459 3 2 85 min
13	H		4 [[5 [(Methoxyamino)carbonyl] 2 methylphenyl]amino]-5-	459 3 2 85 min

Ex No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
			methyl-N-[(1S) 1-phenylethyl]pyrrolo[2 1-f][1,2 4]triazine-6-carboxamide	
14	H		N-[(4-Fluorophenyl)methyl]-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5-methylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	463 4 2 83 min
15	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-N-(2-methoxyphenyl)methyl]-5-methylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine 6-carboxamide	475 4 2 83 min
16	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methyl-N-(4-pyridinylmethyl)pyrrolo[2 1-f][1,2 4]triazine-6-carboxamide	446 2 1 45 min
17	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5-methyl-N-[2-(4-pyridinyl)ethyl]pyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	460 3 1 81 min
18	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methyl-N-[2 (1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	466 4 1 56 min

Ex No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
19	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino] 5-methyl-N-[2 (4-morpholinyl)ethyl]pyrrolo[2 1-f][1,2 4]triazine-6-carboxamide	468 3 1 38 min
20	H		N-[(1R 2S)-2 3-Dihydro 1H inden-1-yl]-4-[[5 [(methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2 1 f][1,2 4]triazine-6-carboxamide	487 4 2 74 min
21	H		N-[(1S 2R)-2 3-Dihydro-1H inden-1 yl]-4-[[5 [(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino] 5-methylpyrrolo[2 1 f][1,2 4]triazine-6-carboxamide	487 2 2 74 min
22			N-Methoxy-4-methyl 3-[[5-methyl-6-[[4-(phenylmethyl) 1-piperidinyl]carbonyl]pyrrolo[2 1-f][1,2 4]triazin-4-yl]amino]benzamide	513 4 3 45 min
23	H		N-Cyclopropyl-4-[[5 [(methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5-methylpyrrolo[2 1 f][1,2 4]triazine 6-carboxamide	395 3 2 64 min
24	H		N-Cyclopentyl-4-[[5 [(methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2 1-f][1,2,4]triazine 6	423 0 3 15 min

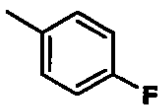
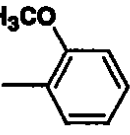
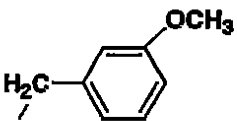
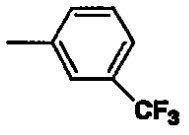
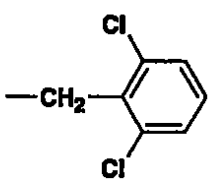
Ex No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
			carboxamide	
25	H		N-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	477.3 3.53 min
26	H		N-(Cyclohexylmethyl)-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	451.3 3.70 min
27	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methyl N-[(tetrahydro-2-furanyl)methyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	439.3 2.76 min
28	H		N-(2-1H-Indol-3-ylethyl)-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	498.3 3.39 min
29	H		N-Butyl-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	411.2 3.16 min
30	H		N-(Cyclopropylmethyl)-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-	409.1 2.90 min

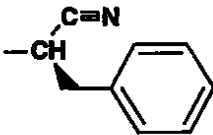
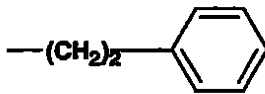
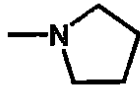
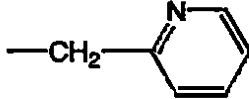
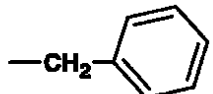
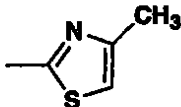
Ex No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
			f][1,2 4]triazine 6-carboxamide	
31	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methyl-N-(2-methylbutyl)pyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine 6-carboxamide	425 3 3 43 min
32	H		N-(2-Furanylmethyl)-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2 1 f][1,2 4]triazine-6-carboxamide	435 1 2 95 min
33	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino] 5-methyl-N (2-thienylmethyl)pyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine 6-carboxamide	451 2 3 16 min
34	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino] 5-methyl-N (2-phenoxyethyl)pyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	475 3 3 43 min
35	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5-methyl-N (2-methylcyclohexyl)pyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	451 2 3 56 min
36	CH ₃		N-Ethyl-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl] 2	397 2

Ex. No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
			methylphenyl]amino]-N 5 dimethylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6 carboxamide	2 59 min
37	H	—CH ₂ CF ₃	4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino] 5 methyl-N-(2 2,2-trifluoroethyl)pyrrolo[2 1 f][1 2,4]triazine-6 carboxamide	437 1 3 01 min
38	H	—CH ₂ —CH ₂ —F	N-(2-Fluoroethyl)-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5 methylpyrrolo[2 1-f][1,2 4]triazine-6 carboxamide	401 2 2 44 min
39	H		N (2 3-Dihydro-1H-inden 2-yl)-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2 methylphenyl]amino]-5 methylpyrrolo[2 1 f][1,2 4]triazine-6-carboxamide	471 2 3 56 min
40	H	—CH ₂ CH ₃	N-Ethyl-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino] 5-methylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine 6-carboxamide	383 3 2 58 min
41	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2 methylphenyl]amino] 5 methyl-N-(2 2 3 3 3-pentafluoropropyl)pyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	487 2 3 40 min
42	H	—(CH ₂) ₂ —N(CH ₃) ₂	4-[[5-	426 5

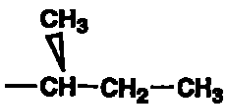
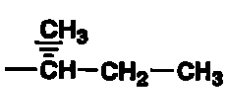
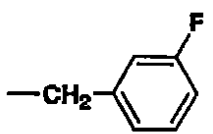
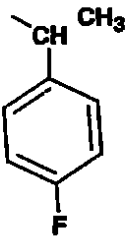
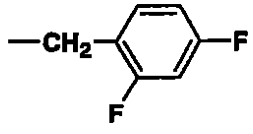
23

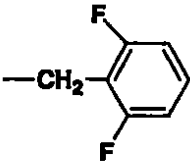
23
2A

Ex. No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
			[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5,7-dimethyl-N-(1-methylethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	1.38 min
43	H		N-(4-Fluorophenyl)-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	449.2 2.92 min
44	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-N-(2-methoxyphenyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	461.2 2.97 min
45	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-N-[(3-methoxyphenyl)methyl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	475.4 2.75 min
46	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methyl-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	499.1 3.39 min
47	H		N-[(2,6-Dichlorophenyl)methyl]-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	513.1 3.10 min

Ex. No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
			carboxamide	
48	H		N-[(1S) 1-Cyano-2-phenylethyl]-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	484.3 2.88 min
49	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5-methyl-N-(2-phenylethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	459.3 2.91 min
50			N-Methoxy-4-methyl-3-[[5-methyl-6-(1-pyrrolidinylcarbonyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]amino]benzamide	409.2 2.16 min
51	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methyl-N-(2-pyridinylmethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	446.2 1.51 min
52	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methyl-N-(phenylmethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	445.2 2.69 min
53	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methyl N-(4-methyl-2-	452.3 3.50 min

24
25

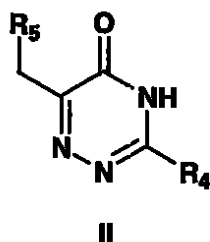
Ex. No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
			thiazolyl)pyrrolo[2 1 f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	
54	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methyl N-[(1R)-1-methylpropyl]pyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine 6-carboxamide	411 2 3 20 min
55	H		4-[[5-[(Methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino]-5-methyl N-[(1S)-1-methylpropyl]pyrrolo[2 1-f][1,2 4]triazine 6-carboxamide	411 2 3 20 min
56	H		N-[(3-Fluorophenyl)methyl]-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine 6-carboxamide	463 2 2 84 min
57	H		N-[1 (4-Fluorophenyl)ethyl]-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5-methylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	477 3 2 93 min
58	H		N [(2 4 Difluorophenyl)methyl]-4 [[5 [(methoxyamino)carbonyl] 2-methylphenyl]amino] 5-methylpyrrolo[2 1-f][1 2 4]triazine-6-carboxamide	481 2 2 92 min

Ex. No	R ₇	R ₈	Compound Name	Data MS/HPLC
59	H		N-[(2,6-Difluorophenyl)methyl]-4-[[5-[(methoxyamino)carbonyl]-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide	481.1 2.70 min

25
25

What is claimed is

1 A process for the preparation of a pyrrolotriazine carboxylic acid comprising the step of reacting compound II of the formula

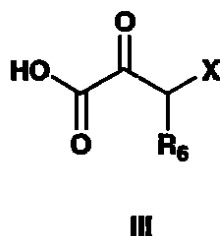


5 wherein

R₄ is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl and

R₅ is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl

with compound III of the formula

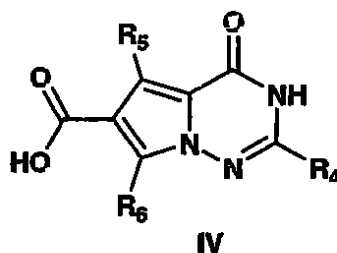


10 wherein

X is a leaving group

R₆ is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl

to afford compound IV of the formula



15 wherein

R₄ R₅ and R₆ are as defined above

2 The process of Claim 1 wherein

R₄ is hydrogen and

20 R₅ is methyl

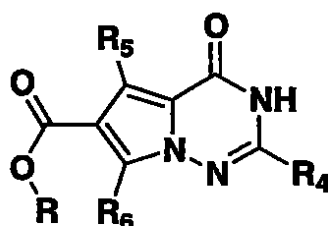
3 The process as defined in Claim 1 wherein compound III is a 3 halopyruvic acid

4 The process as defined in Claim 3 wherein X is selected from Cl Br and R_9SO_2O- wherein R_9 is selected from alkyl substituted alkyl aryl and heteroaryl

5

5 The process of Claim 1 further comprising the steps of

(a) reacting compound IV with an alcohol in the presence of a coupling reagent to form an ester V of the formula



V

10

wherein

R is alkyl aryl or heteroaryl

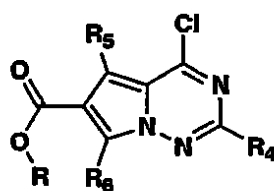
R_4 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl

R_5 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl and

R_6 is hydrogen, alkyl aryl or heteroaryl

15

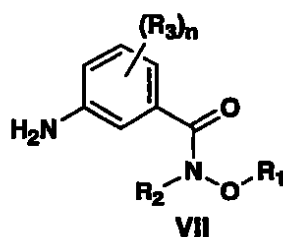
(b) reacting the ester V with a chlorinating reagent in the presence of a base to give a Compound VI of the formula



VI

wherein R, R_4 - R_6 are as defined in step (a)

(c) reacting the Compound VI with an aniline Compound VII of the formula



VII

20

26

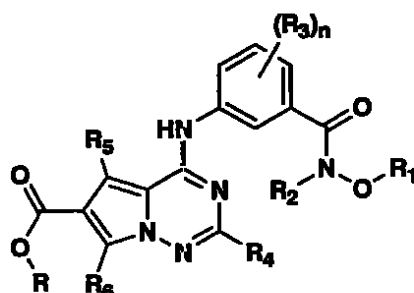
wherein

R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen and alkyl and

R_3 is attached to any available carbon atom of the phenyl ring and at each occurrence is independently selected from hydrogen alkyl substituted alkyl halogen

5 cyano nitro amino hydroxy alkoxy and substituted alkoxy

to give compound VIII of the formula



VIII

wherein

R is alkyl aryl or heteroaryl

10 R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen and alkyl

R_3 is attached to any available carbon atom of the phenyl ring and at each occurrence is independently selected from hydrogen alkyl substituted alkyl halogen cyano nitro amino hydroxy alkoxy and substituted alkoxy

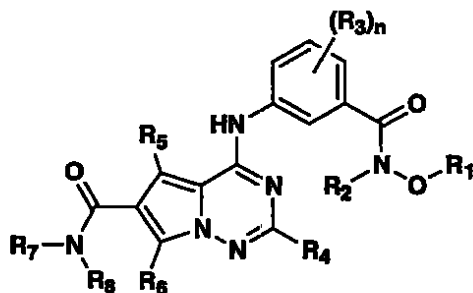
R_4 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl

15 R_5 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl

R_6 is hydrogen alkyl aryl or heteroaryl and

n is 0 1 2 or 3

(d) reacting compound VIII with an amine NHR_7R_8 to afford pyrrolo[2,1-f]triazine carboxamides and benzamides compounds of the formula



I

20

wherein R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_6 and n are as defined above and

R₇ and R₈ are

(i) independently selected from hydrogen alkyl or substituted alkyl alkenyl or substituted alkenyl cycloalkyl or substituted cycloalkyl aryl or substituted aryl heteroaryl or substituted heteroaryl and heterocyclic or substituted heterocyclic or

(ii) R₇ and R₈ can be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic or substituted heterocyclic group or a heteroaryl or substituted heteroaryl group said group formed optionally containing an additional 1 or 2 heteroatoms

10

6 The process as defined in Claim 5 wherein the coupling reagent in step (a) is hydrogen chloride or sulfuric acid

15

7 The process as defined in Claim 6 wherein the coupling reagent is hydrogen chloride

8 The process as defined in Claim 6 wherein the alcohol in step (a) is a C₁-C₆ alkanol

20

9 The process as defined in Claim 8 wherein the alcohol is ethanol or methanol

10 The process as defined in Claim 6 wherein step (a) is conducted in a solvent, wherein the solvent is a hydrocarbon an ether or an alcohol

25

11 The process as defined in Claim 10 wherein the solvent is an alcohol

12 The process as defined in Claim 11 wherein the alcohol is ethanol

30

13 The process as defined in Claim 6 wherein the chlorinating reagent in step (b) is thionyl chloride POCl₃ or PCl₅

14 The process as defined in Claim 13 wherein the chlorinating agent is POCl₃

27
28

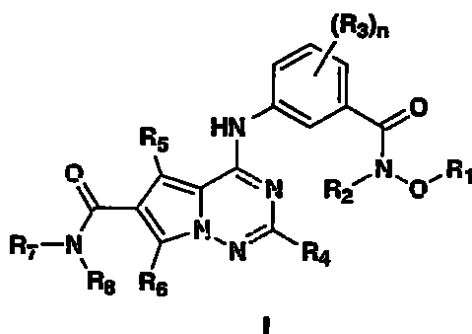
15 The process as defined in Claim 6 wherein the aniline Compound VII in step (c) is N-alkoxy 3-amino-alkylbenzamide

16 The process as defined in Claim 6 wherein the aniline Compound VII in step (c) is N methoxy 3-amino-4 methylbenzamide

17 The process as defined in Claim 6 wherein step (d) is conducted in a solvent or solvent mixture wherein the solvent is a hydrocarbon a halogenated hydrocarbon an ether an amide or mixture thereof

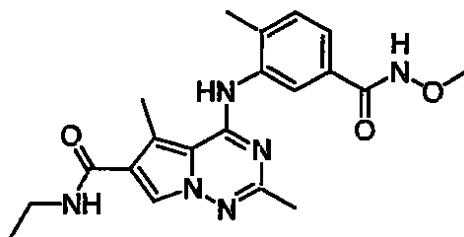
10

18 A compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt solvate or prodrug thereof prepared by the process as defined in Claim 5

19 The compound of Claim 18 wherein the compound has the formula



20 The compound of Claim 19 wherein the pharmaceutically acceptable salt is a methanesulfonic acid salt

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

26 Agosto 2004 (26.08.2004)

WIPO
OMPI



[Handwritten signature]

(10) Numero de Publicación Internacional
WO 2004/072030 A2

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes C07D

(21) Numero de Solicitud Internacional PCT/US2004/003223

(22) Fecha de Presentación Internacional
5 Febrero 2004 (05.02.2004)

(25) Lenguaje de presentación Inglés

(26) Lenguaje de publicación Inglés

(30) Datos relacionados con la prioridad
60/445,224 5 Febrero 2003 (05.02.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US)
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY [US/US] Route 206
& Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US)

(72) Inventores y

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para US) CHEN Bang-Chi
[US/US] 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US) ZHAO
Rulin [CA/US] 42 Manley Road, Pennington, NJ 08534 (US)
SUNDEEN Joseph Edward [US/US] 1108 Pratt Drive,
Yardley, PA 19067 (US) LEFTHERIS, Katerina [US/US] 92
Richmond Drive, Skillman, NJ 08558 (US) HYNES, John
[US/US] 95 Dispatch Drive, Washington Crossing, PA 18977
(US) WROBLESKI Stephen T. [US/US] 1507 South Branch
Drive, Whitehouse Station, NJ 08889 (US)

(74) Agentes GREENBLATT Gary et al Bristol Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US)

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para
cada clase de protección nacional disponible) AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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) Estados designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase
de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declaraciones bajo la Regla 4.17

en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y otorgar una patente
(Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Patente euroasiática (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)

en cuanto al derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la
solicitud más temprana (Regla 4.17(iii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Patente euroasiática (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)

Publicada

sin reporte de búsqueda internacional y para volver a publicar en caso de recepción de este reporte

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones referirse a Notas de Guías y Códigos y Abreviaciones que aparece al comienzo de cada capítulo regulado de la Gaceta del PCT

(54) Título PROCESO PARA PREPARAR PIRROLOTRIAZINA COMO INHIBIDORES DE CINASA

(57) Resumen La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de ciertos compuestos de pirrolotriazina. Los compuestos exhiben utilidad como inhibidores de cinasa.

29 31 20

PROCESO PARA PREPARAR PIRROLOTRIAZINA COMO INHIBIDORES DE
CINASA

Campo de la Invención

La invención se refiere a métodos para preparar
5 compuestos farmacéuticos de pirrolotriazina que tienen
actividad como inhibidores de cinasa y en particular, a
métodos para producir compuestos que contienen
pirrolotriazina útiles para tratar condiciones asociadas con
cinasa En particular la invención está dirigida a un método
10 para preparar el núcleo de pirrolotriazina de los compuestos
utilizando una nueva etapa de formación del anillo
pirrolotriazina

Antecedentes de la Invención

15 La invención generalmente se refiere a métodos para
preparar compuestos útiles como inhibidores de cinasa o
alternativamente como componentes o precursores en la
síntesis de inhibidores de cinasa

Los compuestos de pirrolotriazina útiles como
20 inhibidores de cinasa se describen en la Solicitud de Patente
Norteamericana Serie No 09/573 829 copendiente presentada
el 18 de Mayo de 2000 la cual está comunmente asignada con
esta solicitud Los compuestos de pirrolotriazina útiles como
inhibidores de cinasa tambien se describen en la Patente
25 Norteamericana 6 670 357 asignada a la presente asignacion

30. 27

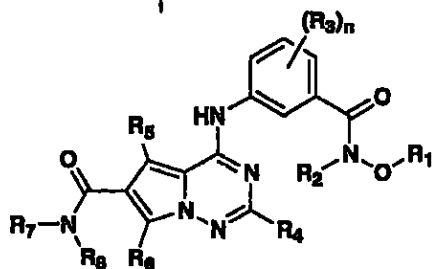
y las solicitudes de patente copendientes siguientes cada una de las cuales también están comúnmente asignadas con esta solicitud Solicitud de patente norteamericana Nos de Serie 10/289 010, presentada el 6 de Noviembre de 2002 (Publicación 5 Norteamericana No 20030186982A1) 10/420 399 presentada el 22 de Marzo de 2003 (WO 03/090912) 10/420 445 presentada el 22 de Abril de 2003 (Publicación Norteamericana No 20030232831A1) 10/633,997 presentada el 4 de Agosto de 2003 10/623 171 presentada el 18 de Julio de 2003 y 10 10/678 388 presentada el 3 de Octubre de 2003

Los compuestos de pirrolotriazina sustituidos con un grupo ácido según se informa que tienen actividad inhibidora de $sPLA_2$ se describen en WO 01/14378 A1 de Shionogi & Co Ltd publicada el 1 de Marzo de 2001 en Japonés La 15 descripción completa de cada de una de las solicitudes de patente patentes y publicaciones referidas en la presente se incorporan aquí como referencia

De manera conveniente los procesos útiles para la producción de tales compuestos podrían utilizar materiales de 20 partida comercialmente disponibles para minimizar costos y también podrían reducir la confianza en reactivos más tóxicos aunque se mantienen rendimientos del producto aceptables Tales procesos se describen y reivindican en la presente

25 Las pirrolotriazinas de la fórmula I

31 22



I

y sales solvatos y/o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables en donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo

R_3 se une a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo y en cada caso se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo alquilo sustituido halógeno ciano nitro amino hidroxí alcoxi y alcoxi sustituido

R_4 es hidrógeno, alquilo, arilo, o heteroarilo

R_5 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo

R_6 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo

R_7 y R_8 son

(i) independientemente seleccionados de hidrógeno alquilo o alquilo sustituido alquenoilo o alquenoilo sustituido cicloalquilo o cicloalquilo sustituido arilo o arilo sustituido heteroarilo o heteroarilo sustituido y heterocíclico o heterocíclico sustituido o

(ii) R_7 y R_8 se pueden tomar conjuntamente con el

32 27

átomo de nitrógeno al cual los mismos se unen para
formar un grupo heterocíclico o heterocíclico
sustituido o un grupo heteroarilo o heteroarilo
sustituido el grupo formado opcionalmente contiene
5 1 ó 2 heteroátomos adicionales y
n es 0 1 ó 2

son inhibidores de cinasa efectivos Las mismas
exhiben utilidad en el tratamiento de condiciones
inflamatorias inhibiendo enzimas p38 α y/o β y que inhiben
10 TNF- α

La WO 00/71129 describe la preparación de 1 4-
dihidro-5-alkil-4-oxo-pirrol[2 1-f][1 2 4]triazin-6-
carboxilatos intermediarios clave en la síntesis de
pirrolotriazin carboxamida y compuestos de benzamida de la
15 fórmula I haciendo reaccionar un aceptor Michael tal como
crotonato de metilo con un anión de isocianuro de tosilmetilo
(TosMIC) para dar éster metílico del ácido 4-metilpirrol-3-
carboxílico El éster metílico del ácido 4-metilpirrol-3-
carboxílico resultante es acilado con cloruro de
20 tricloroacetilo en la presencia de cloruro de aluminio para
producir éster metílico del ácido 2-tricloroacetil-3-
metilpirrol-4-carboxílico El tratamiento de éster metílico
del ácido 2-tricloroacetil-3-metilpirrol-4-carboxílico con
metóxido de sodio produce ester metílico del ácido 3-
25 metilpirrol-2,4-dicarboxílico La N-aminación de éster

33
3A

metílico del ácido 3-metilpirrol-2 4-dicarboxílico usando un reactivo de aminación tal como difenil fosforil hidroxilamina produce éster metílico del ácido 1-amino-3-metilpirrol-2 4-dicarboxílico Finalmente, la reacción de éster metílico del ácido 1-amino-3-metilpirrol-2 4-dicarboxílico con formamida a temperatura elevada produce éster metílico del ácido 1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-pirrolo[2 1-f][1 2 4]triazin-6-carboxílico (Hunt J T Bhide R S Borzilleri, R M , Qian L WO 00/71129 Noviembre 30 2000) Aunque un número de 1 4-dihidro-5-sustituido-4-oxo-pirrolo[2 1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilatos se pueden preparar por este método este proceso se limita debido a sus transformaciones químicas largas el uso de reactivos de aminación peligrosos y separación cromatográfica de productos costosa La WO 02/40486 describe una síntesis mejorada de 3-metilpirrol-2 4-dicarboxilatos condensando etaldehído e isocianoacetatos en la presencia de DBU La síntesis es más corta sin embargo, la generación del producto lateral cianuro, es un asunto de seguridad La preparación de 6-etil-1 2 4-triazin-5-ona por desulfuración mediada por níquel de Raney de 6-etil-1 2 4-triazin-5-on-3-tiona se ha reportado (Taft W E Shepherd, R G J Med Chem (1967) 10 en 883)

Breve Descripción de la Invención

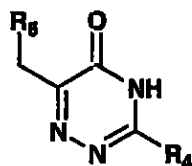
La invención actualmente reivindicada se refiera a

34
25

un proceso para la preparación de 1,4-dihidro-4-oxo-
pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilatos. El proceso
involucra un nuevo acercamiento a la formación del sistema de
anillo heterocíclico bicíclico. Todos los sustituyentes son
5 como se definieron anteriormente a menos que se indique de
otra forma.

El primer aspecto de la invención comprende la
etapa de hacer reaccionar el compuesto II de la fórmula

10

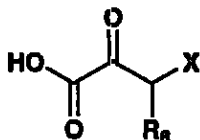


II

en donde R_4 es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo y

R_5 es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo
con el compuesto III de la fórmula

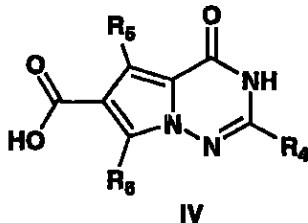
15



III

en donde X es un grupo saliente

R_6 es hidrógeno, alquilo, arilo, o heteroarilo
20 para producir el compuesto IV de la fórmula



IV

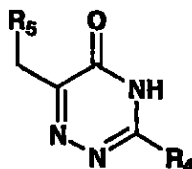
en donde

25 R_4 es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo

R_5 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo y

R_6 es hidrógeno, alquilo, arilo, o heteroarilo

En una modalidad el proceso del primer aspecto de la invención comprende la etapa siguiente hacer reaccionar
5 el compuesto II de la fórmula

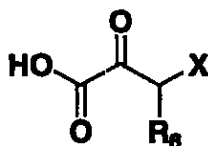


II

en donde R_4 es hidrógeno

10 R_5 es metilo

con el compuesto III de la fórmula

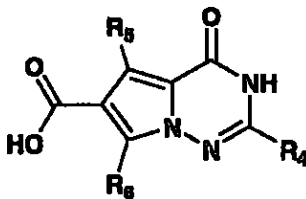


III

15 en donde R_6 es hidrógeno y

X es un grupo saliente

para producir el compuesto IV de la fórmula



IV

20

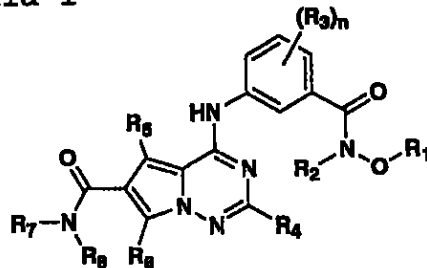
en donde R_4 es hidrógeno

R_5 es metilo y

R_6 es hidrógeno

En otro aspecto de la invención se describe un
25 proceso para producir uno o más compuestos farmacéuticamente

5



(1) independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido cicloalquilo o cicloalquilo sustituido arilo o arilo sustituido heteroarilo o heteroarilo sustituido, y heterociclo o heterociclo sustituido o

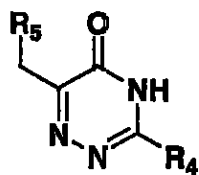
37

(11) R_7 y R_8 pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos se unen para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido o un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido, el grupo formado opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales, y

n es 0 1 ó 2

el método comprende las etapas de

10 (a) hacer reaccionar el compuesto II de la fórmula

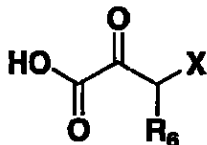


II

donde R_4 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo, y

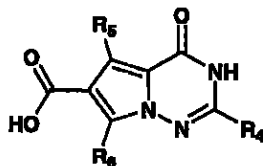
15 R_5 es hidrógeno alquilo arilo, o heteroarilo,

con el compuesto III de la fórmula



III

20 donde X es un grupo saliente y R_6 es hidrógeno alquilo arilo, o heteroarilo para producir el compuesto IV de la fórmula



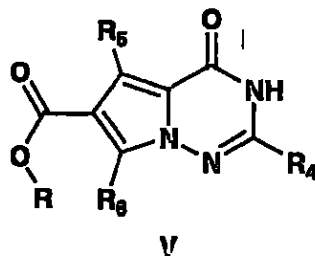
IV

25

en donde R_4 , R_5 y R_6 son como se definieron anteriormente

(b) además hacer reaccionar el compuesto IV con un alcohol en la presencia de un reactivo de acoplamiento para formar un éster V de la fórmula

5

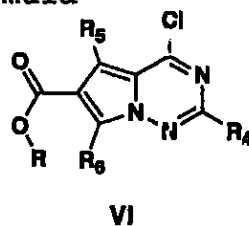


en donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y R_4 , R_5 y R_6 son como se definieron previamente

10

(c) hacer reaccionar el éster V con un reactivo de cloración en la presencia de una base para producir el compuesto VI de la fórmula

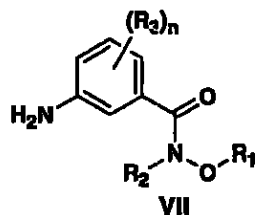
15



en donde R, R_4 , R_5 y R_6 son como se definieron previamente

(d) hacer reaccionar el compuesto VI con el compuesto VII de la fórmula

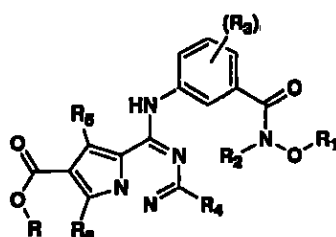
20



en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron previamente para producir el compuesto VIII de la fórmula

25

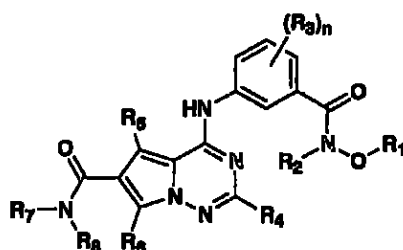
1-39

VIII

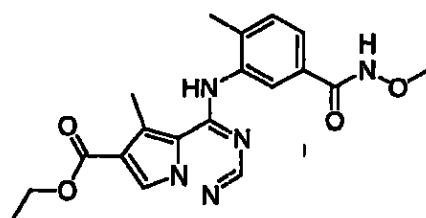
5 donde todos los sustituyentes son como se definieron previamente y

(e) hacer reaccionar el compuesto VIII con una amina NHR_7R_8 en un solvente adecuado o mezcla de solvente para producir pirrolotriazina carboxamidas y compuestos de benzamidas de la fórmula I

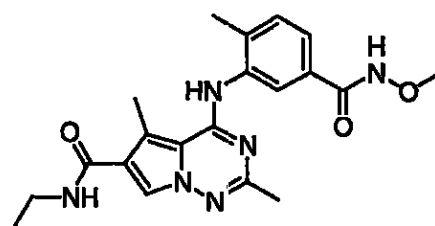


I

15 Un compuesto preferido del Compuesto VIII preparado por el proceso de la invención se muestra posteriormente



20 Un compuesto preferido del Compuesto I preparado por el proceso de la invención se muestra posteriormente



25

Descripción Detallada de la Invención

A menos que se indique de otra forma el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 12 átomos de carbono preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior es decir grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono son más preferidos. Cuando un subíndice se usa con referencia a un grupo alquilo u otro, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo puede contener. Por ejemplo el término "alquilo de C_{0,4}" incluye un enlace y un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un alquilo como se definió anteriormente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados de halógeno trifluorometilo, haloalcoxí, ceto (=O), nitro ciano SR_a OR_a, NR_aR_b, NR_aSO₂ NR_aSO₂R_b, SO₂R_a, SO₂NR_aR_b, CO₂R_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_aR_b, OC(=O)R_a, -OC(=O)NR_aR_b, NR_aC(=O)R_b, NR_aCO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heteroarilo sustituido o insustituido (incluyendo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y pirimidinilo y similares) y heterociclo sustituido o insustituido (incluyendo tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo y diazepinilo y similares), en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno.

91
✓

alquilo alquenilo arilo aralquilo cicloalquilo de C_3 ,
heterociclo y heteroarilo o se pueden tomar conjuntamente
para formar un heteroarilo o heterociclo Cuando el alquilo
se sustituye con un arilo sustituido heteroarilo
5 heterociclo y/o cicloalquilo los sustituyentes adicionales
para aquellos grupos cíclicos son como se citan
posteriormente en las definiciones para aquellos grupos Los
sustituyentes para alquilo, incluyendo los grupos R_a y R_b se
pueden sustituir además con hasta dos grupos adicionales en
10 este caso los sustituyentes adicionales se seleccionan de
alquilo alquenilo halógeno haloalquilo, haloalcoxí, ciano
nitro amino hidroxí alcoxí alquiltio fenilo bencilo
feniloxí y benciloxí

El término "alquenilo" se refiere a grupos
15 hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tienen 2 a 12
átomos de carbono y al menos un doble enlace Los grupos
alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble
enlace son más preferidos

Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo
20 sustituido estos grupos se sustituyen con uno a cuatro
sustituyentes como se definió anteriormente para grupos
alquilo

Los términos halógeno y halo se refieren a
flúor cloro bromo y yodo

25 El término "amino" se refiere al grupo NH_2

42, 1, 13

Aminoalquilo" se refiere a $-NR_cR_d$ donde cada grupo R_c y R_d es como se definió anteriormente para carbamilo sustituido de nuevo siempre que R_c y R_d no sean ambos hidrógeno

El término "alcoxi se refiere a los grupos
5 O(alquilo) y O(alquenilo), y el término "alcoxi sustituido" se refiere a OR_e en donde R_e es alquilo sustituido o alquenilo sustituido como se definió anteriormente

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburos cíclicos, monocíclicos o bicíclicos aromáticos
10 que tienen 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo tal como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo

El termino arilo sustituido se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente que tiene uno a tres sustituyentes que son "alquilo de C_{0-4} " a su vez se une a o
15 sustituye por uno a tres grupos "J" Los grupos 'J' se seleccionan de halógeno haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo) haloalcoxi ceto(=O), nitro ciano SR_a OR_a NR_aR_b , NR_aSO_2 $NR_aSO_2R_b$ SO_2R_a $SO_2NR_aR_b$ CO_2R_a $C(=O)R_a$ $C(=O)NR_aR_b$ $OC(=O)R_a$ $-OC(=O)NR_aR_b$, $NR_aC(=O)R_b$, $NR_aCO_2R_b$, fenilo,
20 bencilo heteroarilo, heterociclo, o cicloalquilo en los cuales R_a y R_b son como se definieron anteriormente para alquilo sustituido El sustituyente para el alquilo puede a su vez ser sustituido adicionalmente por uno a dos de alquilo alquenilo, halógeno haloalquilo haloalcoxi ciano
25 nitro amino hidroxí alcoxi alquiltio fenilo bencilo

feniloxi y benciloxi

El término cicloalquilo se refiere a anillos de hidrocarburo totalmente saturados y parcialmente insaturados de 3 a 9 preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono

5 El término 'cicloalquilo sustituido' incluye anillos que tienen uno a tres sustituyentes (preferiblemente 1-2 sustituyentes) que son 'alquilo de C_0 a su vez unidos o sustituidos por uno a tres grupos "L". Los grupos L se seleccionan de halógeno, haloalquilo (por ejemplo

10 trifluorometilo) haloalcoxi ceto ($=O$) nitro ciano SR_a OR_a NR_aR_b NR_aSO_2 $NR_aSO_2R_b$ SO_2R_a , $SO_2NR_aR_b$, CO_2R_a $C(=O)R_a$ $C(=O)NR_aR_b$ $OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$ $NR_aC(=O)R_b$ $NR_aCO_2R_b$ $=N-OH$ $=N-O$ -alquilo un anillo carboxílico de 4 a 7 elementos un cetal de cinco a seis elementos por ejemplo 1,3-dioxolano o

15 1,3-dioxano fenilo bencilo heteroarilo y/o heterociclo en los cuales R_a y R_b son como se definieron anteriormente para alquilo sustituido. El sustituyente para el cicloalquilo a su vez se puede sustituir adicionalmente por uno a dos de alquilo alqueno halógeno haloalquilo, haloalcoxi ciano

20 nitro fenilo, bencilo amino hidroxilo, alcoxi, alquiltio feniloxi y benciloxi. El término 'cicloalquilo sustituido' también incluye tales anillos que tienen un anillo benceno fusionado a éste o que tienen un puente carbono-carbono de 3 a 4 átomos de carbono

25 El término heterociclo heterociclo o

heterocíclico se refiere a grupos monocíclicos de 3 a 7 elementos no aromáticos grupos bicíclicos de 7 a 11 elementos y grupos tricíclicos de 10 a 15 elementos en los cuales al menos uno de los anillos tiene al menos uno
5 heteroátomo (O S o N) Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menor y además siempre que el anillo contenga
10 al menos un átomo de carbono Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden ser saturados parcialmente saturados o insaturados Opcionalmente los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar y los átomos de
15 nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente El grupo heterociclo se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible

El término heterociclo heterociclo o heterocíclico sustituidos se refiere a anillos heterociclos
20 que tienen uno a cuatro sustituyentes (preferiblemente 1-2 sustituyentes) que son alquilo de C_{0-4} a su vez se unen o sustituyente por uno a tres grupos 'L' L es como se definió anteriormente para grupos cicloalquilo El término
heterociclo sustituido" también incluye tales anillos que
25 tienen un anillo de benceno fusionado a éste o que tiene un

puede ser un puente carbono-carbono de 3 a 4 átomos de carbono. El sustituyente para el heterociclo a su vez se puede sustituir adicionalmente por uno a dos de alquilo alqueno halógeno, haloalquilo haloalcoxi ciano nitro, fenilo bencilo

5 amino hidroxí alcoxi alquiltio feniloxi y benciloxi

Los grupos monocíclicos ejemplares incluyen azetidínico pirrolidínico oxetanico imidazolinico oxazolidínico isoxazolinico tiazolidínico isotiazolidínico, tetrahidrofuranico piperidínico

10 piperazínico 2-oxopiperazínico 2-oxopiperidínico 2-oxopirrolodínico 2-oxoazepínico azepínico 4-piperidonico tetrahidropirranico morfolinico tiamorfolinico sulfóxido de tiamorfolinico tiamorfolinil sulfona 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienico y similares. Los grupos

15 heterociclo bicíclicos ejemplares incluyen quinuclidínico

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 a 7 elementos aromáticos grupos bicíclicos de 9 ó 10 elementos y grupos tricíclicos de 11 a 14 elementos los cuales tienen al menos un heteroátomo (O S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menor y cada anillo tiene al menos un

20

25 átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los

grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden ser saturados parcialmente saturados o insaturados Los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar de manera opcional y los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente Los grupos heteroarilo los cuales son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero el otro anillo o anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo

El término heteroarilo sustituido se refiere a tales sistemas de anillo heteroarilo que contienen uno a cuatro sustituyentes (preferiblemente 1-2 sustituyentes) que son alquilo de C_{0-4} a su vez unidos a o sustituidos por uno a tres grupos "J" J se define como anteriormente para grupos arilo El sustituyente para el heteroarilo a su vez puede ser sustituido además por uno a dos de alquilo alquenilo, halógeno haloalquilo haloalcoxi ciano nitro fenilo bencilo amino, hidroxilo alcoxi alquiltio feniloxi y benciloxi

Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo pirazolilo pirazolinilo imidazolilo

oxazolilo isoxazolilo, tiazolilo (es decir, ) , tiadiazolilo isotiazolilo furanilo tienilo oxadiazolilo

47

piridilo pirazinilo pirimidinilo piridazinilo triazinilo
 y similares

Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares
 incluyen indolilo benzotiazolilo benzodioxolilo
 5 benzoxazolilo benzotienilo quinolinilo
 tetrahydroisoquinolinilo isoquinolinilo, bencimidazolilo
 benzopiraniilo indoliziniilo benzofuraniilo cromonilo,
 cumarinilo, benzopiraniilo cinnoliniilo quinoxaliniilo
 indazolilo pirrolopir-dilo, furopiridinilo,
 10 dihydroisoindolilo tetrahydroquinolinilo y similares

Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares
 incluyen carbazolilo bencidolilo fenantroliniilo,
 acridiniilo fenantridinilo xantenilo y similares

En toda la especificación y reivindicaciones los
 15 grupos y sustituyentes de los mismos se pueden elegir por un
 experto en el campo para proporcionar porciones y compuestos
 estables

A menos que se indique de otra forma cuando se
 hace referencia a un heterociclo o heteroarilo
 20 específicamente nombrado se desea que la referencia incluya
 aquellos sistemas que tienen el numero máximo de enlaces
 dobles no acumulativos o menor que el número máximo de
 enlaces dobles Por consiguiente por ejemplo el término
 isoquinolina se refiere a isoquinolina o
 25 tetrahydroisoquinolina El término diazepina' se refiere a

un anillo heterociclo que tiene al menos un anillo de siete átomos con dos átomos de nitrógeno en el anillo de siete elementos incluyendo una diazepina totalmente saturada

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno azufre
5 y nitrógeno

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden formar sales las cuales también están dentro del alcance de esta invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas fisiológicamente aceptables), aunque
10 otras sales también son útiles por ejemplo en aislamiento o purificación de los compuestos de esta invención

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio potasio y litio con metales alcalinotérreos tales como calcio y
15 magnesio, con bases orgánicas tales como díciclohexilamina, tributilamina piridina y aminoácidos tales como arginina lisina y similares. Tales sales se pueden formar como es conocido por aquellos expertos en la técnica

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden formar
20 sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen aquellas formadas con cloruro de hidrógeno bromuro de hidrógeno ácido metansulfónico ácido sulfurico ácido acético ácido trifluoroacético ácido oxálico ácido maleico ácido bencensulfónico ácido
25 toluensulfónico y varios otros (por ejemplo nitratos



fosfatos boratos tartratos citratos succinatos
benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares) Tales sales
se pueden formar como es conocido por aquellos expertos en la
técnica

5 Además se pueden formar zwitteriones ("sales
internas ")

Todos los esteroisómeros de los compuestos de la
presente invención están contemplados ya sea en mezcla o en
la forma pura o sustancialmente pura La definición de
10 compuestos hecha de acuerdo con los proceso de la invención
abarcan todos los esteroisómeros posibles y sus mezclas La
misma abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos
aislados que tiene la actividad especificada Las formas
racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como,
15 por ejemplo cristalización fraccional separación o
cristalización de derivados diastereoméricos o separación por
cromatografía de columna quiral Los isómeros ópticos
individuales se pueden obtener de los racematos usando
métodos convencionales tales como por ejemplo formación de
20 sal con un ácido ópticamente activo seguido por
cristalización

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la
invención también se contemplan en la presente El término
profármaco como se emplea en la presente denota un
25 compuesto el cual en la administración a un sujeto, sufre

conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de la fórmula I incluyen por ejemplo hidratos.

5 La(s) reacción(es) pueden conducir en ser cualquier solvente orgánico apropiado, agua, o mezcla de los mismos. El solvente orgánico se puede seleccionar de por ejemplo solventes polares apróticos tales como dimetil formamida, DMA, sulfóxido de dimetilo, dimetilpropilenurea, N-
10 metilpirrolidona y triamida hexametilfosfórica, solventes de éter tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, metil t-butyl éter, dimetoximetano y etilenglicol, dimetil éter, solventes de alcohol tales como metanol, etanol e isopropanol y solventes que contienen halógeno
15 tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano. Estos solventes se pueden usar cada uno solo o se pueden usar dos o más de los solventes en una combinación adecuada.

El proceso de la invención se describe
20 posteriormente en el Esquema de reacción 1 e involucra las etapas siguientes.

La Etapa (a) involucra hacer reaccionar un 6-
alquil-1,2,4-triazin-5-ona (II) con un ácido pirúvico (III) 3-sustituido, tal como ácido 3-halopirúvico para producir un
25 ácido 1,4-dihidro-4-oxo-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-

carboxílico (IV) La 3-sustitución del ácido pirúvico es un grupo saliente que permite la reacción del ácido pirúvico 3-sustituido con la 6-alkil-1,2,4-triazin-5-ona para formar el Compuesto IV. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halógenos tales como cloro, bromo, y yodo, y grupos sulfonato ($\text{RSO}_2\text{O}-$) en donde R puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo o heteroarilo, preferiblemente en donde R se selecciona de metilo, trifluorometilo y toliilo. La 6-alkil-1,2,4-triazin-5-ona incluye 1,2,4-triazin-5-onas 3-sustituidas y 1,2,4-triazin-5-onas 3-insustituídas (R_4 es H). Las 6-alkil-1,2,4-triazin-5-onas preferidas son 1,2,4-triazin-5-onas 3-insustituídas con la 6-etil-1,2,4-triazin-5-ona más preferida. Los ácidos 3-halopirúvicos incluyen 3-sustituido y 3-insustituido con 3-insustituido preferido. El ácido 3-halopirúvico más preferido es el ácido 3-bromopirúvico. Típicamente la reacción de la etapa (a) se conduce en un solvente o mezcla de solvente adecuados. El(los) solvente(s) adecuado(s) incluye solventes tales como hidrocarburos, éteres, amidas, cetonas, alcoholes y agua, con agua más preferida.

En la Etapa (b) el ácido 1,4-dihidro-4-oxo-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (IV) obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con un alcohol en la presencia de reactivo de acoplamiento para producir un éster V. El término "reactivo de acoplamiento" como se usa en la

52

presente significa un reactivo usado para acoplar un ácido carboxílico y un alcohol para formar un enlace éster. El reactivo de acoplamiento en la reacción (b) incluye cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, y similares con HCl más preferido. El alcohol en la reacción (b) incluye alcoholes de alquilo tales como metanol y etanol con el último preferido. El(los) solvente(s) adecuado(s) en la reacción (b) incluyen solventes tales como hidrocarburos, éteres y alcoholes con un alcohol tal como etanol preferido. La reacción de la etapa (b) típicamente se conduce en un solvente o mezcla de solvente adecuados. El solvente o mezcla de solvente opcional de la etapa (b) puede ser el mismo o diferente que el solvente o mezcla de solvente opcional de la etapa (a).

La etapa (c) involucra hacer reaccionar el éster V obtenido en la etapa (b) con un reactivo de cloración en la presencia de una base para producir un Compuesto VI. El término reactivo de cloración como se usa en la presente significa un reactivo usado para remplazar el oxígeno de la porción cetona en el anillo triazina. Los reactivos de cloración adecuados incluyen cloruro de tionilo POCl_3 y similares. Se prefiere el POCl_3 . El(los) solvente(s) adecuados para la etapa (c) incluyen solventes apróticos tales como hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres o el reactivo de cloración por él mismo con POCl_3 , que es preferido.

La reacción de la etapa (c) típicamente se conduce en un solvente o mezcla de solvente adecuada la cual puede ser la misma o diferente de cualquier solvente o mezcla de solvente empleada en otras etapas de este proceso

5 En la etapa (d) el Compuesto VI obtenido en la etapa (c) se hace reaccionar con una anilina VII para producir el Compuesto VIII Las anilinas incluyen N-alcoxi-3-aminobenzamidas con N metoxi-3-amino-4-metilbenzamida preferida El(los) solvente(s) adecuado(s) para la etapa (d)

10 incluye solventes tales como hidrocarburos hidrocarburos halogenados éteres y amidas con amidas tales como DMF preferida La reacción de la etapa (d) típicamente se conduce en un solvente o mezcla de solvente adecuados el cual puede ser el mismo que o diferente de cualquier solvente

15 o mezcla de solvente empleada en otras etapas de este proceso

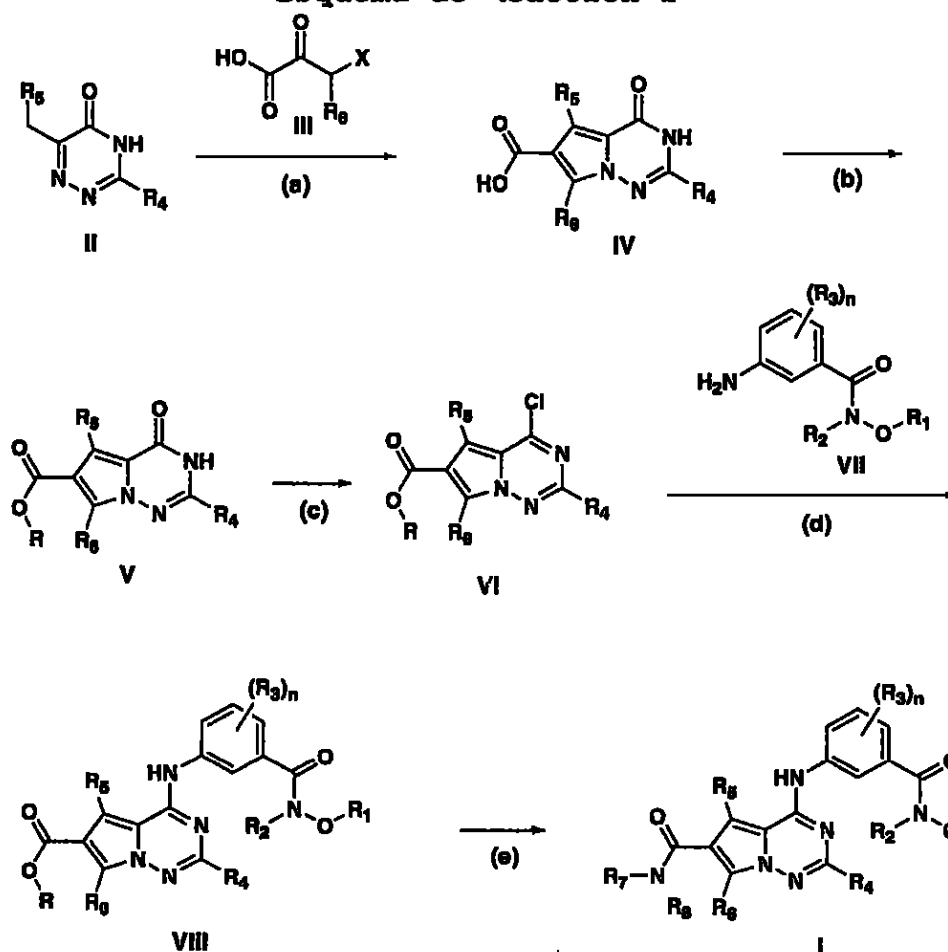
En la etapa (e) el Compuesto VIII obtenido en la etapa (d) se hace reaccionar con una amina para producir compuestos pirrolotriazina carboxamida y benzamida de la

20 fórmula I Las aminas en la reacción (e) incluyen aminas primaria y secundaria con las últimas preferidas La reacción de la etapa (e) típicamente se conduce en un solvente o mezcla de solvente adecuados la cual puede ser la misma o diferente de cualquier solvente o mezcla de solvente empleada

25 en otras etapas de este proceso

154

Esquema de Reacción 1



En los compuestos I II III IV V VI VII y VIII los sustituyentes tienen los siguientes significados y son, en cada caso seleccionados independientemente

R es alquilo, arilo o heteroarilo

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo

R_3 se une a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo y en cada caso se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo alquilo sustituido

halógeno ciano nitro amino hidroxilo alcoxi y alcoxi

55
~~50~~

sustituido

R_4 es hidrógeno alquilo, arilo, o heteroarilo

R_5 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo

R_6 es hidrógeno alquilo, arilo o heteroarilo

5

R_7 y R_8 son

(i) independientemente seleccionados de hidrógeno alquilo alquilo sustituido alqueno alqueno sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido arilo o arilo sustituido heteroarilo o heteroarilo sustituido y heterociclo o heterociclo sustituido o

10

(ii) R_7 y R_8 pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos se unen para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido o un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido el grupo formado opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales y

15

20

n es 0 1 ó 2

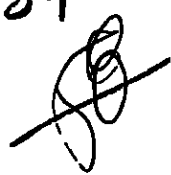
Un tratamiento posterior se puede realizar el cual puede incluir etapas de elaboración conocidas en el campo para recuperar el producto de reacción de una mezcla de reacción Un procedimiento típico puede comprender diluir la mezcla de reacción con un solvente orgánico tal como acetato

25

de etilo cloruro de metileno éter dietílico tolueno o similares o una mezcla de dos o más de estos solventes orgánicos y luego lavar la capa orgánica con agua y/o una solución de sal inorgánica acuosa tal como cloruro de litio al 10% una o más veces La capa orgánica se puede secar sobre un agente de deshidratación tal como $MgSO_4$ anhidro o Na_2SO_4 y luego se concentra bajo presión reducida El producto así obtenido se puede purificar usando técnicas conocidas por un experto en el campo tal como cristalización cromatografía de columna y/o similar, para mejorar además su pureza

Utilidad

Los compuestos de la fórmula (I), hechos de acuerdo con el proceso de la invención en la presente son útiles como inhibidores de p38 cinasa y en particular isoformas p38 α y p38 β Por consiguiente los compuestos de la fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de p38 cinasa Tales condiciones incluyen enfermedades o trastornos en los cuales los niveles de citocina se modulan como una consecuencia de señalamiento intracelular vía p38 y en particular enfermedades que se asocian con una sobreproducción de citocinas IL-1 IL-4 IL-8 y TNF- α Como se usa en la presente, los términos "tratar o tratamiento" incluyen mediciones de respuestas y/o

, 5 57


profilaxis dirigidas al estado de enfermedad y/o sus
síntomas por ejemplo medidas designadas para inhibir o
retardar el comienzo de la enfermedad o trastorno lograr una
reducción total o parcial de los síntomas o estado de
5 enfermedad y/o alivio atenuar o curar la enfermedad y/o
sus síntomas Cuando se hace referencia en la presente a
inhibición de "p-38 α β cinasa , esto significa que cualquiera
o ambos p38 α y p38 β cinasa son inhibidos

En vista de su actividad como inhibidores de p-
10 38 α / β cinasa, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en
el tratamiento de enfermedades inflamatorias enfermedades
autoinmunes enfermedades destructivas de los huesos
trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos
enfermedades infecciosas enfermedades neurodegenerativas
15 enfermedades virales y condiciones de reperusión isquémica

De manera más particular los compuestos de la
formula (I) se pueden usar para tratar enfermedades
inflamatorias incluyendo pero no se limitan a artritis (por
ejemplo artritis reumatoide artritis de enfermedad de lyme
20 osteoartritis artritis traumática artritis por rubéola
artritis psoriática artritis gotosa y otras condiciones
artríticas) glomerulonefritis pancreatitis (aguda o
crónica) diabetes, retinopatía diabética degeneración
macular conjuntivitis anemia aplástica trombocitopenia
25 gastritis tiroiditis crónica, hepatitis activa crónica,

58
 58

esclerosis múltiple enfermedad inflamatoria del intestino
 colitis ulcerativa enfermedad de Crohn caquexia (incluyendo
 caquexia secundaria a la infección cáncer o enfermedad del
 corazón) enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer
 5 enfermedad de Parkinson formación queloides sarcoidosis
 pulmonar miastenia grave reacción inflamatoria inducida por
 endotoxina síndrome de Reiter gota sinovitis aguda
 enfermedades caracterizadas por infiltración neutrófila
 masiva, espondilitis anquilosante influenza malaria
 10 cerebral silicosis enfermedad de resorción del hueso
 fiebre mialgias debido a la infección osteoporosis
 enfermedad del hueso relacionada con mieloma múltiple
 enfermedad neurodegenerativa causada por daño traumático y
 daño traumático del cerebro

15 Los compuestos también se pueden usar para tratar
 reacciones de injerto contra huésped agudas o crónicas (por
 ejemplo aloinjerto de islote pancreático) rechazo de
 trasplante agudo o crónico (por ejemplo riñón hígado
 corazón pulmón páncreas médula ósea cornea intestino
 20 delgado aloinjertos de piel homoinjertos de piel,
 heteroinjertos y/o células derivadas de tales órganos) y
 condiciones de la piel que incluyen, pero no se limitan a
 formación de tejido de cicatriz eczema dermatitis atópica
 dermatitis por contacto urticaria escleroderma,
 25 escleroclérma y psoriasis Los compuestos de la fórmula (I)

también se pueden usar para tratar alergias y condiciones respiratorias incluyendo asma, síndrome de dificultades respiratorias agudas polinosis rinitis alérgica y cualquier enfermedad inflamatoria pulmonar crónica tal como
5 enfermedad pulmonar obstructiva crónica Los compuestos además se pueden usar para tratar la resistencia a esteroides en asma y alergias y otras condiciones

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden usar para tratar trastornos angiogénicos incluyendo tumores
10 sólidos neovascularización ocular y hemangiomas infantiles

Cuando los términos "condición asociada a p38" o enfermedad o trastorno asociado a p38" se usan en la presente cada uno se pretende que incluya todas las condiciones identificadas anteriormente como si se repitieran
15 completamente así como también cualquier otra condición que es modulada por actividad de p38 cinasa por ejemplo tal como aquellas citadas en la Patente Norteamericana 6 670 357 B2 expedida el 30 de Diciembre de 2003, incorporada en la presente como referencia

20 La presente invención también proporciona métodos para preparar composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas a p38-cinasa incluyendo condiciones mediadas por TNF- α , IL-1 y/o por IL-8 en donde los métodos comprenden producir compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo
25 con el proceso de la invención en la presente y además

67-60
~~6~~

preparar a partir de éstos las composiciones farmacéuticas por ejemplo con uno o más diluyentes o vehículos para administración Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos como se describieron anteriormente Las 5 composiciones farmacéuticas se pueden formular empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales así como también aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes aglomerantes conservadores estabilizadores saborizantes 10 etc) de acuerdo con las técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de formulaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la condición a ser tratada las cuales pueden depender de la necesidad para 15 el tratamiento específico del sitio o cantidad de fármaco a ser suministrado La administración tópica generalmente es preferida para enfermedades relacionadas con la piel y tratamiento sistemático preferido para condiciones cancerígenas o precancerígenas aunque se contemplan otros 20 modos de suministro Por ejemplo los compuestos de la formula (I) se pueden suministrar oralmente tal como en la forma de tabletas cápsulas gránulos polvos, o formulaciones líquidas incluyendo jarabes tópicamente tal como en la forma de soluciones suspensiones geles o 25 ungentos sublingualmente, bucalmente parenteralmente tal

61
62

como por técnicas de infusión o inyección subcutánea intravenosa intramuscular o intrasternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles), nasalmente tal como por rocío para inhalación
5 tópicamente tal como en la forma de una crema o unguento rectalmente tal como en la forma de supositorios o liposomalmente Se pueden administrar formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos Los compuestos de
10 la fórmula (I) preparados de acuerdo con el proceso de la invención se pueden administrar en una forma adecuada para liberación prolongada o liberación inmediata La liberación prolongada o liberación inmediata se puede lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en
15 el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas

Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un portador tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno)

20 Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones las cuales pueden contener por ejemplo celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión metilcelulosa como un mejorador de viscosidad y
25 endulzantes o agentes saborizantes tales como aquellos

62
27
X67

conocidos en la técnica y tabletas de liberación inmediata las cuales pueden contener por ejemplo celulosa microcristalina fosfato de dicalcio almidon estearato de magnesio y/u otros excipientes, aglomerantes extendedores
5 desintegrantes diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden administrar oralmente por administración sublingual y/o bucal por ejemplo con tabletas moldeadas comprimidas o secadas por congelamiento Las composiciones
10 ejemplares pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol lactosa sucrosa, y/o ciclodextrinas También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG) un excipiente para ayudar a la
15 adhesión mucosal tal como hidroxipropilcelulosa (HPC) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) carboximetilcelulosa de sodio (CMCS) y/o copolímero anhídrido maleico (por ejemplo GANTREZ®) y agentes para controlar la liberación tal como
copolímero poliacrílico (por ejemplo CARBOPOL 934®)
20 Lubricantes deslizantes saborizantes agentes colorantes y estabilizadores también se pueden adicionar para facilitar la fabricación y uso

Las composiciones ejemplares para administración nasal por inhalación o en aerosol incluyen soluciones las
25 cuales pueden contener por ejemplo alcohol bencilico u

otros conservadores adecuados promotores de absorción para mejorar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como aquellos conocidos en la técnica

5 Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables las cuales pueden contener por ejemplo diluyentes o solventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1 3-butandiol agua solución de Ringer una
10 solución de cloruro de sodio isotónico, u otros agentes dispersantes o humectantes y formadores de suspensión adecuados incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos incluyendo ácido oleico

Las composiciones ejemplares para administración
15 rectal incluyen supositorios los cuales pueden contener por ejemplo excipientes no irritantes adecuados tales como manteca de cacao ésteres de glicérido sintético o polietilenglicoles los cuales son sólidos a temperaturas ordinaria pero se licua y/o se disuelve en la cavidad rectal
20 para liberar el fármaco

La cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) se puede determinar por un experto ordinario en la técnica e incluye cantidades de fármaco ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg de peso corporal
25 del compuesto activo por día el cual se puede administrar en

64
25
42

una dosis única o en la forma de dosis divididas individuales tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular se puede variar y dependerá de la variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado la estabilidad metabólica y longitud de acción de este compuesto las especies edad peso corporal salud general sexo y dieta del sujeto el modo y tiempo de administración velocidad de excreción combinación de fármaco y severidad de la condición particular. Los sujetos preferidos para tratamiento incluyen animales de manera más preferible especies de mamíferos tales como humanos y animales domésticos tales como perros, gatos caballos y similares. Por consiguiente cuando el término paciente se usa en la presente este término se propone que incluya todos los sujetos de manera más preferiblemente especies de mamíferos que son afectados por mediación de niveles de enzima p38.

Los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) se pueden probar para actividad como inhibidores de enzimas p38 α / β y TNF- α usando ensayos conocidos en la técnica y/o dentro del nivel del experto ordinario en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran modalidades de la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones. Dentro de ciertos ejemplos un

65
18

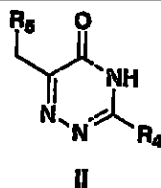
compuesto de la fórmula I se prepara y luego se emplea para preparar además uno o más compuestos adicionales de la fórmula I o sales de los mismos. Los métodos empleados para preparar un compuesto de la fórmula I o sal de los mismos como se describe en la presente se pueden emplear como sea apropiado para preparar otros compuestos de la invención.

Las siguientes abreviaciones se emplean en la presente incluyendo los métodos de preparación y ejemplos que siguen

10	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida
	EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
15	EtOH	etanol
	Et ₂ O	éter dietílico
	h	hora
	HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	MeOH	metanol
20	THF	tetrahidrofurano

Preparación de Intermediarios

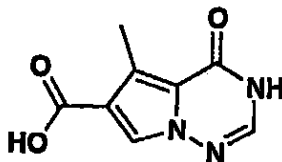
Compuesto II



66
27

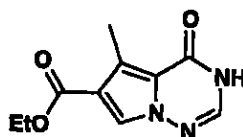
Se adicionaron 12 ml de EtOH a sal de ácido clorhídrido de formamidina (1 6 g) y la mezcla se agitó y enfrió a -10°C El monohidrato de hidrazina se adicionó lentamente y la mezcla de pasta aguada se agitó a -10°C por 5 10 minutos Una solución de ácido 2-oxo-butírico (1 52 g) en 4 ml de EtOH se adiciono lentamente por la adición de ácido acético (850 uL) La mezcla se calentó a reflujo por 3 5 h El sólido se removió por filtración y el filtrado se concentró in vacuo a sequedad para dar un sólido aceitoso (74 AP) El material crudo se purificó por cromatografía (2 1 EtOAc/MeOH) para producir 1 1 g del Compuesto II en donde R₄ es hidrógeno y R₅ es metilo como un sólido (~60% de rendimiento 98 AP)

15

Compuesto IV

La 6-etil-1 2 4-triazin-5-ona (1 25 g 10 mmol 1 eq) se combinaron en 20 ml de agua con ácido 3-bromopirúvico (2 5 g 15 mmol 1 5 eq) La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se agito por 1 5 h La pasta aguada resultante se enfrió filtró se lavó con agua fría y se secó para producir 0 87 g (45%) del compuesto IV

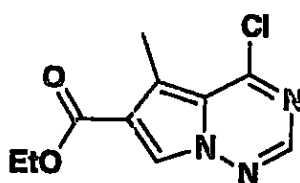
25

67
~~10~~Compuesto V

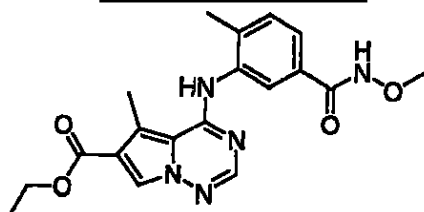
El compuesto IV (100 mg) se adicionó a 10 ml de
 5 etanol y 1 ml de HCl 4N en dioxano La mezcla de reacción se
 calentó a reflujo y se agitó por 2h El solvente se removió
 para producir 110 mg (96%) del Compuesto V

Compuesto VI

10



A una solución del Compuesto V (10 g 45.2 mmol) en
 tolueno (150 ml) se adicionó DIPEA (6.31 ml 36.2 mmol 0.8
 15 equiv) y POCl₃ (5.05 ml 54.2 mmol 1.2 equiv) y la mezcla de
 reacción se calentó a 120-125°C (temp baño de aceite) por 20
 h La mezcla de reacción se enfrió y vertió en NaHCO₃-agua-
 tolueno (450 ml-450 ml-150 ml) saturado enfriado con hielo y
 se agitó rápidamente para asegurar que se apague el POCl₃ en
 20 exceso Las capas se separaron (se filtraron a través de
 celita si se forma una suspensión) y la capa orgánica se lavó
 de nuevo con NaHCO₃ saturado La capa orgánica se secó sobre
 Na₂SO₄ se filtró y se concentró in vacuo para
 producir el Compuesto VI como un sólido amarillo canela (9.9
 25 g 95%)

Compuesto VIII

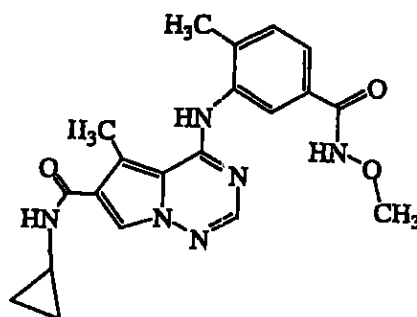
5 A una solución de N-metoxi 3-amino-4-metilbenzamida
 (41.2 g, 190 mmol) en DMF (230 ml) se adicionó DIPEA (33.1
 ml, 180.7 mmol, 0.95 equiv) y el recipiente de reacción se
 calentó a 55°C (temp. baño de aceite). El Compuesto VI sólido
 (45.6 g, 190 mmol) se adicionó en varias porciones sobre 10
10 minutos y el matraz se enjuagó con DMF (150 ml) y se adicionó
 a la reacción. La reacción se calentó por 10 horas a 55°C y
 se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió
 entonces en 1.5 L de agua y se diluyó a 2.2 L con hielo
 lentamente por 10 minutos. El pH se ajustó a 6 y los sólidos
15 se agitaron por 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con
 agua (2x200 ml) y se secaron sobre el filtro para producir
 71.9 g de ester crudo. El sólido se suspendió entonces en
 acetonitrilo (450 ml) y se calentó con agitación a 50°C por
 1 h. La mezcla se enfrió y se filtró para producir 64.2 g del
20 producto (>99% de pureza). Estos sólidos se disolvieron
 entonces en etanol caliente (2.8 L) y se adicionó carbón
 activo (6.4 g) seguido por calentamiento a reflujo por 15
 min. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla
 de celita y el matraz de reacción se enjuagó con etanol
25 caliente (1 L). El filtrado caliente se concentró entonces a

69
~~20~~

-1 L de etanol por destilación en el cual el producto empezó a cristalizarse de la solución a un volumen de 2.5 L. La solución se enfrió y se colocó en un cuarto frío con agitación por 40 h. Los sólidos se filtraron y enjuagaron con 1/1 EtOH/Et₂O (500 ml) para producir 58.5 g del Compuesto VIII como un sólido blanco (80%).

Ejemplo 1

10



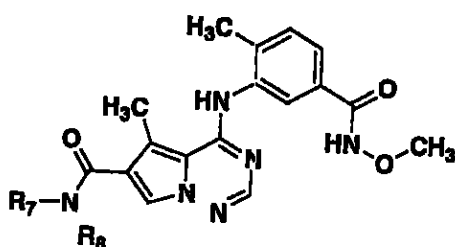
A una solución del Compuesto VIII (22.5 g, 58.7 mmol) en THF (205 ml) se adicionó NaOH 1N (205 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 16 h. El THF se removió in vacuo y la mezcla se acidificó a pH 4-5 con HCl acuoso 1N para precipitar el producto. La mezcla heterogénea se agitó por 1 h, se filtró y se lavó con agua (150 ml) y éter (150 ml). Los sólidos colectados se secaron parcialmente sobre el filtro para producir el intermediario de ácido crudo como un sólido blanco húmedo el cual se utilizó sin purificación adicional.

A una solución del ácido húmedo en 300 ml de DMF se adicionó HOBt (11.9 g, 88.0 mmol), EDCI (16.9 g, 88.0 mmol) y 1.3 equivalentes (117 mmol) de ciclopropil-amina como la base.

70
X

libre o como la sal de clorhidrato La mezcla se agitó por 30 min para solubilizar los sólidos, se colocó en un baño de agua enfriada y DIPEA (20.4 ml 117 mmol) se adicionó lentamente vía jeringa La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h luego se vertieron en agua fría agitada rápidamente (1.2 L) para precipitar el producto Despues de la agitación por 3 h los sólidos se colectaron por filtración por succión, se lavaron con agua (150 ml) y éter (2x100 ml) y se dejaron secar con aire por filtración por succión para producir el Ejemplo 1 (92-98%) como un solido blanco

EJEMPLOS 2-59



Ib

Los compuestos que tienen la fórmula (Ib) en donde R_7 y R_8 tienen los valores listados en la tabla 1 (ya sea seleccionados independientemente o tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos) se prepararon siguiendo los mismos métodos descritos anteriormente en el Esquema de reacción I y Ejemplo I usando diferentes aminas (NHR_7R_8) en la última etapa. Adicionalmente cada compuesto se puede recrystalizar usando una mezcla de EtOH/agua 7 a 1 para proporcionar el producto analíticamente puro como un solido cristalino blanco

1-71
22

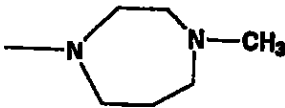
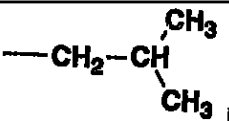
5

10

15

20

25

Es No	R ₇	R ₈	Nombre de Compuesto	Datos EM/CLAR
2	CH ₃	—CH ₂ —C(CH ₃) ₃	N-(2,2-Dimetilpropil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-N,5-dimetilpirrolo[2 1-f][1 2 4]triazin-6-carboxamida	439 3 3 43 min
3			3-[[6-[(hexahidro-4-metil-1H-1 4-diazepin-1-il)carbonil]-5-metilpirrolo[2,1-f][1 2 4]triazin-4-il]amino]-N-metoxi-4-metilbenzamida	452 1 1 63 min
4	H	—CH—(CH ₃) ₂	4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	397 3 2 79 min
5	H		4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(2-metilpropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	411 4 3 14 min
6	H	—CH ₂ —C(CH ₃) ₃	N-(2 2-Dimetilpropil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2 1-f][1,2 4]triazin-6-carboxamida	425 3 3 35 min
7	H	—(CH ₂) ₂ CH ₃	4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2 1-f][1,2 4]triazin-6-carboxamida	397 2 2 88 min

72
101
87

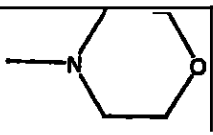
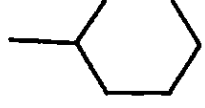
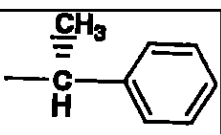
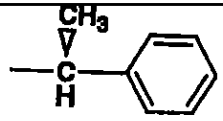
5

10

15

20

25

Ej. No	R ₇	R ₈	Nombre de Compuesto	Datos EM/CLAR
8	H	$\text{---C(CH}_3)_3$	N-(1,1-Dimetiletíl)-4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	411 2 3 11 min
9	H	$\text{---(CH}_2)_2\text{---OCH}_3$	4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-N-(2-metoxietíl)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	413 2 1 99 min
10			N-metoxi-4-metil-3-[[5-metil-6-(4-morfolinilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino]benzamida	425 2 1 82 min
11	H		N-ciclohexil-4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	437 4 2 88 min
12	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[(1R)-1-feniletíl]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	459 3 2 85 min
13	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[(1S)-1-feniletíl]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	459 3 2 85 min

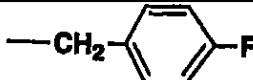
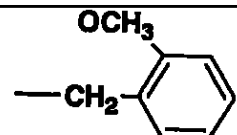
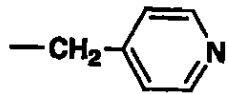
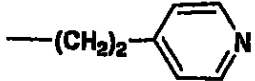
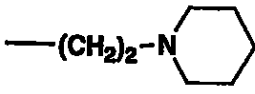
73
11/1/21

5

10

15

20

Ej No	R ₇	R ₈	Nombre de Compuesto	Datos EM/CLAR
14	H		N-[(4-fluorofenil)metil]-4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	463 4 2 83 min
15	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-N-(2-metoxifenil)metil]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	475 4 2 83 min
16	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-(4-piridinilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	446 2 1 45 min
17	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[2-(4-piridinil)etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	460 3 1 81 min
18	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	466 4 1 56 min

75
26

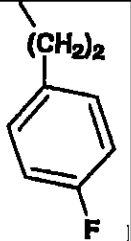
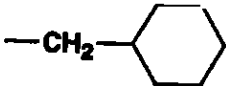
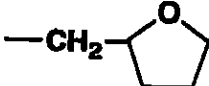
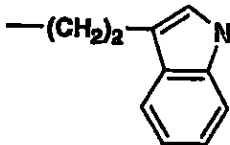
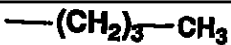
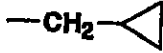
5

10

15

20

25

Ej No	R ₇	R ₈	Nombre de Compuesto	Datos EM/CLAR
25	H		N-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-[[5-[(metoxi-amino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	477 3 3 53 min
26	H		N-(ciclohexilmetil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	451 3 3 70 min
27	H		4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	439 3 2 76 min
28	H		N-(2-1H-indol-3-iletil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	498 3 3 39 min
29	H		N-butil-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	411 2 3 16 min
30	H		N-ciclopropilmetil-4-[[5-[(metoxi-amino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	409 1 2 90 min

76

5

10

15

20

25

Ej No	R ₇	R ₈	Nombre de Compuesto	Datos EM/CLAR
31	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(2-metilbutil)pirrolo[2 1-f][1 2 4]triazin-6-carboxamida	425 3 3 43 min
32	H		N-(2-furanilmetil)-4-[[5-[(metoxiamino)-carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metilpirrolo[2 1-f][1,2 4]triazin-6-carboxamida	435 1 2 95 min
33	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(2-tienilmetil)pirrolo-[2,1-f][1 2 4]triazin-6-carboxamida	451 2 3 16 min
34	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-(2-fenoxietil)pirrolo[2 1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	475 3 3 43 min
35	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(2-metilciclohexil)pirrolo[2 1-f][1 2 4]triazin-6-carboxamida	451 2 3 56 min
36	CH ₃		N-etil-4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-N 5-cimetilpirrolo[2 1-f][1 2 4]triazin-6-carboxamida	397 2 2 59 min

77
~~80~~

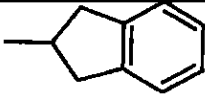
5

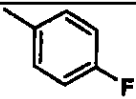
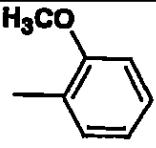
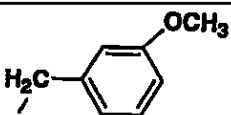
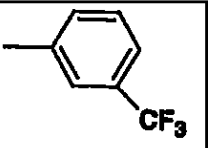
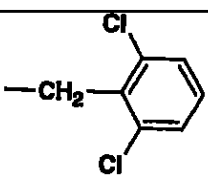
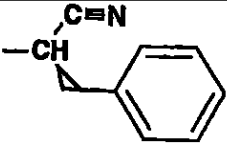
10

15

20

25

Ej No	R ₇	R ₈	Nombre de Compuesto	Datos EM/CLAR
37	H	$\text{—CH}_2\text{CF}_3$	4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	437 1 3 01 min
38	H	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—F}$	N-(2-fluoroetil)-4-[[5-[(metoxiamino)-carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	401 2 2 44 min
39	H		N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	471 2 3 56 min
40	H	$\text{—CH}_2\text{CH}_3$	N-etil-4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	383 3 2 58 min
41	H	$\text{H}_2\text{C—CF}_2\text{—CF}_3$	4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	487 2 3 40 min
42	H	$\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{—N(CH}_3\text{)}_2$	4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5,7-dimetil-N-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	426 5 1 38 min

Ej No	R ₇	R ₈	Nombre de Compuesto	Datos EM/CIAR
43	H		N-(4-fluorofenil)-4-[[5-[(metoxi-amino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	449 2 2 92 min
44	H		4-[[5-[(metoxiamino)-carbonil]-2-metilfenil]amino]-N-(2-metoxifenil)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	461 2 2 97 min
45	H		4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-N-[(3-metoxifenil)metil]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	475 4 2 75 min
46	H		4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	499 1 3 39 min
47	H		N-[(2,6-diclorofenil)metil]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	513 1 3 10 min
48	H		N-[(1S)-1-ciano-2-feniletil]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	484 3 2 88 min

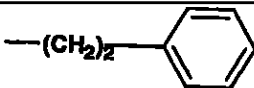
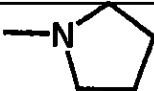
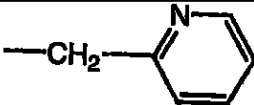
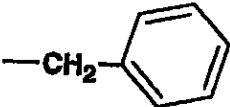
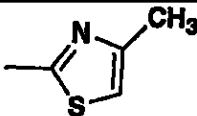
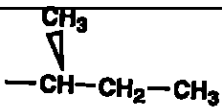
79
~~80~~

5

10

15

20

Ej No	R ₇	R ₈	Nombre de Compuesto	Datos EM/CLAR
49	H		4-[[5-[(metoxi-amino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-(2-feniletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	459 3 2 91 min
50			N-metoxi-4-metil-3-[[5-metil-6-(1-pirrolidinil)carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]amino]benzamida	409 2 2 16 min
51	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(2-piridinilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	446 2 1 51 min
52	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(fenilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	445 2 2 69 min
53	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]-amino]-5-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	452 3 3 50 min
54	H		4-[[5-[(metoxiamino) carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[(1R)-1-metilpropil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida	411 2 3 20 min

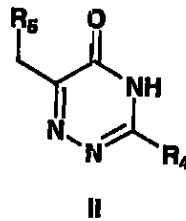
25

20

Se hace constar que con relacion a esta fecha el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la practica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención

81
REIVINDICACIONES

1 Proceso para la preparación de un ácido
carboxílico de pirrolotriazina caracterizado porque comprende
5 la etapa de hacer reaccionar el compuesto II de la fórmula



10 en donde

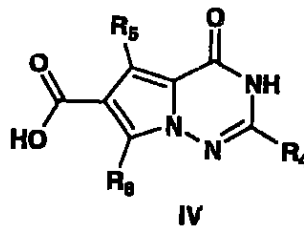
R_4 es hidrógeno alquilo arilo, o heteroarilo y
 R_5 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo
con el compuesto III de la fórmula



en donde

X es un grupo saliente

R_6 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo
20 para producir el compuesto IV de la fórmula



25 en donde

R_4 , R_5 y R_6 son como se definieron anteriormente

2 Proceso de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado porque

R_4 es hidrógeno y

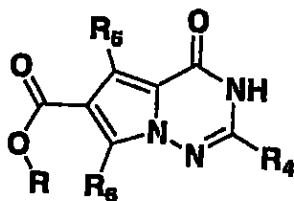
5 R_5 es metilo

3 Proceso de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado porque el compuesto III es un ácido 3-
halopirúvico

4 Proceso de conformidad con la reivindicación 3
10 caracterizado porque X se selecciona de Cl, Br y $R_9SO_2O^-$ en
donde R_9 se selecciona de alquilo alquilo sustituido arilo y
heteroarilo

5 Proceso de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado porque además comprende las etapas de

15 (a) hacer reaccionar el compuesto IV con un alcohol
en la presencia de un reactivo de acoplamiento para formar un
éster V de la fórmula



20

en donde

V

R es alquilo arilo o heteroarilo

R_4 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo

25

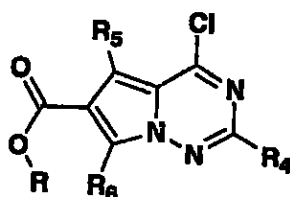
R_5 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo y

83


R_6 es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo,

(b) hacer reaccionar el éster V con un reactivo de cloración en la presencia de una base para producir el compuesto VI de la fórmula

5



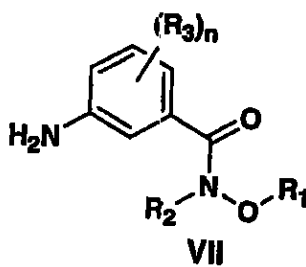
VI

en donde R R_4 - R_6 son como se definieron en la etapa

10 (a)

(c) hacer reaccionar el Compuesto VI con un Compuesto VII de anilina de la fórmula

15



VII

en donde

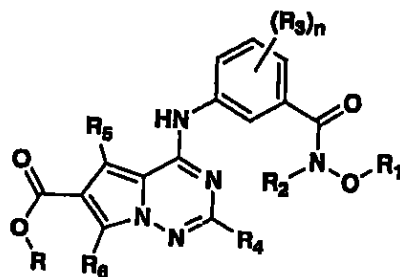
R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo y

20

R_3 se une a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo y en cada caso se selecciona independientemente de hidrogeno alquilo alquilo sustituido halógeno ciano nitro amino hidroxí, alcoxi y alcoxi sustituido

25

para producir el compuesto VIII de la fórmula



VIII

en donde

R es alquilo arilo o heteroarilo

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo

R₃ se une a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo y en cada caso se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo alquilo sustituido halógeno ciano nitro amino hidroxil alcoxil y alcoxil sustituido,

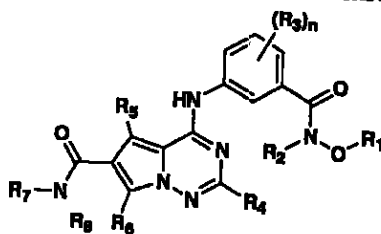
R₄ es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo

R₅ es hidrógeno alquilo arilo o heteroarilo

R₆ es hidrógeno alquilo, arilo o heteroarilo y

n es 0 1 2 3

(d) hacer reaccionar el compuesto VIII con una amina NHR₇R₈ para producir compuestos de pirrolotriazina carboxamidas y benzamidas de la fórmula



I

85
10/10

en donde R_1 R_2 R_3 R_4 , R_5 R_6 y n son como se definieron anteriormente y

R_7 y R_8 son

5 (i) independientemente seleccionados de hidrógeno alquilo o alquilo sustituido alquenilo o alquenilo sustituido cicloalquilo o cicloalquilo sustituido arilo o arilo sustituido heteroarilo o heteroarilo sustituido y heterociclo o heterociclo sustituido o

10 (ii) R_7 y R_8 pueden ser tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos se unen para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido o un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido el grupo formado opcionalmente contiene
15 1 ó 2 heteroátomos adicionales

6 Proceso de conformidad con la reivindicación 5 caracterizado porque el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) es cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico

20 7 Proceso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el reactivo de acoplamiento es cloruro de hidrógeno

8 Proceso de conformidad con la reivindicación 6 caracterizado porque el alcohol en la etapa (a) es un alcohol de C_1-C_6

25 9 Proceso de conformidad con la reivindicación 8

86

caracterizado porque el alcohol es etanol o metanol

10 Proceso de conformidad con la reivindicación 6
caracterizado porque la etapa (a) se conduce en un solvente
en donde el solvente es un hidrocarburo un éter o un
5 alcohol

11 Proceso de conformidad con la reivindicación
10 caracterizado porque el solvente es un alcohol

12 Proceso de conformidad con la reivindicación
11 caracterizado porque el alcohol es etanol

10 13 Proceso de conformidad con la reivindicación 6
caracterizado porque el reactivo de cloración en la etapa (b)
es cloruro de tionilo POCl_3 o PCl_5

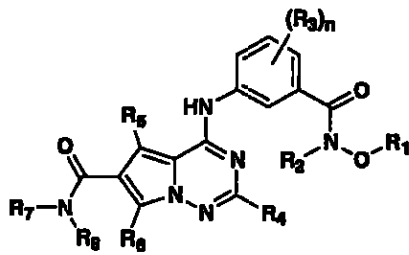
14 Proceso de conformidad con la reivindicación
13 caracterizado porque el agente de cloración es POCl_3

15 15 Proceso de conformidad con la reivindicación 6
caracterizado porque el Compuesto VII de anilina en la etapa
(c) es N-alcoxi-3-amino-alquilbenzamida

16 Proceso de conformidad con la reivindicación 6
caracterizado porque el Compuesto VII de anilina en la etapa
20 (c) es N-metoxi-3-amino-4-metilbenzamida

17 Proceso de conformidad con la reivindicación 6
caracterizado porque la etapa (d) se conduce en un solvente o
mezcla de solvente en donde el solvente es un hidrocarburo,
un hidrocarburo halogenado un éter una amida, o mezcla de
25 los mismos

18 Compuesto de la fórmula

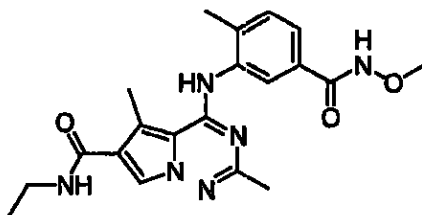


5

o una sal solvato, o profármaco del mismo farmacéuticamente
aceptables, caracterizado porque se prepara por el proceso de
conformidad con la reivindicación 5

19 Compuesto de conformidad con la reivindicación

10 18 caracterizado porque el compuesto tiene la fórmula



20 Compuesto de conformidad con la reivindicación

15 19 caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable
es una sal de ácido metansulfónico

20

25

2 1
~~88~~
88

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de ciertos compuestos de pirrolotriazina. Los compuestos exhiben utilidad como

5 inhibidores de cinasa

89 00

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RQ/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 150)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	QA0278 PCT
I	Title of invention	PROCESS FOR PREPARING PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS
II	Applicant	
II 1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II 7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-3850
II 9	Facsimile No	609-252-4526
III-1	Applicant and/or inventor	
III 1 1	This person is	applicant and inventor
III 1-2	Applicant for	US only
III 1-4	Name (LAST First)	CHEN Bang-Chi
III 1-5	Address	28 Marion Drive Plainsboro, NJ 08536 United States of America
III 1-6	State of nationality	US
III 1 7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2 1	This person is:	applicant and inventor
III 2 2	Applicant for	US only
III 2-4	Name (LAST First)	ZHAO, Rulin
III 2 5	Address:	42 Manley Road Pennington, New Jersey 08534 United States of America
III 2-6	State of nationality	CA
III 2 7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST First)	SUNDEEN, Joseph, Edward
III-3-5	Address:	1108 Pratt Drive Yardley, Pennsylvania 19067 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4 1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST First)	LEFTHERIS, Katerina
III-4 5	Address:	92 Richmond Drive Skillman, New Jersey 08558 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5 1	This person is:	applicant and inventor
III 5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST First)	HYNES, John
III-5 5	Address:	95 Dispatch Drive Washington Crossing, Pennsylvania 18977 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5 7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

91/42

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST First)	WROBLESKI, Stephen, T
III-6-5	Address:	1507 South Branch Drive Whitehouse Station New Jersey 08889 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
IV 1	Agent or common representative or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV 1 1	Name (LAST First)	GREENBLATT, Gary
IV 1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV 1-3	Telephone No	609-252-3850
IV 1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV 1-6	Agent's registration No.	47,609
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2 1	Name(s)	additional agent(s) with same address as first named agent WINSLOW Anastasia(40,875) O BRIEN Maureen(42,043); GOLIAN,Paul, D (42,591); BABAJKO,Suzanne(32 880); BAXAM,Deanna(45,266); BELFIELD Jing(45 914); BOGIE, Terence(44 544); BUCHHOLZ, Briana(39,123); D'AMICO Stephen(46 652); DAVIS Stephen(26 693); DUNCAN Laurelee(44,096); DUNCAN, Sammy(46,675); GIBBONS, Maureen(44,121); KILCOYNE John(33,100); KLEIN Christopher(34,363); KORSEN, Elliott(32,705); LAMERDIN, John(44 858); LANGE, Keith(44,201); PEIST, Kenneth(45,006); PROVOOST, Jonathan(44,292),

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		RODNEY Burton(22,076) SHER,Audrey(39,024); VANATTEN Mary, K (39 408); ALGIERI,Aldo(31,697) DUBOFF Samuel(25,969); EPPERSON,James(52,867); MAKUJINA,Shah(41,174); RYAN,Richard(30,491); VOLLES,Warren, K (33,810)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a) the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	05 February 2003 (05 02 2003)	
VI-1-2	Number	60/445,224	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

4

93 ; 

VIII-2 1	Declaration Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis 1(a)(ii)) in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate Name (LAST First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following
VIII-2 1(iv)		an assignment from CHEN Bang-Chi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY dated 14 March 2003 (14 03 2003)
VIII-2 1(iv)		an assignment from ZHAO Rulin to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 March 2003 (14 03 2003)
VIII-2 1(iv)		an assignment from SUNDEEN Joseph, Edward to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 March 2003 (14 03 2003)
VIII-2 1(iv)		an assignment from LEFTHERIS Katerina to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 March 2003 (21 03 2003)
VIII-2 1(iv)		an assignment from HYNES John to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 March 2003 (21 03 2003)
VIII-2 1(iv)		an assignment from WROBLESKI Stephen, T to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 March 2003 (14 03 2003)
VIII-2 1(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the International filing date, to claim the priority of the earlier application specified below where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(III) and 51bis 1(a)(III)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No 60/445,224 by virtue of the following
VIII-3-1(IV)		an assignment from CHEN Bang-Chi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 March 2003 (14 03 2003)
VIII-3-1(V)		an assignment from ZHAO Rulin to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 March 2003 (14 03 2003)
VIII-3-1(VI)		an assignment from SUNDEEN Joseph, Edward to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 March 2003 (14 03 2003)
VIII-3-1(VII)		an assignment from LEFTHERIS Katerina to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 March 2003 (21 03 2003)
VIII-3-1(VIII)		an assignment from HYNES John to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 March 2003 (21 03 2003)
VIII-3-1(IX)		an assignment from WROBLESKI Stephen, T to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 March 2003 (14 03 2003)

95
21

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1(ix)	This declaration is made for the purposes of	AP: (BW GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); OA (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG 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 NA 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 UZ VC VN YU ZA ZM ZW
--------------	--	---

96 ~~27~~

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX 1	Request (including declaration sheets)	8	-
IX-2	Description	38	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX 5	Drawings	0	-
IX 7	TOTAL	52	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX 17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX 18	other	Power of Attorney With Certification	
IX 19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X 1	Signature of applicant, agent or common representative		
X 1 1	Name	GREENBLATT, Gary	
X 1-2	Name of signatory		
X 1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings.	
10-2 1	Received	
10-2 2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11 1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

97 

PCT PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

0 0-1	Para uso de la oficina receptora solamente	
	Solicitud internacional No	
0 2	Fecha internacional de registro	
0 3	Nombre de la oficina receptora y solicitud internacional ante el PCT	

0-4 0-4-1	Petición ante el PCT forma PCT/RO/101 Preparada usando	PCT-SAFE (modo EASY) Versión 3 50 (Build 0002 150)
0 5	Petición El abajo firmante requiere que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo al Tratado Internacional en Matena de Patentes	
0-6	Oficina receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0 7	Clave de referencia del agente o solicitante	QA0278 PCT
I	Título de la invención	PROCESO PARA PREPARAR PIRROLOTRIAZINA COMO INHIBIDORES DE CINASA
II II 1 II 2 II-4 II 5	Solicitante Esta persona es Solicitante para Nombre Dirección	solicitante solamente todos los Estados designados excepto US BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Route 206 and Province Line Road Princeton New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
II-6 II 7 II 8 II 9	Estado de nacionalidad Estado de residencia Teléfono No Facsimil No	US US 609-252 3850 609-252-4526
III 1 III 1 1 III 1 2 III 1-4 III 1 5 II 1-6 II 1 7	Solicitante y/o inventor Esta persona es Solicitante para Nombre (ULTIMO Primero) Dirección Estado de nacionalidad Estado de residencia	solicitante e inventor US solamente CHEN Bang Chi 28 Marion Drive Plainsboro NJ 08536 Estados Unidos de América US US

98
H

QA0278 PCT

PCT PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

III 2	Solicitante y/o inventor	
III 2 1	Esta persona es	solicitante e inventor
III 2 2	Solicitante para	US solamente
III 2 4	Nombre (ULTIMO Primero)	ZHAO Rulin
III 2 5	Dirección	42 Manley Road Pennington New Jersey 08534 Estados Unidos de América
III 2 6	Estado de nacionalidad	CA
III 2 7	Estado de residencia	US
III 3	Solicitante y/o inventor	
III 3 1	Esta persona es	solicitante e inventor
III 3 2	Solicitante para	US solamente
III 3 4	Nombre (ULTIMO Primero)	SUNDEEN Joseph Edward
III 3 5	Dirección	1108 Pratt Drive Yardley Pennsylvania 19067 Estados Unidos de América
III 3 6	Estado de nacionalidad	US
III 3 7	Estado de residencia	US
III 4	Solicitante y/o inventor	
III 4 1	Esta persona es	solicitante e inventor
III 4 2	Solicitante para	US solamente
III 4 4	Nombre (ULTIMO Primero)	LEFTHERIS Katerina
III 4 5	Dirección	92 Richmond Drive Skillman New Jersey 08558 Estados Unidos de América
III 4 6	Estado de nacionalidad	US
III 4 7	Estado de residencia	US
III 5	Solicitante y/o inventor	
III 5 1	Esta persona es	solicitante e inventor
III 5 2	Solicitante para	US solamente
III 5 4	Nombre (ULTIMO Primero)	HYNES John
III 5 5	Dirección	95 Dispatch Drive Washington Crossing Pennsylvania 18977 Estados Unidos de América
III 5 6	Estado de nacionalidad	US
III 5 7	Estado de residencia	US

99
100

PCT PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

III-8	Solicitante y/o inventor	solicitante e inventor US solamente WROBLESKI Stephen T 1507 South Branch Drive Whitehouse Station New Jersey 08889 Estados Unidos de América US US
III-8-1	Esta persona es	
III-8-2	Solicitante para	
III-8-4	Nombre (ULTIMO Pnmero)	
III-8-5	Dirección	
III-8-6	Estado de nacionalidad	
III-8-7	Estado de residencia	
IV 1	Agente o representante común o dirección para correspondencia La persona identificada posteriormente es/ha sido señalada para actuar en beneficio del solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como	agente GREENBLATT Gary Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América 609-252 3850 609-252-4526
IV 1 1	Nombre (ULTIMO Pnmero)	
IV 1 2	Dirección	
IV 1-3	Teléfono No	
IV 1-4	Facsimil No	
IV 1 6	Registro del Agente No	47 609
IV 2	Agente(s) adicional(es)	agente(s) adicional(es) con la misma dirección como el primer agente nombrado WINSLOW Anastasia (40 875) O BRIEN Maureen (42 043) GOLIAN Paul D (42 591) BABAJKO Suzanne (32 880) BAXAM Deanna (45 266) BELFIELD Jing (45 914) BOGIE Terence (44 544) BUCHHOLE Briana (39 123) D AMICO Stephen (46 652) DAVIS Stephen (26 693) DUNCAN Laurelee (44 096) DUNCAN Sammy (46 675) GIBBONS Maureen (44 121) KILCOYNE John (33 100) KLEIN Christopher (34 363) KORSEN Elliott (32 705) LAMERDIN John (44 858) LANGE Keith (44 201) PEIST Kenneth (45 006) PROVOOST Jonathan (44 292)
IV 2 1	Nombre(s)	

100
10f

PCT PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

		RODNEY Burton (22 076) SHER Audrey (39 024) VANATTEN Mary K (39 408) ALGIERI Aldo (31 697) DUBOFF Samuel (25 969) EPPERSON James (52 867) MAKUJINA Shah (41 174) RYAN Richard (30 491) VOLLES Warren K (33 810)	
V	Designaciones		
V 1	La presentación de esta solicitud constituida bajo la Regla 4 9(a) la designación de todos los Estados Contratante unidos por el PCT en la fecha de presentacion internacional para la concesión de cada clase de protección disponible y donde sea aplicable para la concesión de tanto patentes nacionales como regionales		
VI 1	Reivindicación prioritaria de la primera solicitud nacional		
VI 1 1	Fecha de presentación	05 Febrero 2003 (05 02 2003)	
VI 1 2	Número	60/445 224	
VI 1-3	País	US	
VI 2	Solicitud del documento de prioridad Se solicita a la Oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud(es) más anticipada(s) identificadas anteriormente como ítem(s)	VI-1	
VII 1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VII 1	Declaración relativa a la identidad del inventor	-	
VII 2	Declaración relativa al derecho del solicitante a la fecha de presentación internacional de solicitar y de obtener una patente	1	
VII 3	Declaración relativa al derecho del solicitante a la fecha de presentación internacional de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	1	
VII-4	Declaracion relativa a la cualidad de inventor (solamente con fines de la designación de los Estados Unidos de América		
VII-5	Declaracion relativa a las divulgaciones no oponibles o a las excepciones por falta de novedad		

101/102
11

PCT PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

VIII 2 1	Declaración Autorización para solicitar y otorgar una patente Declaración en cuanto a la autorización del solicitante en cuanto a la fecha de presentación internacional para solicitar y otorgar una patente (Reglas 4 17(ii) y 51bis 1(a)(ii)) en un caso en donde la declaración bajo la Regla 4 17(iv) no sea apropiada Nombre	en relación a esta solicitud internacional BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY se autoriza para solicitar y otorgar una patente en virtud de lo siguiente
VIII 2 1 (iv)		una cesión de CHEN Bang-Chi para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 14 Marzo 2003 (14 03 2003)
VIII 2 1 (iv)		una cesión de ZHAO Rulin para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 14 Marzo 2003 (14 03 2003)
VIII 2 1 (iv)		una cesión de SUNDEEN Joseph Edward para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 14 Marzo 2003 (14 03 2003)
VIII 2 1 (iv)		una cesión de LEFOTHERIS Katerina para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 21 Marzo 2003 (21 03 2003)
VIII 2 1 (iv)		una cesión de HYNES John para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 21 Marzo 2003 (21 03 2003)
VIII 2 1 (iv)		una cesión de WROBLESKI Stephen T para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 14 Marzo 2003 (14 03 2003)
VIII 2 1 (ix)	Se realiza esta declaración para los propositos de	Todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

102 ~~107~~

PCT PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

VIII 3-1	Declaración Autorización para reivindicar la prioridad Declaracion en cuanto a la autorización del solicitante en cuanto a la fecha de presentación internacional para reivindicar la prioridad de la solicitud más temprana especificada postenormente donde el solicitante no es el solicitante quien presenta la solicitud más temprana o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud más temprana (Reglas 4 17(III) y 51bis 1(a)(III)) Nombre	en relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY se autoriza para reivindicar la prioridad de la solicitud más anticipada No 60/445 224 en virtud de lo siguiente
VIII 3-1 (iv)		una cesión de CHEN Bang-Chi para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 14 Marzo 2003 (14 03 2003)
VIII 3-1 (iv)		una cesión de ZHAO Rulin para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 14 Marzo 2003 (14 03 2003)
VIII 3-1 (iv)		una cesión de SUNDEEN Joseph Edward para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 14 Marzo 2003 (14 03 2003)
VIII 3-1 (iv)		una cesión de LEFOTHERIS Katerina para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 21 Marzo 2003 (21 03 2003)
VIII 3-1 (iv)		una cesión de HYNES John para BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY fechada 21 Marzo 2003 (21 03 2003)
VIII 3 1 (iv)		una cesion de WROBLESKI Stephen T para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY fechada 14 Marzo 2003 (14 03 2003)

103 ~~104~~

PCT PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

VIII-3-1 (ix)	Esta declaración se hace para los propósitos de	AP (BW GH CM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW) EA (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) EP (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR) OA (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG) AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG 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 NA 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
------------------	--	--

1-7-09
105

PCT PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivos electronicos relacionados
IX 1	Petition (incluyendo las hojas para declaración)	8	-
IX 2	Descripción	38	-
IX-3	Reivindicaciones	5	-
IX-4	Resumen	1	√
IX-5	Dibujos	0	-
IX 7	TOTAL	52	-
	Artículos anexos	Papel o documento(s) unidos	Campos electrónicos unidos
IX-8	Hoja de calculo de honorarios	√	-
IX 17	Disquete PCT EASY	-	√
IX 18	Otro	Poder del Apoderado Con Certificación	-
IX 19	No de Figura de los dibujos que debería acompañar al resumen		
IX 20	Idioma de registro de la solicitud internacional	Inglés	
X 1	Firma del solicitante agente o representante comun	(rúbrica) GREENBLATT Gary	
X 1 1	Nombre (Apellido Nombre)		
X 1 2	Nombre del firmante		
X 1 3	Capacidad		

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA UNICAMENTE

10 1	Fecha de la recepcion del contenido de la solicitud internacional	
10-2	Dibujos	
10-2 1	Recibidos	
10-2 2	No recibidos	
10-3	Fecha corregida de la recepción actual debido a recepcion ultima pero a tiempo de papeles o dibujos que completan el contenido de la solicitud internacional	
10-4	Fecha de la recepcion a tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10 5	Autondad de Búsqueda Internacional	ISA/US
10 6	Transmision de la copia de búsqueda retrasada hasta que los honorarios estén pagados	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL SOLAMENTE

11 1	Fecha de la recepción de la copia del documento por la Oficina Internacional	
------	--	--

PCT POWER OF ATTORNEY

Paper Copy (NOT for submission)

0-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 90.4)	
0-1 1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 150)

PCT POWER OF ATTORNEY

Paper Copy (NOT for submission)

1	The undersigned applicant(s)	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
1 1 1	hereby appoints (appoint) the following person	WINSLOW, Anastasia Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 2	hereby appoints (appoint) the following person	O'BRIEN, Maureen Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 3	hereby appoints (appoint) the following person	GOLIAN, Paul, D Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 4	hereby appoints (appoint) the following person	BABAJKO, Suzanne Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 5	hereby appoints (appoint) the following person	BAXAM, Deanna Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 6	hereby appoints (appoint) the following person	BELFIELD, Jing Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 7	hereby appoints (appoint) the following person	BOGIE, Terence Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 8	hereby appoints (appoint) the following person	BUCHHOLZ, Briana Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 9	hereby appoints (appoint) the following person	D'AMICO, Stephen Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 10	hereby appoints (appoint) the following person	DAVIS, Stephen Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

PCT POWER OF ATTORNEY

Paper Copy (NOT for submission)

1 1 11	hereby appolnts (appoint) the following person	DUNCAN, Laurelee Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 12	hereby appolnts (appoint) the following person	DUNCAN, Sammy Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 13	hereby appolnts (appoint) the following person	GIBBONS, Maureen Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 14	hereby appolnts (appoint) the following person	KILCOYNE, John Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 15	hereby appolnts (appoint) the following person	KLEIN, Christopher Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 16	hereby appolnts (appoint) the following person	KORSEN Elliott Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 17	hereby appolnts (appoint) the following person	LAMERDIN, John Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 18	hereby appolnts (appoint) the following person	LANGE, Keith Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1 19	hereby appolnts (appoint) the following person	PEIST, Kenneth Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1-20	hereby appolnts (appoint) the following person	PROVOOST, Jonathan Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton New Jersey 08543-4000 United States of America
1 1-21	hereby appolnts (appoint) the following person	RODNEY, Burton Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

PCT POWER OF ATTORNEY

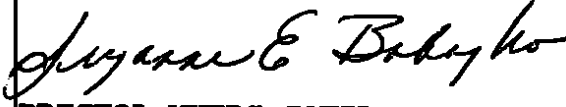
Paper Copy (NOT for submission)

1-22	hereby appoints (appoint) the following person	SHER, Audrey Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-23	hereby appoints (appoint) the following person	VANATTEN, Mary, K Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-24	hereby appoints (appoint) the following person	ALGIERI, Aldo Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-25	hereby appoints (appoint) the following person	DUBOFF, Samuel Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-26	hereby appoints (appoint) the following person	EPPERSON, James Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-27	hereby appoints (appoint) the following person	MAKUJINA, Shah Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-28	hereby appoints (appoint) the following person	RYAN, Richard Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-29	hereby appoints (appoint) the following person	VOLLES, Warren, K Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-30	hereby appoints (appoint) the following person	GARY, Greenblatt Bristol-Myers Squibb Company P O Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	in connection with the international application identified below	
1-4-1	Title of Invention	PROCESS FOR PREPARING PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	QA0278 PCT
1-4-3	International application number (if already available)	

109
110

PCT POWER OF ATTORNEY

Paper Copy (NOT for submission)

1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned	
2-1	Signature of applicant, agent or common representative	
2 1 1	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
2 1 2	Name of signatory	Suzanne E Babajko
2 1-3	Capacity	Senior Patent Counsel
3	Date	05 February 2004 (05 02 2004)

110
H

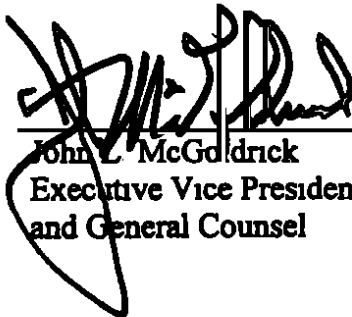
CERTIFICATION

The undersigned, being the Executive Vice President and General Counsel of Bristol Myers Squibb Company, hereby designates

Suzanne Babajko
Stephen B Davis
John M. Kilcoyne
Christopher Klein
Richard Ryan

(a) to present to the Patent, Trademark, Copyright and similar Government Offices of all countries or to any competent authority, all original divisional continuation and reissue applications petitions and request in the name of Bristol-Myers Squibb Company and its subsidiary companies for letters patent for inventions utility models industrial models and designs and improvements or additions thereof trademarks and copyrights (b) to initial and prosecute oppositions and appeals (c) to appear before all officers duly authorized all Ministers Bureaus Clerk s Offices and Commissions or Commissioners that may be necessary (d) to sign and approve on behalf of this corporation all documents and powers of attorney which judgment of the authorized individuals may be necessary or desirable to carry out the powers hereby conferred (e) to request all proceedings, (f) to pay over or withdraw all taxes obtain receipts therefor and give discharge (g) to withdraw applications and all documents relating thereto (h) to commence proceedings against infringers and assure the defense in infringement actions and (i) generally to do all that in the judgment of the authorized individual may be necessary to secure granting of the privileges above mentioned

IN WITNESS WHEREOF, I have placed my hand and caused the seal of the Company to be affixed hereto on this 8th day of APRIL 2003



John L. McGoldrick
Executive Vice President
and General Counsel



Secretary

PCT (ANNEX FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

111
[Handwritten signature]

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet			
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 150)		
0-8	Applicant's or agent's file reference QA0278 PCT			
2	Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
12	Calculation of prescribed fees			
12-1	Transmittal fee	Y	⇒	300
12-2-1	Search fee	S	⇒	1000
12-2-2	International search to be carried out by	US		
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	I1	1035	
12-4	Remaining sheets	22		
12-5	Additional amount	(X) 11		
12-6	Total additional amount	I2	242	
12-7	I1 + I2 =	I	1277	
12-12	EASY Filing reduction	R	-74	
12-13	Total International filing fee (I-R)	I	⇒	1203
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document	(X) 20		
12-18	Total priority document fee	P	⇒	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇒	2523
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓		
12-21	Deposit account No	19-3880		
12-22	Date	05 February 2004 (05 02 2004)		
12-23	Name and signature	GREENBLATT, Gary		
		<i>[Handwritten signature: Gary Greenblatt]</i>		

PATENT COOPERATION TREATY

QA0278-WO-PCT 1/2

Winebow 1/2

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To
GARY GREENBLATT
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P O BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Map

Date of mailing
(day/month/year) **21 SEP 2004**

Applicant's or agent's file reference
QA0278 PCT

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No
PCT/US04/03223

International filing date
(day/month/year) 05 February 2004 (05 02 2004)

Applicant
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19

The applicant is entitled if he so wishes to amend the claims of the international application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland Facsimile No +41 22 740 14 35

For more detailed instructions see the notes on the accompanying sheet

- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

4 Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis 1 and 90bis 3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

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) 872 9306

Authorized officer

Venkataraman Balasubramanian

Telephone No. (571) 272 1600

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

RECEIVED (See note on accompanying sheet)

BMS PATENT LAW

SEP 24 2004

US-105-12/21/04

Docketed Item Claims Amended

Due Date 11/21/04

Attorney (Att)

09/27/2004

STATUS OF U S CASES FOR QA0278 SERIES

Attorney	Dkt No	Country	Filing number	Type	Index	Event
WINSLOW	QA0278	US	60/445224	PSP		Expiry date
WINSLOW	QA0278	US	10/773002	NP		Filing

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference QA0278 PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as where applicable item 5 below
International application No PCT/US04/03223	International filing date (day/month/year) 05 February 2004 (05 02 2004)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05 February 2003 (05 02 2003)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report

1 Basis of the Report

a With regard to the language the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b))

b ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application see Box No

I

2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No II)

3 ☐ Unity of invention is lacking (See Box No III)

4 With regard to the title

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established by this Authority to read as follows

5 With regard to the abstract

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established according to Rule 38.2(b) by this Authority as it appears in Box No IV. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report submit comments to this Authority.

6 With regard to the drawings

a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No _____

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention

b ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International appl

PCT/US04/03223

119
111
115

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) C07D 253/08 487/04 A61K 31/53 A61P 29/00
US CL 544/183 514/243

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

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U S 544/183 514/243

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE EAST

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 02/40486 A2 (BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY) 23 May 2002 (23 05 2002) see entire document	1-20

☐ 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	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
E earlier application or patent published on or after the international filing date	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
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	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
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	Z	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 August 2004 (22 08 2004)

21 SEP 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

Authorized officer

Venkataraman Balasubramanian

Telephone No (571) 272 1600

Facsimile No (703) 872 9306

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 (Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

115
116

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario QA0278 PCT	PARA ACCION ADICIONAL ver Notificación de la Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como en donde aplique el inciso 5 posterior	
No de solicitud internacional	Fecha de presentación internacional (dia/mes/año)	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (dia/mes/año)
PCT/US04/03223	05 Febrero 2004 (05 02 2004)	05 Febrero 2003 (05 02 2003)
Solicitante		
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 2_ hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte

1 Bases del Reporte

a Con respecto al lenguaje la búsqueda internacional se realizó en las bases de la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó a menos que se indique de otra manera bajo este punto

☐ La búsqueda internacional se realizó en base de una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b))

b ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional la búsqueda internacional se realizó en las bases del listado de secuencia

2 ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro I)

3 ☐ La unidad de la invención es deficiente (ver el Cuadro II)

4 Con respecto al título

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

☐ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue

5 Con respecto al resumen,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

☐ esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38 2(b) tal como aparece en el Cuadro III. El solicitante puede dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional proporcionar comentarios a esta autoridad

6 Con respecto a los dibujos

a La figura de los dibujos que será publicada con el resumen es la Figura No _

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ como se selecciona por esta Autoridad porque al solicitante le faltó sugerir una figura

☐ como se selecciona por esta Autoridad porque esta figura caracteriza mejor la invención

b ☐ Ninguna de las figuras

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No de Sol.citud Internacional

PCT/US 04/03223

A CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO

IPC (7) C07D 253/08 487/04 A61K 31/53 A61P 29/00
US CL 544/183 514/243
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
US 544/183 514/243

Documentación buscada diferente de la documentación mínima al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, dónde se puede practicar, términos de búsqueda usados)
CAS ONLINE EAST

C DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría	Citas ó del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No
A	WO 02/40486 A2 (BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY) 23 MAYO 2002 (23 05 2002) véase documento completo	1 20

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C

☐ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

Categoría especial de los documentos citados

A Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular

"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención

"E" Documento anterior pero publicado en después de la fecha de presentación internacional

"X" Documento de pertinencia particular la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

L Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación otra razón especial (como se especifique)

"Y" Documento de pertinencia particular la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica

"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición otro medio

& Documento miembro de la familia de patentes

P Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
22 Agosto 2004 (22 08 2004)	21 SEPTIEMBRE 2004
Nombre y dirección postal de la ISA/US Mail Stop PCT Attn ISA/US Comisionado de Patentes P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313 1450 Facsímil No (703) 872 9306	Funcionario autorizado (rubrica) Venkataraman Balasubramanian Teléfono No (571) 272 1600

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)(Enero 2004)

PATENT COOPERATION TREAT

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYTo
GARY GREENBLATT
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P O BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis 1)

Date of mailing
(day/month/year)

21 SEP 2004

Applicant's or agent's file reference

QA0278 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No

PCT/US04/03223

International filing date (day/month/year)

05 February 2004 (05 02 2004)

Priority date (day/month/year)

05 February 2003 (05 02 2003)

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

IPC(7) C07D 253/08, 487/04, A61K 31/53, A61P 29/00 and US Cl. 544/133 514/243

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☐ Box No II Priority
- ☐ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority (IPEA) except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis (b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together where appropriate with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later

For further options see Form PCT/ISA/220

3 For further details see notes to Form PCT/ISA/220

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) 872-9306

Authorized officer

Venkataraman Balasubramanian

Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No

PCT/US04/03223

118
H

Box No I Basis of this opinion

1 With regard to the language this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))

2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of

a type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed

☐ filed together with the international application in computer readable form

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished

4 Additional comments

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US04/03223

119
120

Box No V Reasoned statement under Rule 43 *bis* 1(a)(i) with regard to novelty inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)

Claims 1 20	YES
Claims NONE	NO

Inventive step (IS)

Claims 1 20	YES
Claims NONE	NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1 20	YES
Claims NONE	NO

2 Citations and explanations

Claims 1 20 meet the criteria set out in PCT Article 33(2) (3) because the prior art does not teach or fairly suggest the compound and the process of making embraced in the claims 1 20

Claims 1 20 meet the criteria set out in PCT Article 33(4) and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry for making therapeutic agents useful for treating various diseases

120
120
T

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, Article, Rule and Section refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g., the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b))

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the Statement under Article 19(1) (see below under Statement under Article 19(1)).

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped) whether

- (i) the claim is unchanged
- (ii) the claim is cancelled
- (iii) the claim is new
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter

- 1 [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers, claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added."
- 2 [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
- 3 [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged, claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added, or
"Claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added, all other claims unchanged."
- 4 [Where various kinds of amendments are made]
"Claims 1, 10 unchanged, claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled, claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17, new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations relevant to a given claim contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If at the time of filing any amendments and any accompanying statement under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide* Volume II.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(Regla 43bis 1 del PCT)

Para GARY GREENBLATT BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY P O BOX 4000 PRINCETON NJ 08543-4000

Fecha de envío (dia/mes/año) 21 SEPTIEMBRE 2004
--

Referencia de archivo del solicitante o mandataro QA0278 PCT

PARA ACCION ADICIONAL Véase párrafo 2 posterior
--

No de solicitud internacional PCT/US04/03223	Fecha de presentacion internacional (dia/mes/año) 05 Febrero 2004 (05 02 2004)	Fecha de Pnondad (dia/mes/año) 05 Febrero 2003 (05 02 2003)
---	---	--

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional e IPC IPC(7) C07D 253/08 487/04 A61K 31/53 A61P 29/00 y US Cl 544/183 514/243
--

Solicitante BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

1 Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems ☒ Recuadro No I Base de la opinión ☐ Recuadro No II Pnondad ☐ Recuadro No III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad etapa inventiva o aplicabilidad industrial ☐ Recuadro No IV Carencia de unidad de la invención ☒ Recuadro No V Declaracion razonada bajo la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a la novedad etapa inventiva o aplicabilidad Industrial las citas y explicaciones que soportan tal declaracion ☐ Recuadro No VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro No VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro No VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional
--

2 ACCION ADICIONAL Si se hace una solicitud para el examen preliminar internacional esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Autondad de Examen Preliminar Internacional (IPEA) excepto que esto no se aplica donde el solicitante elige una Autondad dferente de esta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notficado al Bureau Internacional bajo la Regla 66 1bis(b) que estas opiniones escritas de esta Autondad de Busqueda Internacional no será considerada

Si esta opinión es considerada como se proporcionó anteriormente para ser una opinión escrita de la IPEA se invita al solicitante a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto donde sea apropiado con enmiendas antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha de envío de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la expiracion de 22 meses a partir de la fecha de pnondad sea cual sea expira más tarde

Para opciones adicionales véase Forma PCT/ISA/220

3 Para detalles adicionales véase notas para la Forma PCT/ISA/220
--

Nombre y direccion de envío de la ISA/US Mail Stop PCT Attn ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria Virginia 22313 1450 Facsímil No (703) 872 9306

Oficial autonzado/Examinador (rúbncs) Venkataraman Balasubramanian Teléfono No (571) 272 1600
--

Forma PCT/ISA/237 (Hoja de cubierta) (Enero 2004)

23

Recuadro No 1 Bases de esta opinión

- 1 Con respecto al lenguaje esta opinión se ha establecido en la base de la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó a menos que se indique de otra forma bajo este ítem
- ☐ Esta opinión se ha establecido en la base de una traducción del lenguaje original en el siguiente lenguaje _____ el cual es el lenguaje de una traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo Reglas 12.3 y 23.1(b))
- 2 Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada esta opinión se ha establecido en la base de
- a tipo de material
- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionadas al listado de secuencia
- b formato de material
- ☐ en forma escrita
- ☐ en forma legible por computadora
- c tiempo de presentación/facilitado
- ☐ contenida en la solicitud internacional como se presentó
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora
- ☐ provista posteriormente a esta Autoridad para los propósitos de búsqueda
- 3 ☐ Además en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con esto se ha presentado o provisto las declaraciones requeridas que la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntico a aquella en la solicitud como se presentó o no va más allá de la solicitud como se presentó cuando sea apropiado donde sea provista
- 4 Observaciones adicionales

Recuadro No V Declaración razonada bajo la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial, citas y explicaciones que soportan tal declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>1 20</u>	SI
	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	NO
Etapa Inventiva (EI)	Reivindicaciones <u>1 20</u>	SI
	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	NO
Aplicabilidad industrial (AI)	Reivindicaciones <u>1 20</u>	SI
	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	NO

2 Citas y explicaciones

Las reivindicaciones 1 20 cumplen los criterios descritos en el Artículo 33(2)-(3) del PCT debido a que la técnica previa no enseña o sugiere claramente el compuesto y el proceso de producción comprendido en las reivindicaciones 1 20

Las reivindicaciones 1 20 cumplen los criterios descritos en el Artículo 33(4) del PCT y por consiguiente tienen aplicabilidad industrial debido a que el tema reivindicado se puede hacer o usar en la industria para producir agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de varias enfermedades

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2004/003223

QA0278-WO-PCT

129 cor

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

RECEIVED

BMS PATENT LAW

GREENBLATT Gary
Bristol Myers Squibb Company
P O Box 4000
Princeton NJ 08543-4000
United States of America

JUN 01 2004

Docketed Item

Due Date

Attorney

Date of mailing (day/month/year)

17 May 2004 (17 05 2004)

Applicant's or agent's file reference

QA0278 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2004/003223

International filing date (day/month/year)

05 February 2004 (05 02 2004)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

05 February 2003 (05 02 2003)

Applicant

BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY et al

- 1 By means of this Form which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b)
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17 1(a) or (b). Where under Rule 17 1(a) the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 3 (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt in the right hand column denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17 1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17 1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17 1(a) or (b) the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17 1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

05 Febr 2003 (05 02 2003)

60/445,224

US

12 May 2004 (12 05 2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 338 71 30

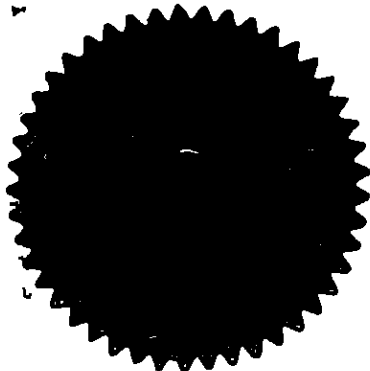
Authorized officer

Alicia OLAIZ

Telephone No. (41 22) 338 9288

125
X26

6 STATE OF NEW JERSEY } ss
County of Mercer



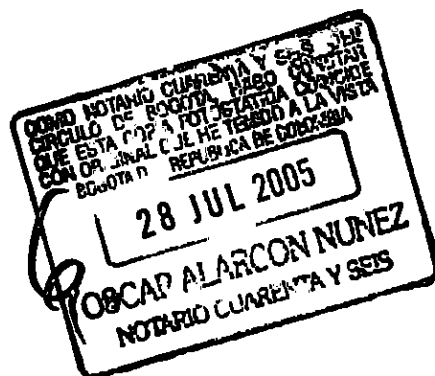
I CATHERINE DiCOSTANZO, Clerk of the County of Mercer

Do Hereby Certify that *Diane C. Bartman*
Esq whose name is subscribed to the acknowledgment proof or affidavit of
the annexed instrument and thereon written is and was at the time of
taking the same a Notary Public in and for said State
dwelling in said County commissioned and sworn and duly authorized by
the laws thereof to take the proofs and acknowledgments of deeds or other
instruments of writing and affidavits to be recorded in said State and that I
am well acquainted with the handwriting of said official and verily believe
that the signature is genuine
Further Certify that impression of Seal of Notaries Public not required by
law be filed in my office

In Testimony Whereof I have hereunto set my hand and affixed the seal of
said County and Courts at Trenton this *18th* day of
April A D nineteen hundred and *thirty nine*

Catherine DiCOSTANZO

Mercer County Clerk



126 X 17

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA**VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS****CERTIFICA**

Que el Señor (a) **CATHERINE Dicostanzo Clerck** del condado de Mercer estado de New Jersey autenticó la firma de la notario(a) publico(a) sr (a) **DIANE C BARTRAN** del estado de New Jersey, Estados Unidos de America y quien ejercia las funciones antes expresadas y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

Que la notario(a) antes citada autenticó la firma del señor **STEPHEN B DAVIS** quien actua en calidad de Asesor de Patentes de la Compañia **BRISTOL MEYERS SQUIBB COMPANY** sociedad que existe y esta legalmente organizada bajo las leyes del estado de Delaware U S A

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el notario publico y el County Clerck del estado de New Jersey los cuales forman parte integral del presente documento

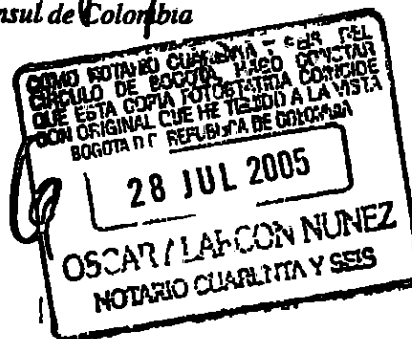
Se expide la presente certificacion en cumplimiento de los articulos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado el 20 de Abril de 1999

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SIETE DOLARES US\$57.00 RECIBO No 200283

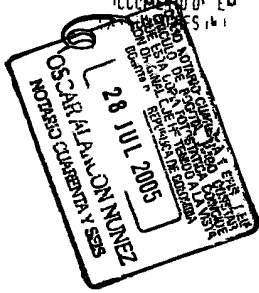
[Firma]
Cónsul de Colombia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

044498

COPIA FIRMADA DE
DOCUMENTO DE EM
BAJADA



NO SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 APR 29 AM 9 43

JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE EMBAJADA



128



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA COLOMBIA

128

X

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(s) en

domiciled in

Princeton, New Jersey, USA

Nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA de Santafé de Bogotá Colombia apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso la obtención de patentes de invención registros de marcas, diseños industriales modelos de utilidad depósitos de nombres comerciales y enseñas registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales así como sus prórrogas renovaciones anotaciones de traspaso cambios de nombre y/o domicilio elaborar tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez corporación notario público o autoridad en acciones judiciales administrativas y de policía tales como oposiciones al registro de marcas acciones de caducidad cancelación y nulidad acciones reivindicatorias acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias acciones de competencia desleal demandas penales acciones de indemnización de perjuicios reclamos y observaciones a solicitudes de patentes diseños industriales modelos de utilidad en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA of Santafé de Bogotá Colombia my (our) true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities in any instance privileges of patents of invention registration of trademarks, industrial designs and utility models registration of commercial names and emblems registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties as well as extensions renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above to prepare prosecute and register licenses of any kind to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse and before any judge, corporation public official or authority in judicial administrative and police actions such as oppositions to the registration of trademarks caducity cancellation and nullity actions claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses action of unfair competition penal demands actions of indemnities for damages claims or observations on patent applications models industrial designs and utility models in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

A este efecto lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes formular descripciones enmiendas protestas declaraciones oposiciones cancelaciones nulidades apelaciones y reclamos pagar impuestos cuotas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores dando el recibo respectivo y en general para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses con todas las demás facultades legales necesarias

To that effect they hereby empowered to file applications formulate descriptions amendments protests declarations oppositions cancellations nullities appeals and claims to pay taxes quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting to receive all kinds of documents and valuables giving the respective release of receipt and in general to take before said authorities the necessary steps to such effect and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse transigir comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA domiciliado(s) en la Carrera 7 No 16 56 Piso 9 mis (nuestros) apoderados en Colombia con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

This power includes the faculty to ratify or confirm desist settle and compromise on my (our) behalf and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA domiciled in Carrera 7 No 16-56 Piso 9 my (our) attorney(s) in fact with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Princeton New Jersey USA

en

this 14th

day of April 1999

firmado

Signature

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Nombre

Name

Stephen B Davis

Title

Associate Counsel Patents

Cargo



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco y de quien me consta que firmó el
anterior documento debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

SS

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder que el sello estampado por él al pie de tal poder
en nombre y representación de la expresada compañía
y 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 hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de
en fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante

On this 14th day of April of 1998
personally appeared before me
Stephen B Davis

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 (she) is the

Associate Counsel Patents
of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired
that 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 purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company

State of Delaware
under date of November 13 1989

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Diane C Bartram Public Notary (Seal)
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy de de compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan

On this 14th day of April of 1999
personally appeared before me

Stephen B Davis

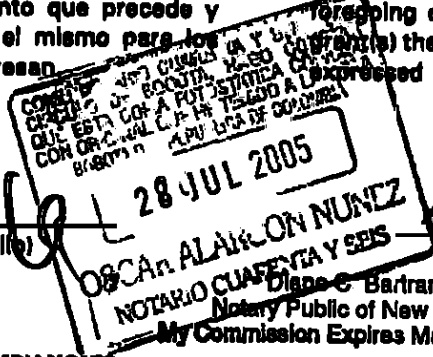
who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
the document for the uses and purposes therein

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES
REQUERIDA

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED



Diane C Bartram
Notary Public (Seal)

Diane C Bartram
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000

130
24

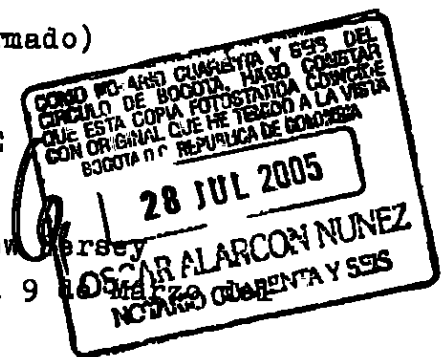
TRADUCCION OFICIAL No 260/99 de las Legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, una sociedad domiciliada en Princeton, New Jersey, Estados Unidos de América al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafe de Bogotá, D C , Colombia, del inglés al español, las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente -

ANEXOS El Poder arriba mencionado, Certificaciones Notariales, Certificación de las Firmas Notariales, Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia -

Diane C Bartram (firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE
Diane C Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

Diane C Bartram (firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE
Diane C Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

Diane C Bartram (firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE
Diane C Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000



2005
JUL 28

+++++

Diane C Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram

Notario Público de New Jersey

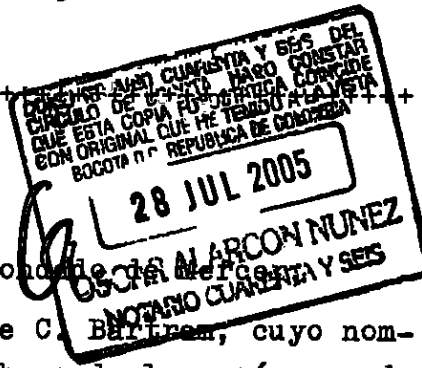
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

ESTADO DE NEW JERSEY

Condado de Mercer

Yo, CATHERINE DiCOSTANZO, Escribano del Condado de Mercer, cuyo nom-
bre está suscrito al reconocimiento, prueba o declaración jurada
del instrumento anexo, y en éste escrito, es y era en el momento
de tomar el mismo, un Notario Público en y para dicho Estado, re-
sidente en dicho Condado, comisionado y juramentado y debidamente
autorizado por las leyes de éste para tomar las pruebas y recono-



cimientos de escrituras u otros instrumentos escritos, y declaraciones juradas para ser registrados en dicho Estado, y que estoy familiarizado con la caligrafía de dicho funcionario, y de veras creo que la firma es genuina

Además Certifico que la impresión del Sello de Notarios Públicos no esta requerida por la ley para ser presentada en mi oficina

En Testimonio de lo Cual, he firmado el presente de mi puño y letra y fijado el sello de dichos Condado y Tribunales, en Tranton este día 15 de Abril del A D de mil novecientos noventa y nueve

Catherine DiConstanzo (fdo) Escribano del Condado de Mercer

SELLO EN RELIEVE

+++++
EN ESPAÑOL La Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América bajo el número 200283 de fecha 20 de Abril de 1999, Autenticación hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 044498 de fecha 29 de Abril de 1999

(Pagado Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de \$57 oo Dólares)

+++++
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

Resolución número 1876 del Ministerio de Justicia

Fecha Mayo 3 de 1999

JEFE DE LA DIVISION
SANTAFE DE BOGOTA C
99 MAY - 4 AM 11 09
FOLIO 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000





ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado		Corregimiento	
Pais Departamento Municipio Corregimiento o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.				NOTARIA 32.4330 22.45.00			

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C C No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción	
Lugar de la defunción Pais Departamento Municipio Corregimiento o Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.	

Fecha de la defunción			Hora		Número de certificado de defunción
Año	2	0	0	4	
Mes	1	0			
Día	3	0			
			04:10 PM		A- 2094375
Presunción de muerte					
Luzado que profiere la sentencia					
Fecha de la sentencia					
Documento presentado					
Auto-lización judicial		Certificado Médico		Nombre y cargo del funcionario	
☐		☒		ANDRES DIAZ CAMPOS	
				R. M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documentos de identificación (Clase y número)	
C C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documentos de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documentos de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción	
Año	2
Mes	0
Día	0
2	

Padres	
ALFONSO CASTRO	
MERCEDES DUQUE	

ESPACIO PARA NOTAS

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 556224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004

SECRETARIO DELEGADO

NOTARIA 32 D.C.
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO
MISION FICR 21
SECRETAR CDE FRAJIPANA DIAS
SECRETARIO 18843 000

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL "TRAMITE"

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de la patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

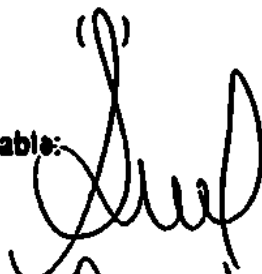
ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

Firma Responsable:

Fecha:


Agosto 4/05.

135
~~136~~

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
GOMEZ MEJIA HECTOR
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA Radicación No 05 77139
 Solicitud internacional US2004/003223
 Fecha inicio fase nacional 05/09/2005
 Trámite 11
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio No 8468

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

1 Si fuere el caso el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT

2 Debe aclarar la fecha de presentación de la solicitud internacional por cuanto difiere la citada en el petitorio de la citada en la publicación internacional

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 No 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 SET 2005
adpal