



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

OK
DGF

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-136215

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/53. // A61K31/45
A61K31/135 // A61P3/10

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 25 DIC. 2007

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136215-00000-0000

Fecha: 2007-12-26 16:36:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 240

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución: Bélgica.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita; LOVE, Christopher, John; VAN EMELLEN, Kristof; VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna; WU, Tongfei.

Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Tournhoutseweg 30, B-2340 Beerse.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/063555

Fecha: 26/06/06

Publicación Internacional No. WO 2007/003525 A2

Fecha: 11/01/07

⑥

Título (54) "ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS" A61K31/53

⑦

Clasificación Internacional (51) A61P3/10 ↙ A61K31/135 // A61K31/435

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

30/06/05

05105927.7

⑨

Comprobante de Pago No. 07-100.738

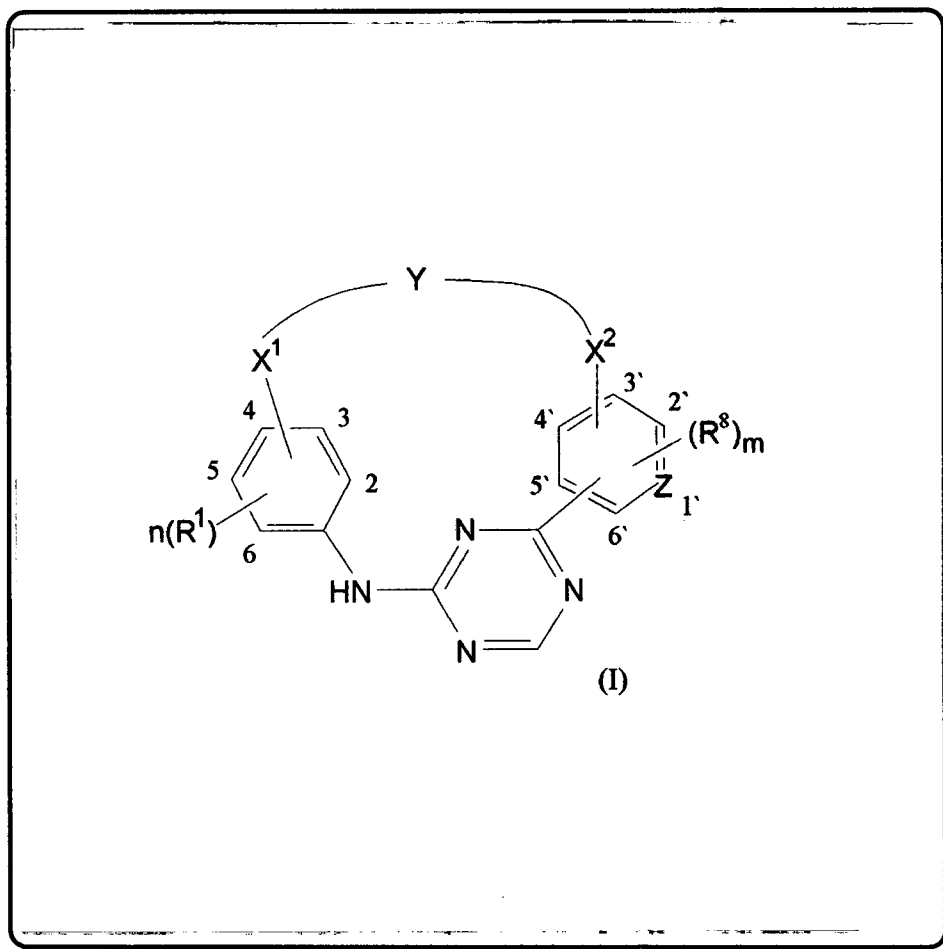
Fecha: 11 de Diciembre de 2007

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. bajo las reglas 4.17(ii) y 51 bis.1(a)(ii)). ☒
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Publicación con su traducción.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: *Alicia Lloreda Ricaurte*

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136215- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 16:36:58 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,738
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074916	11/12/2007	5,225,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-469 de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

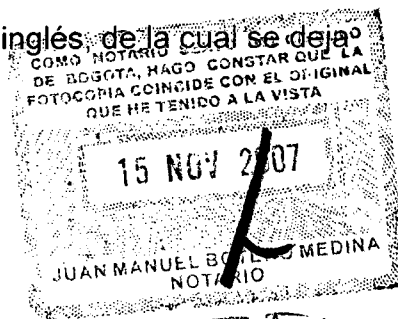
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés de la cual se dejó copia para futuras referencias



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA
- Esta Acta pública
2. ha sido firmada por Coppens Jozef
3. actuando en calidad de Notario
4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

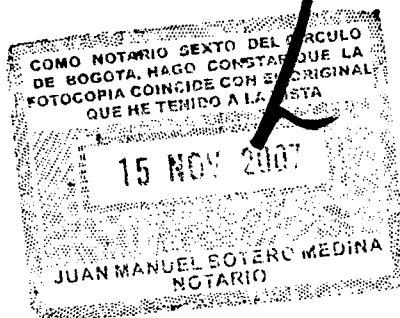
5. en Bruselas
6. el 31-8-2004
7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo
8. bajo el nr: 9805040831267560
9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998



JUZGADO DE COMERCIO

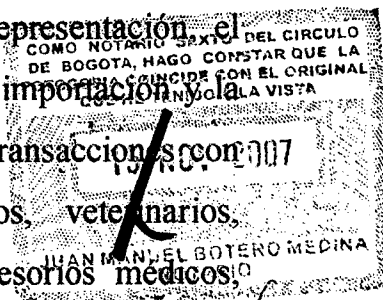
Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros Nr rep. 2004.00307 ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de “ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development” dentro del marco de su departamnto de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta, la importación, la exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, fitofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus



SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

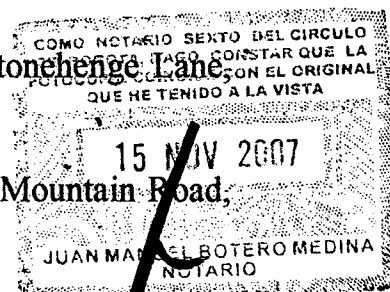
Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920, Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos



SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

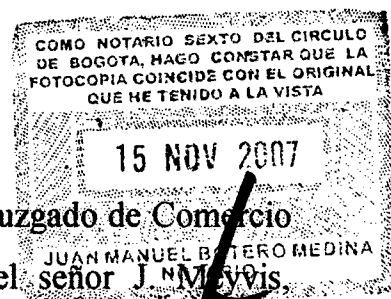
Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout



Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

Alba J

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO

Los abajo firmados, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

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

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

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

Dado y firmado

LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER

The undersigned, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

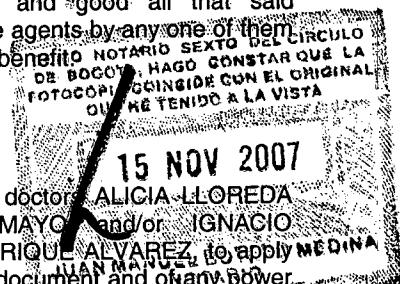
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them, conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Beerse

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de JANSSEN

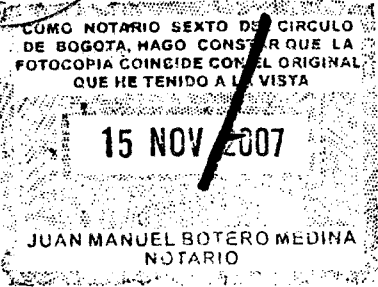
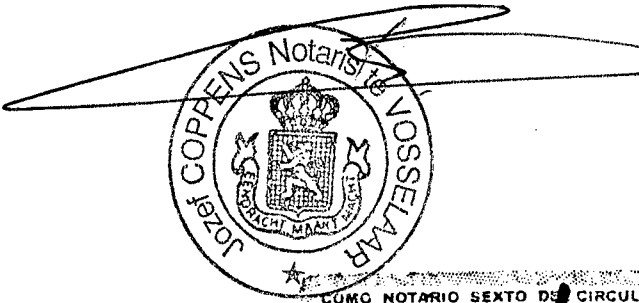
PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de Beerse, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Bélgica, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris verblijvende te B-2350 Vosselaar, België voor echtverklaring van de handtekening van Luc Quaghebeur Vosselaar, de 24/11/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire, résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour certification de la signature de Luc Quaghebeur Vosselaar, le 24/11/2004



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

Beerse

On this day of , 200 , personally came to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Belgium, domiciled at the City of Beerse, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Belgium, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of

, and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handelen, Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. 9805040831267560

10. Ondertekening: C. Melard



Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick

3. actuando en calidad de funcionario público

4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267340

9. sello

10. firma

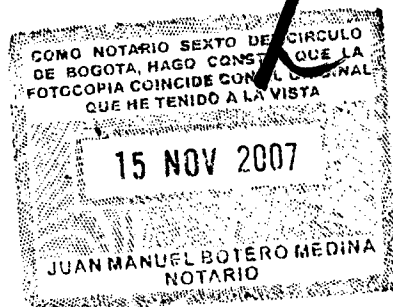
[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

[Firma]
SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998



RECHTBANK VAN KOOPHANDEL
AKTEN VAN ONDERNEMINGEN
NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT
GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro Rep.nr.2004.00307 ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante produkten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laborotariumbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingswaren; het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octrooien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zevenenzestig.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd:

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyenlaan 4, B-2340 Beerse

Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

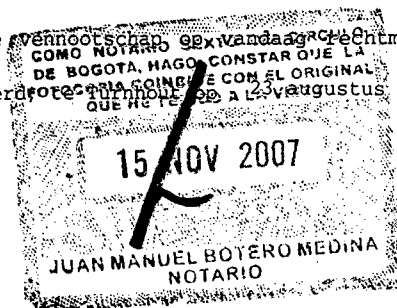
Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout, op 24 augustus 2004

de griffier,

J. Meyvis



Wij, G.Somers, Rechter ~~and~~ Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.

Turnhout, 24 augustus 2004

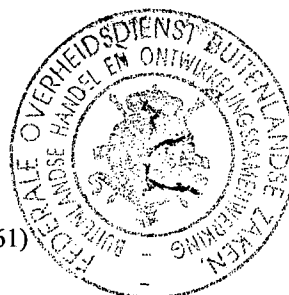


de wnd. Voorzitter
G.Somers

Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. Somers
Brussel, 30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,

Y. Van Hauwaert
Y VAN HAUWAERT



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

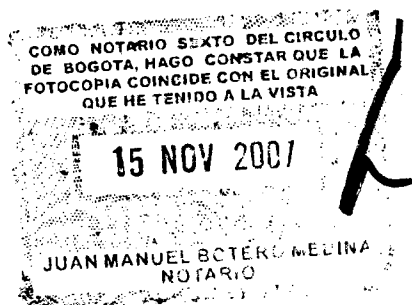
1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

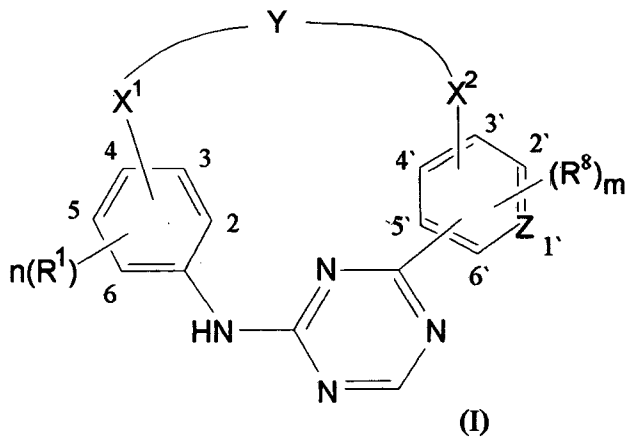
Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. 9805040831267340
9. Zegel/Stempel
10. Ondertekening



C. Melard
C. Melard







Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26/12/07

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor(es) ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita; LOVE, Christopher, John; VAN EMELEN, Kristof; VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna; WU, Tongfei.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	05105927.7	30-06-05	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-01-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 11/01/07

Fecha de presentación de la solicitud: 26/06/06

N° publicación: **WO 2007/003525 A2**

No. de solicitud **PCT/EP2006/063555**

(54) Título: **"ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS"**

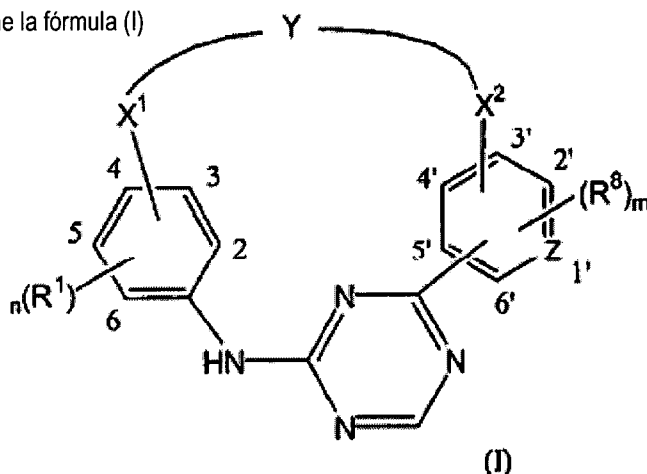
74

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	
(22) Fecha de solicitud: 26-12-07					(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita LOVE, Christopher, John; VAN EMELEN, Kristof; VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna; WU, Tongfei.	
	05105927.7	30-06-05	EP		(72) Inventor(es)	
					(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 30-01-08					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 11/01/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 26/06/06					N° publicación: WO 2007/003525 A2	
No. de solicitud PCT/EP2006/063555						
(54) Titulo:					"ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS"	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto que tiene la fórmula (I)



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde

m representa un entero de 1 a 4; n representa un entero de 1 a 4;

Z representa N o C;

Y representa —NR²— alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-, - alquilo de C₁₋₄ -NR⁹- alquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₆ -CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO- alquilo de C₁₋₆ -, -Het¹²- alquilo de C₁₋₆ -, -CO-Het¹³- alquilo de C₁₋₆ -, -CO-NR¹⁰- alquilo de C₁₋₆ -, -Het¹- alquilo de C₁₋₆ -CO-NR⁵-, o -Het²-CO-NR⁶- en donde el enlazador —alquilo de C₁₋₆ en —NR²-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metoxi, aminocarbonilo, halo, fenilo, indolilo, metilsulfuro, tiol, hidroxifenilo, cianofenilo, amino e hidroxycarbonilo;

X¹ representa un enlace directo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄ -CO-, alquilo de C₂₋₄, alquilo de C₂₋₄ -, alquilo de C₁₋₄ -NR³-, en donde el alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₂₋₄ es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

X² representa un enlace directo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄ -CO-, alquilo de C₂₋₄, alquilo de C₂₋₄ -, alquilo de C₁₋₄ -NR⁷-, en donde el alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₂₋₄ es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

R¹ y R⁸ representan cada uno de manera independiente hidrógeno, Het¹⁴, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆ -, alquilo de C₁₋₆ -, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-carbonilo-, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-sulfonilo, alcoxi de C₁₋₆ - sustituido con halo o R¹ representa alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R² y R⁹ representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₂₋₄, Het³, Het⁴-alquilo de C₁₋₄ -, Het⁵-

alquilcarbonilo de C₁₋₄-, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄-carbonilo- o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄-;

R³ y R⁷ representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄-, Het⁶-, Het⁷-alquilo de C₁₋₄-, alquienilcarbonilo de C₂₋₄ – opcionalmente sustituidos con Het⁸-alquilaminocarbonilo de C₁₋₄-, alquienilsulfonilo de C₂₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄-;

R⁴-, R⁵-, R⁶ y R¹⁰ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, Het⁹ o alquilo de C₁₋₄;- Het¹ y Het² representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹ y Het² son sustituidos de manera opcional con amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄-, hidroxilo- alquilo de C₁₋₄-, fenilo, fenilo-alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ - mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het³ y Het⁶ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo en donde el Het³ y Het⁶ son sustituidos de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄-, cicloalquilo de C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo- alquilo de C₁₋₄ -; Het⁴-, Het⁷ y Het⁹ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁴-, Het⁷ y Het⁹ son sustituidos de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄-, cicloalquilo de C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄-;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁵ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄-, cicloalquilo de C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄-;

Het¹⁰-, Het¹¹ y Het¹³ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹⁰-, Het¹¹ y Het¹³ son opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄-, hidroxilo- alquilo de C₁₋₄ -, fenilo, fenilo-alquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄-, amino-carbonilo- o mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹² es opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ -, fenilo, fenilo-alquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄-; mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, pirrolilo, 2,3,4-triazapirrolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, o piperidinilo en donde el Het¹⁴ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄-, cicloalquilo de C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄-.



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: 26/12/07

(51) Clasificación Internacional: _____

(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor(es) ROMBOOTS, Frederik, Jan, Rita; LOVE, Christopher, John; VAN EMELEN, Kristof; VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna; WU, Tongfei.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

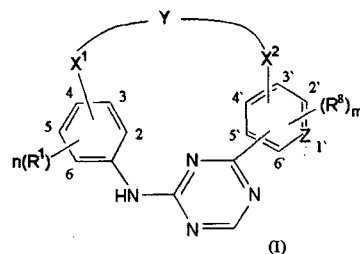
(30) Prioridad _____ (31) **No. Prioridad** _____ (32) **Fecha** _____ (33) **País** _____
05105927.7 30-06-05 EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-01-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 26/06/06
No. de solicitud PCT/EP2006/063555

(87) Publicación internacional:

Fecha: 11/01/07
No. Publicación: WO 2007/003525 A2



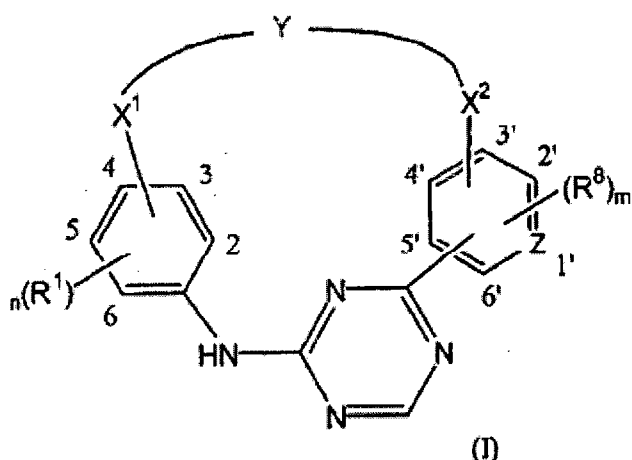
(54) Título: "ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

CONTINUA AL RESPALDO ...

Un compuesto que tiene la fórmula (I)



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde m representa un entero de 1 a 4; n representa un entero de 1 a 4;

Z representa N o C;

Y representa —NR²— alquilo de C₁₋₆—CO—NR⁴—, —alquilo de C₁₋₄—NR⁹—alquilo de C₁₋₄—, alquilo de C₁₋₆—CO—Het¹⁰—, —Het¹¹—CO—alquilo de C₁₋₆—, —Het¹²—alquilo de C₁₋₆—, —CO—Het¹³—alquilo de C₁₋₆—, —CO—NR¹⁰—alquilo de C₁₋₆—, —Het¹—alquilo de C₁₋₆—CO—NR⁵—, o —Het²—CO—NR⁶— en donde el enlazador —alquilo de C₁₋₆— en —NR²—alquilo de C₁₋₆—CO—NR⁴— o —Het¹—alquilo de C₁₋₆—CO—NR⁵— es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metoxi, aminocarbonilo, halo, fenilo, indolilo, metilsulfuro, tiol, hidroxifenilo, cianofenilo, amino e hidroxycarbonilo;

X¹ representa un enlace directo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄—CO—, alquilo de C₁₋₄—CO—, alquilo de C₁₋₄—NR³—, en donde el alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₂₋₄ es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

X² representa un enlace directo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄—CO—, alquilo de C₁₋₄—CO—, alquilo de C₁₋₄—NR⁷—, en donde el alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₂₋₄ es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

R¹ y R⁸—representan cada uno de manera independiente hidrógeno, Het¹⁴, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆—, alquilo de C₁₋₆—, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-carbonilo-, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-sulfonilo, alcoxi de C₁₋₆— sustituido con halo o R¹ representa alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R² y R⁹ representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₂₋₄, Het³, Het⁴—alquilo de C₁₋₄—, Het⁵—

alquilcarbonilo de C₁₋₄—, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄—carbonilo- o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄—;

R³ y R⁷ representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, Het⁶, Het⁷—alquilo de C₁₋₄—, alquilcarbonilo de C₂₋₄— opcionalmente sustituidos con Het⁶—alquilaminocarbonilo de C₁₋₄—, alquilcarbonilo de C₂₋₄—, alquilo de C₁₋₄—alquilo de C₁₋₄— o fenilo opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄—;

R⁴, R⁵, R⁶ y R¹⁰ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, Het⁹ o alquilo de C₁₋₄; Het¹ y Het² representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹ y Het² son sustituidos de manera opcional con amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo—alquilo de C₁₋₄—, fenilo, fenilo—alquilo de C₁₋₄—, alquilo de C₁₋₄—oxi—alquilo de C₁₋₄— mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-; Het³ y Het⁶ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo en donde el Het³ y Het⁶ son sustituidos de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo—alquilo de C₁₋₄—, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo—alquilo de C₁₋₄—; Het⁴, Het⁷ y Het⁹ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁴, Het⁷ y Het⁹ son sustituidos de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo—alquilo de C₁₋₄—, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo—alquilo de C₁₋₄—;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁵ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo—alquilo de C₁₋₄—, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo—alquilo de C₁₋₄—;

Het¹⁰, Het¹¹ y Het¹³ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹⁰, Het¹¹ y Het¹³ son opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo—alquilo de C₁₋₄—, fenilo, fenilo—alquilo de C₁₋₄—, alquilo de C₁₋₄—oxi—alquilo de C₁₋₄—, amino-carbonilo- o mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹² es opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo—alquilo de C₁₋₄—, fenilo, fenilo—alquilo de C₁₋₄—, alquilo de C₁₋₄—oxi—alquilo de C₁₋₄—; mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; imidazolidinilo; pirrolilo; 2,3,4-triazapirrolilo; 1,2,3-triazolilo; pirazolilo; o piperidinilo en donde el Het¹⁴ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo—alquilo de C₁₋₄—, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo—alquilo de C₁₋₄—.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

11 de Enero de 2007 (11.01.2007)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2007/003525 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: No clasificado

(74) Representante Común: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.;
Tournhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2006/063555

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 26 de Junio de 2006 (26.06.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 05105927.7 30 de Junio de 2005 (30.06.2005) EP

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

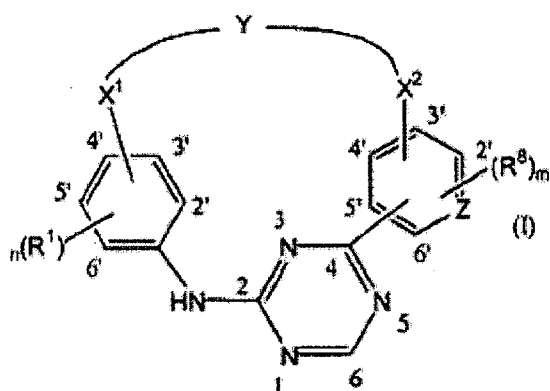
Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Tournhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): ROMBOUTS, Frederick, Jan, Rita [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Tournhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). LOVE, Christopher, John [GB/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Tournhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN EMELÉN, Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V. Tournhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Tournhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). WU, Tongfei, [CN/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Tournhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(54) Título: "ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS"



o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo y fenilo; R¹ representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo; R² representa alquilo de C₁₋₄, en particular etilo o metilo; R³ representa hidrógeno; R⁴ representa hidrógeno; R⁵ y R⁶ representan hidrógeno; Het¹ se selecciona de piperazinilo o piperidinilo, en particular -piperazinilo; Het² se selecciona de pirrolidinilo o piperidinilo, en particular pirrolidinilo en donde el pirrolidinilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde m representa 1, n representa 1, Z representa N o C, en particular N; -X¹- representa alquilo de C₁₋₄, en particular metilo; -X²- representa alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ - NR⁷-, en particular propilo, etilo-NR⁷- o propilo-NR⁷-; -Y- representa -NR²- alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-, -Het¹- alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- o -Het²-CO-NR⁶- y en donde el enlazador - alquilo de C₁₋₆ de -NR²- alquilo de C₁₋₆ - CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆ -CO-NR⁵- es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 January 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/003525 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/063555

(22) International Filing Date: 26 June 2006 (26.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05105927.7 30 June 2005 (30.06.2005) EP(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). LOVE, Christopher, John [GB/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN EMELEN, Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). WU, Tongfei [CN/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

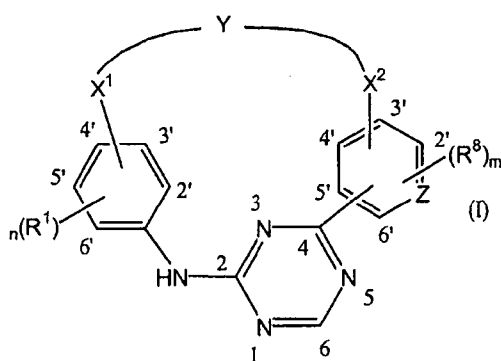
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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

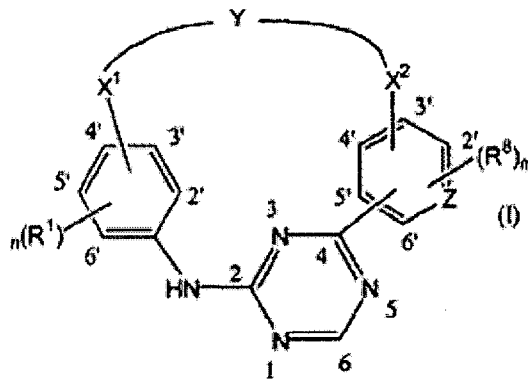
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CYCLIC ANILINO - PYRIDINOTRIAZINES

hydrogen; R⁴, R⁵ and R⁶ represent hydrogen; Het¹ is selected from piperazinyl or piperidinyl, in particular -piperazinyl; Het² selected from pyrrolidinyl or piperidinyl, in particular pyrrolidinyl wherein said pyrrolidinyl is optionally substituted with hydroxy.(57) Abstract: The present invention concerns the compounds of formula (I), the N-oxide forms, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein m represents 1, n represents 1, Z represents N or C, in particular N; -X¹- represents C₁₋₄alkyl, in particular methyl; -X²- represents -C₁₋₄alkyl- or -C₁₋₄alkyl-NR¹-, in particular propyl, -ethyl-NR¹- or -propyl-NR¹-; -Y- represents -NR²-C₁₋₆alkyl-CO-NR⁴-, -Het¹-C₁₋₆alkyl-CO-NR⁵- or -Het²-CO-NR⁶- and wherein the -C₁₋₆alkyl- linker of -NR²-C₁₋₆alkyl-CO-NR⁴- or -Het¹-C₁₋₆alkyl-CO-NR⁵- is optionally substituted with one or where possible two or more substituents selected from hydroxy, halo and phenyl; R¹ represents hydrogen, chloro, fluoro or bromo; R² represents -C₁₋₄alkyl-, in particular ethyl or methyl; R⁷ represents hydrogen; R⁸ represents

ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I),



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde m representa 1, n representa 1, Z representa N o C, en particular N; -X¹- representa alquilo de C₁₋₄, en particular metilo; -X²- representa alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ -NR⁷-, en particular propilo, etilo-NR⁷- o propilo-NR⁷-; -Y- representa —NR²- alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-, -Het¹ -alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- o -Het²-CO-NR⁶- y en donde el enlazador — alquilo de C₁₋₆ de —NR²- alquilo de C₁₋₆ -CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆ -CO-NR⁵- es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo y fenilo; R¹ representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo; R² representa alquilo de C₁₋₄, en particular etilo o metilo; R⁷ representa hidrógeno; R⁸ representa hidrógeno; R⁴, R⁵ y R⁶ representan hidrógeno; Het¹ se selecciona de piperazinilo o piperidinilo, en particular -piperazinilo; Het² se

selecciona de pirrolidinilo o piperidinilo, en particular pirrolidinilo en donde el pirrolidinilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo.

5

10

15

20

PV

P07/2202F

ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 Glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3) es una proteína cinasa de serina/treonina descubierta primero como una de muchas cinasas capaces de fosforilar e inactivar glucógeno sintasa, la enzima reguladora de la síntesis de glucógeno en mamíferos (Embi. Et al., Eur. J. Biochem., 107, 519-527 (1980)). Al existir en dos isoformas, GSK-3 α y GSK-3 β , GSK-3 fosforila una amplia
10 variedad de proteínas *in vitro*. La diversidad de estas proteínas sugiere un papel para GSK-3 en el control del metabolismo, crecimiento y desarrollo celular.

 La diabetes tipo I se caracteriza por una falta de insulina que resulta de la destrucción de las células productoras de insulina en el páncreas.
15 La diabetes tipo II se caracteriza por secreción y acción de insulina defectuosas. La unión de la insulina a su receptor inicia una cascada de eventos que dan por resultado la fosforilación e inhibición de GSK-3, contribuyendo a la estimulación inducida por insulina de síntesis de glucógeno y proteínas. Se ha demostrado que los inhibidores de GSK-3 simulan las
20 acciones de la insulina (Coghlan et al., Chem. Biol., 7,793-803, (2000)), incluyendo la capacidad de reducir los niveles de glucosa en sangre *in vivo* (Norman, Drug NewsPerspect, 14, 242-247 (2001)). Estos descubrimientos

recientes sugieren que los inhibidores de GSK-3 tienen un potencial en el tratamiento de la diabetes.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la proteína Tau asociada con microtúbulos que existe en un estado anormalmente hiperfosforilado (Cohen y Frame, Nature Reviews: Molecular cell biology, 2, 769-776 (octubre de 2001)). GSK-3 fosforila muchos de los sitios hiperfosforilados en Tau *in vitro*, evitando que se una a microtúbulos, haciendo disponible que pase por el conjunto de filamentos aberrantes que puede ser la razón de la degradación neuronal observada en la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos.

Se ha demostrado que los inhibidores de GSK-3, tales como insulina y iones de litio, inducen una desfosforilación parcial de Tau en células neuronales (Cross et al., J. Neurochem., 77,94-102 (2001)). Estos descubrimientos sugieren que los inhibidores de GSK-3 tienen un papel potencial en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer.

El crecimiento del pelo es controlado por la vía de señalización Wnt, en particular Wnt-3. En sistemas de modelo de cultivo de tejidos de la piel, la expresión de mutantes no degradables de β -catenina produce un incremento dramático en la población de células madre putativas, las cuales tienen mayor potencial proliferativo. Esta población de células madre expresa un nivel más alto de β -catenina no asociada a cadherina, la cual puede contribuir a su potencial proliferativo superior. Más aún, los ratones

transgénicos que sobreexpresan una β -catenina truncada en la piel experimentan *de novo* morfogénesis del folículo piloso, la cual normalmente es únicamente establecida durante la embriogénesis. Para β -catenina se sabe que es fosforilada por GSK-3, por ende la aplicación ectópica de inhibidores de GSK-3 puede, por lo tanto, ser terapéuticamente útil en el tratamiento de la calvicie y en restaurar el crecimiento del pelo después de alopecia inducida por quimioterapia.

Una de las otras proteínas reguladas por fosforilación por GSK-3 β es la proteína de señalización NF- κ B. Estudios sobre fibroblastos de ratones transgénicos ("knockout") GSK-3 β indican que la inhibición de GSK-3 puede ser útil para tratar trastornos o enfermedades inflamatorias por medio de la regulación negativa de la actividad de NF- κ B. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias tales como alergias y asma, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA), arterioesclerosis, artritis o Enfermedad Inflamatoria del Intestino (IBD).

Donde GSK-3 fue originalmente identificada como una cinasa de serina/treonina dirigida a prolina que fosforila glucógeno sintasa, ahora se ha demostrado que GSK-3 fosforila muchas proteínas *in vitro* tales como la subunidad tipo 11 de proteína cinasa dependiente de cAMP, la subunidad G de fosfatasa-1, ATP-citrato liasa, acetilcoenzima A carboxilasa, proteína básica de la mielina, una proteína asociada con microtúbulos, una proteína de neurofilamento, una molécula de adhesión celular N-CAM, receptor del factor de crecimiento nervioso, factor de transcripción c-Jun, factor de transcripción

JunD, factor de transcripción c-Myb, factor de transcripción c-Myc, factor de transcripción L-Myc, proteína Tau y β -catenina. Esta diversidad de proteínas que puede ser fosforilada por GSK-3 implica que GSK-3 está implicada en muchos procesos metabólicos y reguladores en las células.

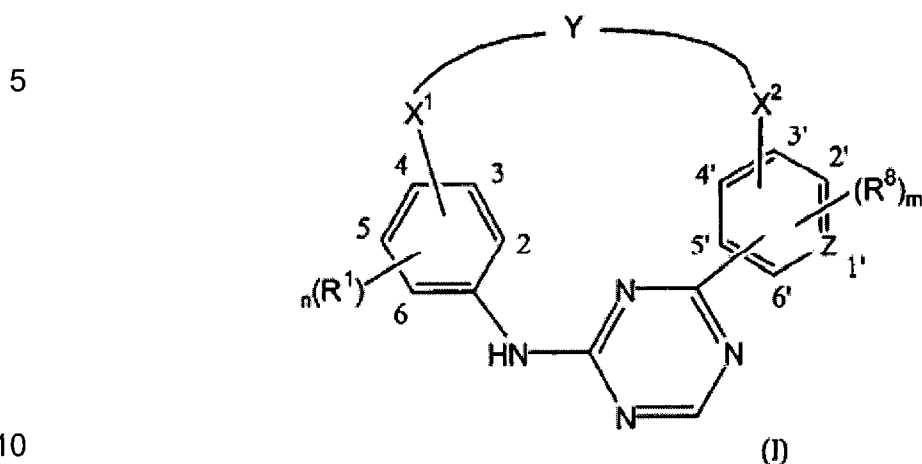
- 5 Por lo tanto, los inhibidores de GSK-3 pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK-3 tales como trastorno bipolar (en particular trastorno maniaco-depresivo), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con la enfermedad de Parkinson),
 10 degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann Pick tipo C, demencia pugilística, demencia solamente con enredos, demencia con enredos y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, demencia relacionada con el sida,
 15 parkinsonismo postencefálico, enfermedades por priones con enredos, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (FLD), enfermedad con granos argirófilos, panencefalitis esclerotizante subaguda (SSPE) (complicación posterior de infecciones virales en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos
 20 dermatológicos tales como calvicie, neuroprotección, esquizofrenia, dolor, en particular dolor neuropático. Asimismo, los inhibidores de GSK-3 se pueden usar para inhibir la motilidad de los espermatozoides y, por lo tanto, se pueden usar como anticonceptivos masculinos.

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no dependiente de la insulina); trastorno bipolar; cáncer; dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias incluyendo alergias y asma, MS, RA, arterioesclerosis, artritis o IBD. Más en particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o tratamiento de la diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no dependiente de la insulina); dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias incluyendo MS, RA o IBD.

Esta invención se refiere a macrociclos derivados de anilino-(piridino)triazina de fórmula (I) que se ha encontrado tienen actividad inhibitoria de cinasa y, por ejemplo, serán de valor en el tratamiento de trastornos relacionados con proliferación celular incluyendo cáncer, psoriasis, hipertrofia benigna de próstata, arterioesclerosis y reestenosis. En particular, se encontró que los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibitoria de GSK3 y, por consiguiente, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo de humanos o animales, por ejemplo, en la fabricación de medicamentos para usar en la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK-3 anterior. Igualmente la invención se refiere a procedimientos para la fabricación de tales derivados de anilino-(piridino)triazina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso

en la fabricación de medicamentos de uso en la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK-3.

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde

15 m representa un entero de 1 a 4; n representa un entero de 1 a 4;

Z representa N o C;

Y representa —NR²- alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-, - alquilo de C₁₋₄-NR⁹- alquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO- alquilo de C₁₋₆ -, - Het¹²- alquilo de C₁₋₆ -, -CO-Het¹³- alquilo de C₁₋₆ -, -CO-NR¹⁰- alquilo de C₁₋₆ -, -Het¹- alquilo de C₁₋₆ -CO-NR⁵-, o -Het²-CO-NR⁶- en donde el enlazador — alquilo de C₁₋₆ en —NR²-alquilo de C₁₋₆ -CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más

20

sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metoxi, aminocarbonilo, halo, fenilo, indolilo, metilsulfuro, tiol, hidroxifenilo, cianofenilo, amino e hidroxycarbonilo;

X^1 representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -CO-, alqueno de C_{2-4} , alqueno de C_{2-4} , o alquilo de C_{1-4} -NR³-,
 5 en donde el alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

X^2 representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} -CO-, alqueno de C_{2-4} , alqueno de C_{2-4} , o alquilo de C_{1-4} -NR⁷-, en donde el alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} es opcionalmente
 10 sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

R^1 y R^8 representan cada uno de manera independiente hidrógeno, Het¹⁴, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} -, alquilo de C_{1-6} -, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-carbonilo-, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-sulfonilo, alcoxi de C_{1-6} - sustituido con halo o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido
 15 con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R^2 y R^9 representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , Het³, Het⁴-alquilo de C_{1-4} -, Het⁵-alquilcarbonilo de C_{1-4} -, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-alquilo de C_{1-4} -carbonilo- o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o donde sea posible dos
 20 o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C_{1-4} ;

R^3 y R^7 representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het⁶, Het⁷-alquilo de C_{1-4} -, alquenilcarbonilo de C_{2-4} – opcionalmente sustituidos con Het⁸-alquilaminocarbonilo de C_{1-4} -, alquenilsulfonilo de C_{2-4} -, alquilo de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} - o fenilo
 5 opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C_{1-4} -;

R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, Het⁹ o alquilo de C_{1-4} ;

10 Het¹ y Het² representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹ y Het² son sustituidos de manera opcional con amino, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , hidroxilo- alquilo de C_{1-4} -, fenilo, fenilo-alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} -oxi-alquilo de C_{1-4}
 15 - mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino- o amino-carbonilo-;

Het³ y Het⁶ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo en donde el Het³ y Het⁶ son sustituidos de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , hidroxilo- alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo- alquilo de C_{1-4} -;
 20

Het⁴, Het⁷ y Het⁹ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁴, Het⁷ y Het⁹ son sustituidos de manera opcional

con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄-;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, 5 pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁵ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄-;

Het¹⁰, Het¹¹ y Het¹³ representan cada uno de manera 10 independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹⁰, Het¹¹ y Het¹³ son opcionalmente sustituidos con amino, hidroxialquilo de C₁₋₄-, hidroxialquilo de C₁₋₄-, fenilo, feniloalquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄oxialquilo de C₁₋₄-, amino-carbonilo- o mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-; 15

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹² es opcionalmente sustituido con amino, hidroxialquilo de C₁₋₄-, hidroxialquilo de C₁₋₄-, fenilo, feniloalquilo de C₁₋₄-, alquilo de 20 C₁₋₄oxialquilo de C₁₋₄-, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; imidazolilo; pirrolilo; 2,3,4-triazapirrolilo; 1,2,3-triazolilo; pirazolilo; o piperidinilo en donde el Het¹⁴ es sustituido de manera

opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄-; en particular Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo; pirrolidinilo; pirrolilo; 2,3,4-
 5 triazapirrolilo; piperazinilo o piperidinilo en donde el Het¹⁴ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄-; más en particular Het₁₄ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo; pirrolidinilo;
 10 piperazinilo o piperidinilo en donde el Het₁₄ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄-.

Como se usa en las definiciones anteriores y en lo sucesivo,

- 15 - halo es genérico a fluoro, cloro, bromo y yodo;
- alquilo de C₁₋₄ define radicales hidrocarburo saturado de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo, y similares;
- 20 - alquilo de C₁₋₆ pretende incluir alquilo de C₁₋₅ y los homólogos superiores del mismo que tienen 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, hexilo, 1-2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo y similares;

- alquenilo de C_{2-4} define radicales hidrocarburo de cadena recta y ramificada que contienen un enlace doble y tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, y similares;

- 5 - alquinilo de C_{2-6} define radicales hidrocarburo de cadena recta y ramificada que contienen un enlace triple y tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo y similares;

 cicloalquilo de C_{3-6} es genérico a ciclopropilo, ciclobutilo,
10 ciclopentilo y ciclohexilo;

- alquiloxi de C_{1-4} define radicales hidrocarburo saturado de cadena recta y ramificada tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

- alquiloxi de C_{1-6} pretende incluir alquiloxi de C_{1-4} y los
15 homólogos superiores tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

- polihidroxi-alquilo de C_{1-4} es genérico a alquilo de C_{1-4} como se define con anterioridad, que tiene dos, tres o donde sea posible más sustituyentes de hidroxilo, tales como, por ejemplo, trihidroximetilo;

- 20 - polihalo- alquilo de C_{1-4} es genérico a alquilo de C_{1-4} como se define con anterioridad, que tiene dos, tres o donde sea posible más sustituyentes de halo, tales como, por ejemplo, trifluorometilo.

Los heterociclos como se menciona en las definiciones anteriores y en lo sucesivo, pretenden incluir todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, pirrolilo incluye también 2H-pirrolilo; triazolilo incluye 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo; oxadiazolilo incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo; tiadiazolilo incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; piranilo incluye 2H-piranilo y 4H-piranilo.

Además, los heterociclos como se menciona en las definiciones anteriores y más adelante pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono de anillo o heteroátomo como sea apropiado. Por ende, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser un 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 3-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo; cuando es tiazolilo, puede ser 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; cuando es triazolilo, puede ser 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; cuando es benzotiazolilo, puede ser 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo y 7-benzotiazolilo.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se menciona anteriormente pretenden comprender las formas de sales ácidas de adición no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las últimas se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos

hidrohálidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, 5 málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se menciona con anterioridad pretenden comprender las formas de sales de 10 adición de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de tales formas de sales de adición de base son, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, y también las sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina, N-metil-D-glucamina, 15 hidrabamina, aminoácidos, por ejemplo, arginina, lisina.

A la inversa, dichas formas de sal pueden ser convertidas mediante tratamiento con una base o ácido apropiados en su forma de ácido o base libre.

El término sal de adición como se usa con anterioridad 20 comprende también los solvatos que los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

El término formas estereoquímicamente isoméricas como se usa con anterioridad define las posibles formas isoméricas así como conformacionales diferentes que los compuestos de fórmula (I) pueden tener. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímica y conformacionalmente isoméricas posibles, dichas mezclas contienen todos los diastereómeros, enantiómeros y/o conformadores de la estructura molecular básica. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla entre sí estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautoméricas. Se pretende que tales formas aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se pretende que las formas N-óxido de los compuestos de fórmula (I) comprendan aquellos compuestos de fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno son oxidados al llamado N-óxido.

Un primer grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste de aquellos compuestos de fórmula (I) en donde aplica una o más de las siguientes restricciones;

m representa un entero de 1 a 4; n representa un entero de 1 a 4;

Z representa N o C;

Y representa $\text{—NR}^2\text{-alquilo de C}_{1-6}\text{-CO-NR}^4\text{-}$, $\text{-Het}^1\text{-alquilo de C}_{1-6}\text{-CO-NR}^5\text{-}$, o $\text{-Het}^2\text{-CO-NR}^6\text{-}$ en donde el enlazador $\text{—alquilo de C}_{1-6}$ en $\text{—NR}^2\text{-alquilo de C}_{1-6}\text{-CO-NR}^4\text{-}$ o $\text{-Het}^1\text{-alquilo de C}_{1-6}\text{-CO-NR}^5\text{-}$ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, fenilo, indolilo, metilsulfuro, tiol, hidroxifenilo, amino e hidroxicarbonilo;

X^1 representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , alqueno de C_{2-4} , o alquilo de $C_{1-4}\text{-NR}^3\text{-}$, en donde el alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

X^2 representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , alqueno de C_{2-4} , o alquilo $C_{1-4}\text{-NR}^7\text{-}$, en donde el alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

R^1 y R^8 representan cada uno de manera independiente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} , mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-carbonilo-, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-sulfonilo, alcoxi de C_{1-6} – sustituidos con halo o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R^2 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het^3 , $\text{Het}^4\text{-alquilo de C}_{1-4}$ -, $\text{Het}^5\text{-alquilcarbonilo de C}_{1-4}$ -, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-alquilo de $C_{1-4}\text{-carbonilo-}$ o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o donde sea

posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄ -;

R³ y R⁷ representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, Het⁶, Het⁷- alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₂₋₄-
 5 - opcionalmente sustituidos con Het⁸-alquilaminocarbonilo de C₁₋₄-, alquilo de C₂₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno de manera independiente
 10 hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, Het⁹ o alquilo de C₁₋₄;

Het¹ y Het² representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹ es
 15 opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ -, fenilo, fenilo-alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄- mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het³, Het⁶ y Het⁹ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o
 20 piperidinilo en donde el Het³, Het⁶ y Het⁹ son sustituidos de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄ -;

Het⁴ y Het⁷ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁴ y Het⁷ son sustituidos de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄,
 5 cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄ -;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el heterociclo es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes
 10 seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄ -.

Un segundo grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste de aquellos compuestos de fórmula (I) en donde aplica una o más de las siguientes restricciones;

15 m representa 1; n representa 1; Z representa N o C, en particular N;

Y representa —NR²- alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-, -alquilo de C₁₋₄-NR⁹-alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO- alquilo de C₁₋₆-, -Het¹²- alquilo de C₁₋₆ -, -CO-Het¹³- alquilo de C₁₋₆ -, -CO-NR¹⁰- alquilo de C₁₋₆ -,
 20 -Het¹ -alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵-, -Het²-CO-NR⁶- en donde el enlazador —alquilo de C₁₋₆ en —NR²- alquilo de C₁₋₆ -CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆ -CO-NR⁵- es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más

sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metoxi, aminocarbonilo, halo, cianofenilo y fenilo;

X^1 representa un enlace directo, -alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} - o alquilo de C_{1-4} - NR^3 ;

5 X^2 representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} - CO -, alquilo de C_{2-4} , alquilo de C_{2-4} o alquilo de C_{1-4} - NR^7 - en donde el alquilo de C_{2-4} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

R^1 representa hidrógeno, Het¹⁴ o halo;

10 R^2 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{2-4} o Het⁴-alquilo C_{1-4} ;

R^3 y R^7 representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa hidrógeno;

15 R^9 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ; en particular R^9 representa, hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo; más en particular hidrógeno, metilo o etilo;

R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

20 Het¹ y Het² representan cada uno de manera independiente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het¹ o Het² es opcionalmente sustituido con hidroxilo; en particular Het¹ representa pirrolidinilo

o piperazinilo y Het² representa piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo en donde el pirrolidinilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo;

Het⁴ representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄;

5 Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² y Het¹³ representan cada uno de manera independiente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² y Het¹³ son opcionalmente sustituidos con hidroxilo; en particular Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² y Het¹³ representan piperazinilo;

 Het¹⁴ representa morfolinilo; pirrolidinilo; pirrolilo; 1,2,3-triazolilo; 10 2,3,4-triazapirrolilo; piperidinilo o piperazinilo en donde el Het¹⁴ es opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄; en particular Het¹⁴ representa morfolinilo; pirrolidinilo; piperidinilo o piperazinilo; más en particular Het¹⁴ representa morfolinilo.

 Un tercer grupo de compuestos de acuerdo con la presente 15 invención consiste de aquellos compuestos de fórmula (I) en donde aplica una o más de las siguientes restricciones;

 m representa 1; n representa 1; Z representa N o C, en particular N;

 Y representa —NR²-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-, -Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵-, -Het²-CO-NR⁶- en donde el enlazador —alquilo de C₁₋₆- en —NR²- 20 alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo y fenilo;

X^1 representa -alquilo de C_{1-4} - o alquilo de $C_{1-4}-NR^3$;

X^2 representa alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{2-4} o alquilo de $C_{1-4}-NR^7$ - en donde el alquenilo de C_{2-4} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

5 R^1 representa hidrógeno o halo;

R^8 representa hidrógeno;

R^2 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o Het^4 - alquilo de C_{1-4} ;

R^3 y R^7 representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

10 R^4 , R^5 y R^6 representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

Het^1 y Het^2 representan cada uno de manera independiente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het^1 o Het^2 es opcionalmente sustituido con hidroxilo;

15 Het^4 representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} .

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste de aquellos compuestos de fórmula (I) en donde aplica una o más de las siguientes restricciones:

20 - X^1 - representa alquilo de C_{1-4} , en particular metilo;

- X^2 - representa — alquilo de C_{1-4} - o —alquilo de $C_{1-4}-NR^7$ -, en particular propilo, —etil- NR^7 - o —propil- NR^7 -;

-Y- representa-NR²-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-,—Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- o —Het²-CO-NR⁶- y en donde el enlazador —alquilo de C₁₋₆- de —NR²-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más
5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo y fenilo;

R¹ representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

R² representa —alquilo de C₁₋₄-, en particular etilo o metilo;

R⁷ representa hidrógeno;

R⁸ representa hidrógeno;

10 R⁴, R⁵ y R⁶ representan hidrógeno;

Het¹ se selecciona de piperazinilo o piperidinilo, en particular -piperazinilo;

Het² se selecciona de pirrolidinilo o piperidinilo, en particular pirrolidinilo en donde el pirrolidinilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo.

15 Un cuarto grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste de aquellos compuestos de fórmula (I) en donde aplica una o más de las siguientes restricciones:

m representa 1; n representa 1; Z representa N o C, en particular N;

20 Y representa —NR²-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-, -Het¹¹-CO-alquilo de C₁₋₆-, -CO-Het¹³-alquilo de C₁₋₆-, -CO-NR¹⁰-alquilo de C₁₋₆-, -Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵-, o -Het²-CO-NR⁶- en donde el enlazador —alquilo de C₁₋₆ en

—NR²-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- es opcionalmente sustituido con hidroxí;

X¹ representa -alquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄- o alquilo de C₁₋₄-NR³;

5 X² representa un enlace directo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄-NR⁷;

R¹ representa hidrógeno o halo;

R⁸ representa hidrógeno o halo;

R² representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o Het⁴-alquilo de C₁₋₄;

10 R³ y R⁷ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁶ y R¹⁰ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

Het¹ y Het² representan cada uno de manera independiente
15 pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het¹ o Het² es opcionalmente sustituido con hidroxí;

Het⁴ representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄;

Het¹¹ representa piperidinilo o piperazinilo; en particular
20 piperazinilo;

Het¹³ representa piperidinilo o piperazinilo; en particular piperazinilo.

Asimismo un objeto de la presente invención es proveer aquellos compuestos de fórmula (I) en donde aplica una o más de las siguientes restricciones;

m representa 1; n representa 1; Z representa N o C;

5 Y representa -alquilo de C_{1-4} -NR⁹-alquilo de C_{1-4} -, -NR²-alquilo de C_{1-6} -CO-NR⁴-, -Het¹-alquilo de C_{1-6} -CO-NR⁵- o Het²-CO-NR⁶- en donde el enlazador alquilo de C_{1-6} en -Y- es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo o fenilo;

10 X¹ representa alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} -; en particular etilo o etoxi;

X² representa alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , o -NR⁷-alquilo de C_{1-4} ; en particular propilo, -NR⁷-etilo- o NR⁷-propilo-;

R¹ representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

R² representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} ;

15 R⁴ representa hidrógeno; R⁵ representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R⁸ representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

20 R⁹ representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

Het¹ representa piperazinilo o piperidinilo;

Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het² es opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En otra modalidad de la presente invención los compuestos de fórmula (I) se seleccionan el grupo que consiste de:

- 14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-19-in-16-ona;
- 5 (19Z)-19-cloro-14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,19,21,23-decaen-16-ona;
- 14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
- 10 1,8,10,12,17,22,26,32-octaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]tritriaconta-3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-nonaen-23-ona;
- 1,8,10,12,17,22,25,31-octaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
- 15 17-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-15-ona;
- 18-metil-3,5,7,15,18,23,28-heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
- 14-metil-3,5,7,14,17,20,22,27-octaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
- 20 14-metil-3,5,7,14,17,21,23,28-octaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
- 18-etil-3,5,7,15,18,23,28-heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;

5-cloro-1,8,10,12,17,22,30-heptaazapentaciclo[22.2.2.1~3,7~.1
~9,13~.1~14,18~]hentriaconta-3(31),4,6,9(30),10,12,14(29),15,17-nonaen-23-
ona;

5 5-cloro-1,8,10,12,17,22,25,31-octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1
~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-
ona;

10-cloro-14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1
~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;

10 10-cloro-14-etil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1
~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;

22-oxa-3,5,7,14,19,31-hexaazapentaciclo[21.2.2.2~14,17~.1~
2,6~.1~8,12~]hentriaconta-2,4,6(31),8,10,12(30),23,25,26-nonaen-18-ona;

13-oxa-3,5,7,16,21,26-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
hexacosa-1(24),2,4,6(26),8,10,12(25),20,22-nonaen-15-ona;

15 13-oxa-3,5,7,16,19,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,
12~]heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-17-ona, 19-metil-;

1,5,10,12,14,21,24,30-octaazapentaciclo[22.2.2.1~4,8~.1~9,13
~.1~15,19~]hentriaconta-4,6,8(31),9,11,13(30),15,17,19(29)-nonaen-23-ona,
21-metilo-;

20 21-oxa-1,6,11,13,15,24,30-heptaazapentaciclo[22.2.2.1~5,9~.1
~10,14~.1~16,20~]hentriaconta-5,7,9(31),10,12,14(30),16,18,20(29)-nonaen-
23-ona;

13,9-meten-19,15-nitrilo-14H-pirido[3,2-g][1,3,5,9,12,15]hexa
azacicloheneicosin-5(6H)-ona, 1,2,3,4,7,8-hexahidro-7-(2-propenilo)-;

1,8,10,12,22,25,31-heptaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1-
-14,18~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-nonaen-23-ona, 17-
5 fluoro-;

3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 14-(1-metiletilo)-
;

3,5,7,14,17,27- hexaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
10 heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-15-ona, 22-fluoro-17-
metilo-;

3,5,7,14,17,27- hexaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 10-cloro-22-
fluoro-15-(hidroximetil)-, (15S)-;

15 3,5,7,14,17,21,28- heptaazatetraciclo [20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
octacosa-1(26),2,4,6(28),8,10,12(27),22,24-nonaen-16-ona, 1 5-(fenilmetil)-,
(15S)-;

11,7 -meten-6,2- nitrilo- 1H-1,3,5,15,18-benzopentaazaciclo
heneicosin-17(12H)-ona, 13,14,15,16,18,19-hexahidro-16-metil-, (16R)-;

20 3,5,7,14,17,23,27- heptaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona;

1,8,10,12,16,22,25,31-octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~
.1~14,18~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-nonaen-23-ona;

- 3,5,7,14,17,23,27- heptaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
 heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 15-(hidroximetil)-
 , (15S)-;
- 3,5,7,14,18,21,26- heptaazatetraciclo [18.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
- 5 hexacosa-1(24),2,4,6(26),8,10,12(25),20,22-nonaen-17-ona, 14-metilo-;
- 3,5,7,14,17,22,27- heptaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
 heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 14,17-dimetilo-;
- 3,5,7,14,18,24,29- heptaazatetraciclo [21.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
 nonacosa-1(27),2,4,6(29),8,10,12(28),23,25-nonaen-17-ona, 14-metil-(sal
 10 HCl);
- 3,5,7,14,17,22,27- heptaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
 heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 15-(hidroximetil)-
 , (15S)-;
- incluyendo las formas N-óxido, las sales de adición
- 15 farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente activas de
 los mismos.
- En otra modalidad los compuestos de fórmula (I) se seleccionan
 de las sales de ácido trifluoroacético de
- 18- etil- 3,5,7,15,18,23,28-heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,
 20 12~]octacosa-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
- 14- metil- 3,5,7,14,17,21,23,28-octaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1
 ~8,12~]octacosa-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;

- 1,8,10,12,17,22,25,31- octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13
~.1~14,18~]dotriaconta-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
- 14- metil- 3,5,7,14,17,20,22,27-octaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1
~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
- 5 14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,
12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
- 1,8,10,12,22,25,31-heptaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1
~14,18~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-nonaen-23-ona, 17-
fluoro-;
- 10 3,5,7,14,17,22,27 -heptaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 14-(1-metiletilo)-
;
- 3,5,7,14,17,27- hexaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-15-ona, 22-fluoro-17-
15 metilo-;
- 3,5,7,14,17,27- hexaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
heptacosa- 1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23- nonaen-16-ona,10-cloro-22-
fluoro-15-(hidroximetil)-, (15S)-;
- 3,5,7,14,17,23,27- heptaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
20 heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona;
- 1,8,10,12,16,22,25,31- octaazapentaciclo [23.2.2.1~3,7~.1~9,13
~.1~14,18~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-nonaen-23-ona;

3,5,7,14,17,23,27- heptaazatetraciclo [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]
heptacosa-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 15-(hidroximetil)-
, (15S)-; o

1,8,10,12,17,22,26,32-octaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~
5 .1~14,18~]tritriaconta-3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-nonaen-23-ona.

Otro grupo especial de compuestos son:

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^1$ - representa alquilo de C_{1-4} , en particular metilo;
- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^1$ - representa
10 $-alquilo$ de C_{1-4} , en particular etoxi o propiloxi;
- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^2$ - representa $-alquilo$ de C_{1-4} , en particular propilo;
- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^2$ - representa $-alquilo$ de C_{1-4} , en particular etoxi o propiloxi;
- 15 - aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^2$ - representa $-alquilo$ de $C_{1-4}-NR^7$, en particular $-etil-NR^7$ - y $-propil-NR^7$ -;
- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde Y representa alquilo de $C_{1-4}-NR^9$ -alquilo de C_{1-4} y R^9 representa hidrógeno o etilo;
- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde -Y- representa-
20 NR^2 - alquilo de $C_{1-6}-CO-NR^4$ - en donde el enlazador alquilo de C_{1-6} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, halo y fenilo; en particular aquellos compuestos de fórmula (I) en donde -Y- representa $-NR^2$ -alquilo de $C_{1-6}-CO-$

NR⁴-; en donde R² representa hidrógeno, etilo, isopropilo, 2-propenilo o metilo y en donde R⁴ representa hidrógeno o metilo; más en particular aquellos compuestos de fórmula (I) en donde —Y- representa -NR²-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-; R² representa hidrógeno, etilo o metilo y en donde R⁴ representa
 5 hidrógeno o metilo;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde —Y- representa —Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- con Het¹ seleccionado de piperazinilo o piperidinilo; R⁵ representa hidrógeno o metilo y en donde el enlazador alquilo de C₁₋₆ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o
 10 más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo y fenilo; en particular Y representa -piperazinil-etil-CO-NR⁵-;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde —Y- representa —Het²-CO-NR⁶- con Het² seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo y R⁶ de hidrógeno o metilo, en particular Het² representa
 15 pirrolidinilo en donde el pirrolidinilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde Het¹ representa piperazinilo o piperidinilo;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, en donde el Het² es opcionalmente
 20 sustituido con hidroxilo;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^8 representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^2 representa hidrógeno, — alquilo de C_{1-4} - o alquenilo de C_{2-4} , en particular hidrógeno, entilo, metilo o 2-propenilo o R^2 representa hidrógeno o — alquilo de C_{1-4} , más
5 en particular hidrógeno, etilo o metilo;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el enlazador — alquilo de C_{1-6} en —Y- es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y fenilo.

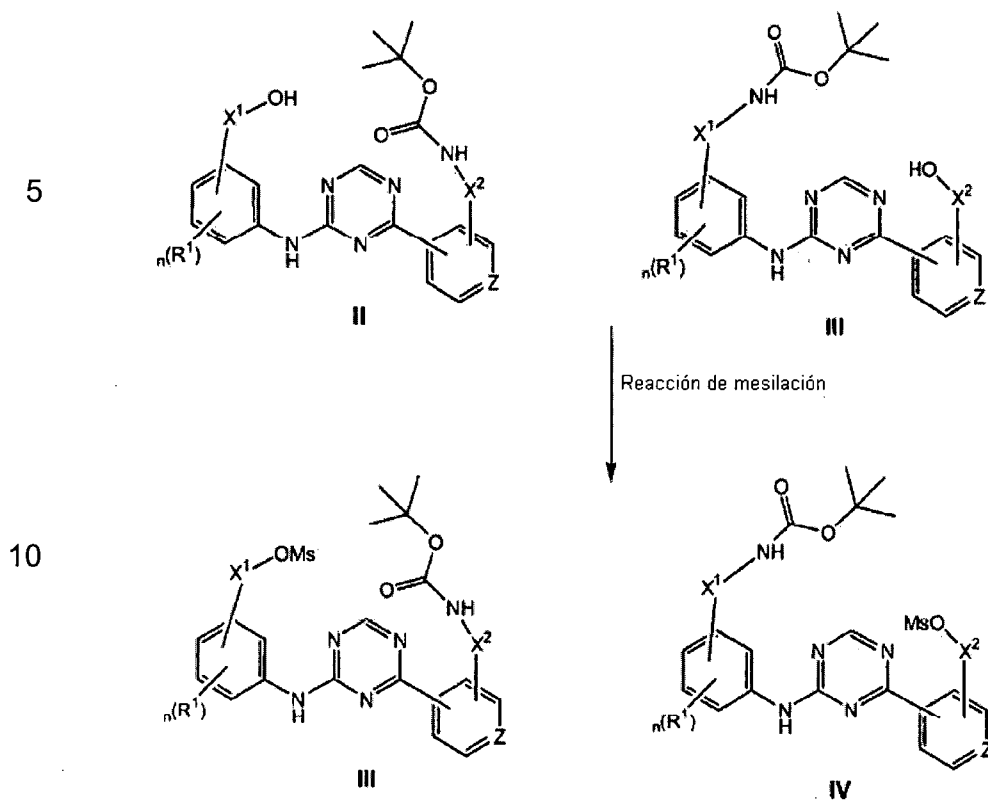
10 En otra modalidad de la presente invención el sustituyente X^1 se encuentra en la posición 3, el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y se encuentra en la posición 5, el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 4' y el sustituyente X^2 se encuentra en la posición 2' de la estructura de la fórmula (I). En otra modalidad, para aquellos
15 compuestos de fórmula (I) en donde Z representa C, el sustituyente X^1 se encuentra en la posición 3, el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y se encuentra en la posición 5, el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 4', el sustituyente X^2 se encuentra en la posición 2' y el sustituyente R^8 se encuentra en la posición 1'.

20 En otra modalidad de la presente invención el sustituyente X^1 se encuentra en la posición 3, el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y se encuentra en la posición 5, el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 5' y el sustituyente X^2 se encuentra en la posición

3' de la estructura de la fórmula (I). En otra modalidad, para aquellos compuestos de fórmula (I) en donde Z representa C, el sustituyente X^1 se encuentra en la posición 3, el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y se encuentra en la posición 5, el anillo de triazina está unido al anillo que
5 comprende Z en la posición 5', el sustituyente X^2 se encuentra en la posición 3' y el sustituyente R^8 se encuentra en la posición 1'.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar por medio de cualquiera de varios procedimientos de síntesis estándar usados comúnmente por los expertos en la técnica de química orgánica e incluyen
10 tanto técnicas de química de fase en solución como técnicas de química en fase sólida. Como se ejemplificará en más detalle en la parte de ejemplos más adelante, los compuestos de la presente invención son generalmente preparados a partir de anilina-4-piridiltriazinas de fórmula II o III en una reacción de 3 pasos que comprende:

15

ESQUEMA 1

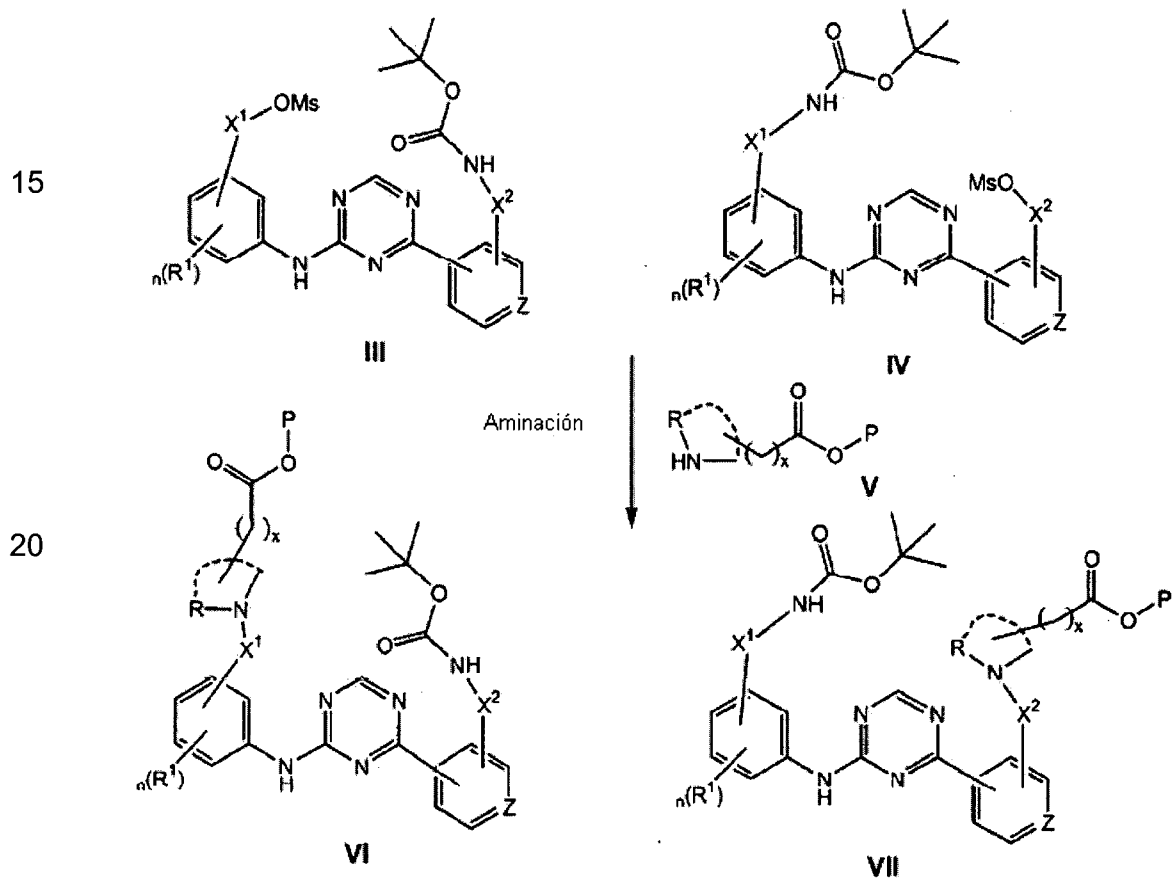
15 en donde Z, n, X¹, X² y R¹ se definen como para los compuestos de fórmula (I) anterior.

i) en un primer paso una conversión del alcohol en un mejor grupo saliente, tal como, por ejemplo, mediante mesilación con MeSO₂Cl (MsCl) para producir los mesilatos correspondientes de las formulas IV y V. Esta reacción de mesilación típicamente se lleva a cabo en un solvente inerte

20 de reacción apropiado tal como, por ejemplo, CH₃CN o DMF en presencia de una base tal como piridina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), agitando la mezcla de reacción durante 5 — 30 minutos, en particular 5 a 15 minutos a temperatura ambiente;

ii) la aminación del mesilato así obtenido con un éster de aminoácido apropiado de fórmula general (V) produce el intermediario de las fórmulas generales VI o VII. Esta reacción de aminación típicamente se lleva a cabo en un solvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, CH₃CN o DMF en presencia de una base tal como dimetilamina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y agitando dicha mezcla de reacción durante toda la noche a una temperatura elevada en el rango de 50-70°C, típicamente 60-65°C. El exceso de amina es por último retirado de la mezcla de reacción usando depuradores de amina soportados en polímero tal como un isocianato soportado en polímero (PS-NCO) o anhídrido metilisatoico soportado en polímero (PM-MIA);

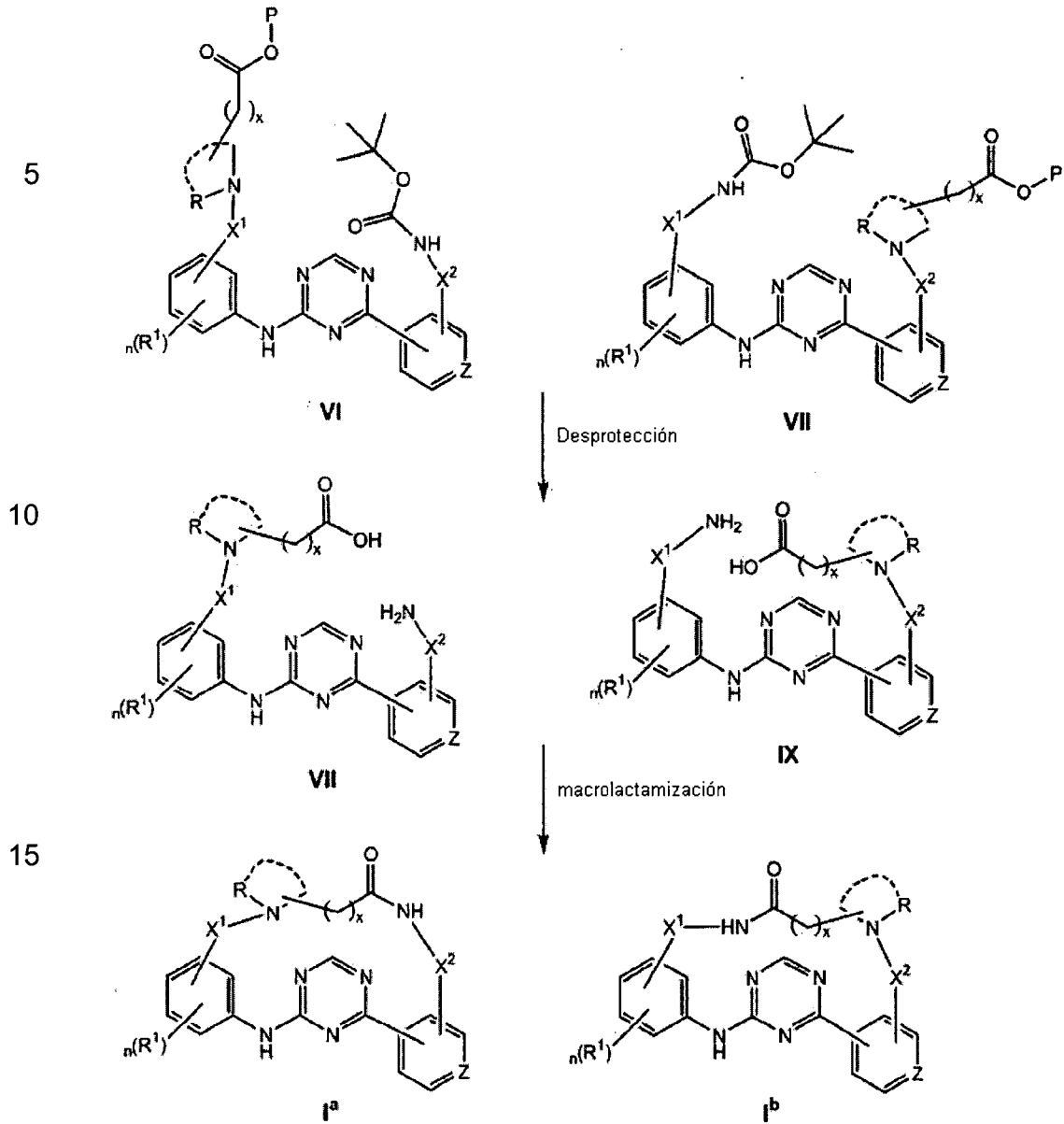
ESQUEMA 2



en donde n, Z, X^1 , X^2 y R^1 se definen como para los compuestos de fórmula (I) anterior, y en donde x representa 0, 1, 2 o 3; P representa un grupo protector tal como, por ejemplo, grupos metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo; R representa R^2 como se define para los compuestos de fórmula (I) o junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido forma los heterociclos Het^1 o Het^2 como se define para los compuestos de fórmula (I).

iii) la desprotección y cierre de anillo de los intermediarios de las fórmulas VII o VIII provee por último los compuestos de la presente invención.

La reacción de desprotección usualmente se realiza usando TFA bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, en TFA/DCM/TIS (49:49:2) opcionalmente usando triflato de trimetilsililo (TMSOTf), por ejemplo 1M TMSOTf/1,5M 2,6-lutidina en DCM. El cierre de anillo final o reacción de macrolactamización se realiza usando condiciones conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante la adición lenta del precursor abierto a una mezcla de reacción que comprende el reactivo acoplador de péptido O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU) y agitando dicha mezcla de reacción durante por lo menos 1 hora a temperatura ambiente.

ESQUEMA 3

en donde n , Z , X^1 , X^2 y R^1 se definen como para los compuestos de fórmula (I) anterior, y en donde x representa 0, 1, 2 o 3; P representa un grupo protector tal como, por ejemplo, grupos metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo; R representa R^2 como se define para los

compuestos de fórmula (I) o junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido forma los heterociclos Het¹ o Het² como se define para los compuestos de fórmula (I).

Las anilina-triazinas como se usan en la presente se preparan:

- 5 - para aquellos compuestos donde Z representa N y el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 4' y el sustituyente X² en la posición 2' de la estructura de fórmula (I), a partir de la 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil) 1,3,5-triazina [333737-06-7] anteriormente descrita y
 - para otros compuestos donde Z representa N y el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 4' y el sustituyente X² en la posición 2' de la estructura de fórmula (I), a partir del éster metílico del ácido 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piridin-2-carboxílico que se obtiene del éster metílico del ácido 4-ciano-piridin-2-carboxílico disponible comercialmente como se provee en el ejemplo A18 más adelante y
- 15 - para aquellos compuestos donde Z representa N y el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 3' y el sustituyente X² está en la posición 2' de la estructura de fórmula (I), a partir de la 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina [333736-95-1] descrita anteriormente y
 - para aquellos compuestos donde Z representa N y el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 5' y el sustituyente X² está en la posición 3' de la estructura de fórmula (I), a partir de la 2-(5-bromo-piridin-3-il)-4-cloro-[1,3,5]triazina que se obtiene del 5-
- 20

bromonicotinonitrilo disponible comercialmente como se provee en el ejemplo A26 más adelante y

5 - para aquellos compuestos donde Z representa C, X^2 representa alquilo de C_{1-4} , y el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 4' y el sustituyente X^2 está en la posición 2' de la estructura de la fórmula (I), a partir de la 2-cloro-4-(2-bromofenil)1,3,5-triazina o 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-4-cloro-[1,3,5]triazina que se obtiene del 3-bromobenzonitrilo o 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo disponibles comercialmente como se provee respectivamente en el ejemplo A9 o A22 más adelante y

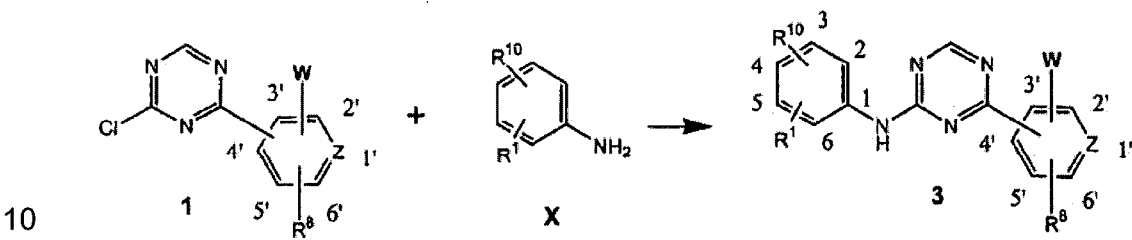
10 - para aquellos compuestos donde Z representa C, X^2 representa alquilo de C_{1-4} -NH-con NH directamente unido al anillo de triazina, y el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 4' y el X^2 está en la posición 2' de la estructura de fórmula (I), a partir de la 2-cloro-4-(3-nitro-fenil)-[1,3,5]triazina que se obtiene del 1-ciano-3-nitrobenceno disponible
15 comercialmente como se provee respectivamente en el ejemplo A12 más adelante y

 - para aquellos compuestos donde Z representa C, X^2 representa alquilo de C_{1-4} con O directamente unido al anillo de triazina, y el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 4' y el X^2 está en
20 la posición 1' de la estructura de fórmula (I), a partir del éster terbutílico del ácido {2-[4-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-fenoxi]-etil}-carbámico que se tienen del 4-hidroxibenzonitrilo disponible comercialmente como se provee respectivamente en el ejemplo A16 más adelante e

introduciendo la anilina apropiada de fórmula general (X) al cloro altamente reactivo en la triazina bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, agitando en CHCl₃ en presencia de 2 eq. DIPEA, produciendo las anilino-ariltriazinas de fórmula (3).

5

ESQUEMA 4



15

Intermediario	R ¹⁰	triazina unida a	Z	W	R ¹	R ⁸
3a	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-Cl	H	H
3b	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-Cl	5-Cl	H
3c	3-CH ₂ NHBoc	4'	N	2'-Cl	H	H
3d	3-(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	2'-Cl	H	H
3e	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	H	H
3f	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-NO ₂	H	H
3g	3-CH ₂ OH	4'	C	1'-O(CH ₂) ₂ NHBoc	H	H
3h	3-OCH ₂ CO ₂ tBu	4'	N	2'-Cl	H	H
3i	3-O(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	2'-CO ₂ Me	H	H
3j	3-CH ₂ OH	3'	N	2'-Cl	H	H
3k	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	H	1'-F
3l	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	1'-F
3m	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	5-Cl	1'-F
3n	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	H
3o	3-CH ₂ OH	5'	N	3'-Br	H	H

20

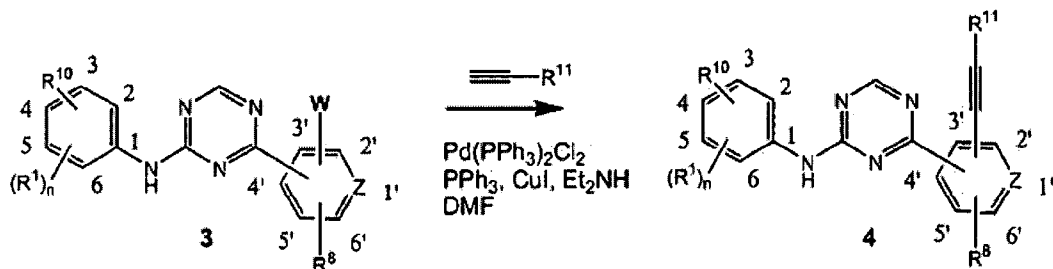
Boc como se usa en la presente corresponde con t-butiloxicarbonilo-; tBu como se usa en la presente corresponde con t-butilo.

Para compuestos 3 donde W es un halógeno, la reacción Sonogashira se usó para la síntesis de intermediarios de fórmula II o III donde X^2 es un alquilo de C_{3-4} . La reacción de Sonogashira consiste del acoplamiento catalizado con paladio del alquinilo apropiado a los aril-
 5 halogenuros para producir los alquiniarenos de fórmula (4). Esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, calentando el alquinilo apropiado en presencia de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, PPh_3 , CuI y Et_2NH a $60^\circ C$ durante 24 horas bajo atmósfera de N_2 .

10

ESQUEMA 5

15



Intermediarios particulares hechos en conformidad se resumen en el cuadro 2 a continuación.

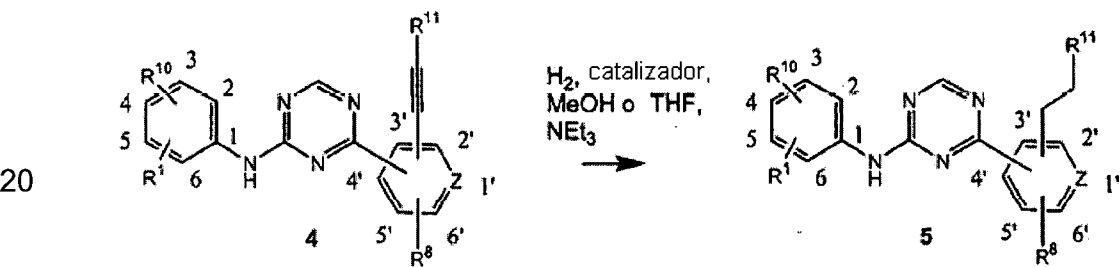
CUADRO 2

Intermediario	De	R ¹⁰	triazina unida a	Z	R ¹	R ²	R ¹¹
4a	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
4b	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NMeBoc
4c	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	(CH ₂) ₂ NHBoc
4d	3b	3-CH ₂ OH	4'	N	5-Cl	H	CH ₂ NHBoc
4e	3c	3-CH ₂ NHBoc	4'	N	H	H	CH ₂ OH
4f	3d	3-(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	H	H	CH ₂ OH
4g	3e	3-CH ₂ OH	4'	C	H	H	CH ₂ NHBoc
4h	3h	3-OCH ₂ CO ₂ tBu	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
4i	3k	3-CH ₂ OH	4'	C	H	1'-F	CH ₂ NHBoc
4j	3l	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	H	1'-F	CH ₂ OH
4k	3m	3-CH ₂ OH	4'	C	5-Cl	1'-F	CH ₂ NHBoc
4l	3n	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	CH ₂ OH
4m	3o	3-CH ₂ OH	5'	N	3'-Br	H	CH ₂ NHBoc

10 Para aquellos compuestos donde X² está además limitado a alquilo de C₃₋₄, los compuestos de fórmula general (4) así obtenidos fueron reducidos bajo condiciones conocidas en la técnica típicamente usando hidrogenólisis con 10% Pd/C o 5% Pt/C como catalizador en un solvente alcalino tal como MeOH/NEt₃ o TF/NEt₃ a compuestos de fórmula general (5).

15

ESQUEMA 6



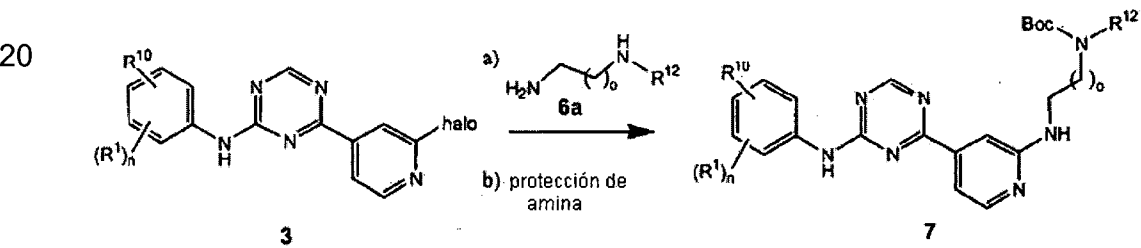
Intermediarios particulares hechos en conformidad se resumen en el cuadro 3 a continuación.

CUADRO 3

Inter- mediario	De	R ¹⁰	triazina unida a	Z	R ¹	R ⁸	R ¹¹
5a	4a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
5b	4b	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NMeBoc
5b	4c	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	(CH ₂) ₂ NHBoc
5c	4d	3-CH ₂ OH	4'	N	5-Cl	H	CH ₂ NHBoc
5f	4g	3-CH ₂ OH	4'	C	H	H	CH ₂ NHBoc
5h	4i	3-CH ₂ OH	4'	C	H	1'-F	CH ₂ NHBoc
5i	4j	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	H	1'-F	CH ₂ OH
5j	4k	3-CH ₂ OH	4'	C	5-Cl	1'-F	CH ₂ NHBoc
5k	4l	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	H	H	CH ₂ OH
5l	4m	3-CH ₂ OH	5'	N	H	H	CH ₂ NHBoc

10 La sustitución de amina para aquellos compuestos de fórmula II donde el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 4' y X² es alquilo de C₁₋₄-NR⁷ en la posición 2' se puede, por ejemplo, obtener agitando el 2-cloropiridilo (3a) en una amina apropiada (6a) como solvente bajo condiciones de reflujo, tal como durante 1 hora a toda la noche a 100-
15 180°C, condiciones de reacción más específicas se proveen en los ejemplos más adelante.

ESQUEMA 7



Esquema 7. a) R^{12} -HN(CH₂)CH₂NH₂ (solv.), reflujo, toda la noche
(o = 1) o 160°C, 1h (o=2)

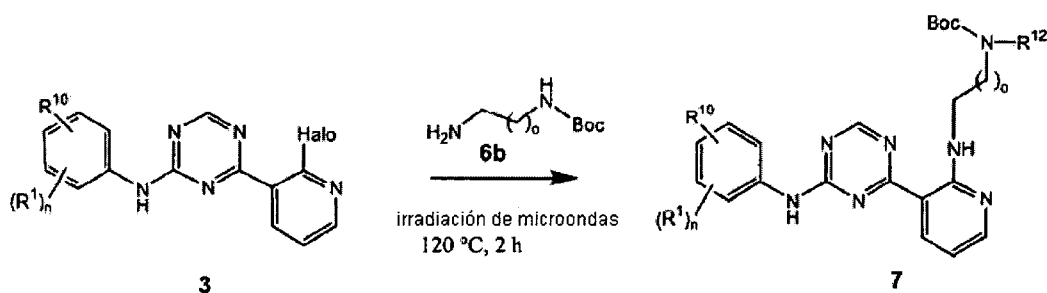
b) Boc₂O, DCM/MeOH, 4 h.

en donde o es 0, 1, 2, o 3; en donde R¹ y R¹⁰ se definen como
5 para los intermediarios de fórmula (X) anterior, y donde R¹² corresponde a R⁴,
R⁵ o R⁶ como se define para los compuestos de fórmula (I) anterior.

De manera similar, los compuestos de fórmula II donde el anillo
de triazina está unido al anillo que comprende Z en la posición 3' y X² es
alquilo de C₁₋₄-NR⁷ en la posición 2' se pueden, por ejemplo, obtener agitando
10 el 2-cloropiridilo (3k) en una amina apropiada (6b) como solvente bajo
condiciones de irradiación de microondas, tal como durante 1-3 horas a toda
la noche a 100-140°C, condiciones de reacción más específicas se proveen
en los ejemplos más adelante.

15

ESQUEMA 8



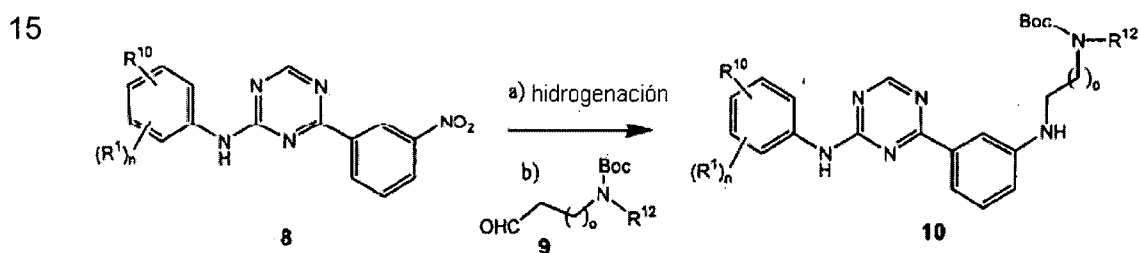
20

Esquema 8. En donde o es 0, 1, 2, o 3; en donde R¹ y R¹⁰ se
definen como para los intermediarios de fórmula (X) anterior, y donde R¹²

corresponde a R^4 , R^5 o R^6 como se define para los compuestos de fórmula (I) anterior.

De manera alternativa, para aquellos compuestos de fórmula (I) donde Z representa C y X^2 es alquilo de $C_{1-4}-NR^7$, los derivados de anilina-
 5 triazina (10) se preparan a partir de nitroderivados (8) después de
 hidrogenación bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, usando
 hidrogenólisis con 10% Pd/C o 5% Pt/C como catalizador en un solvente
 alcalino tal como MeOH/ NEt_3 o THF/ NEt_3 , y una alquilación reductiva usando el
 aldehído apropiado (9) bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo,
 10 usando $NaBH_4$ e isopropóxido de titanio (iv) como agentes reductores en
 etanol o 1,2-dicloroetano como solvente.

ESQUEMA 8



Esquema 8. a) H_2 , catalizador, MeOH o THF, NEt_3

20 b) $NaBH_4$, isopropóxido de titanio (iv) / 1,2-dicloroetano 3,5 h.

en donde o es 0, 1, 2, o 3; en donde R^1 y R^{10} se definen como
 para los intermediarios de fórmula (X) más adelante y en donde R^{12}

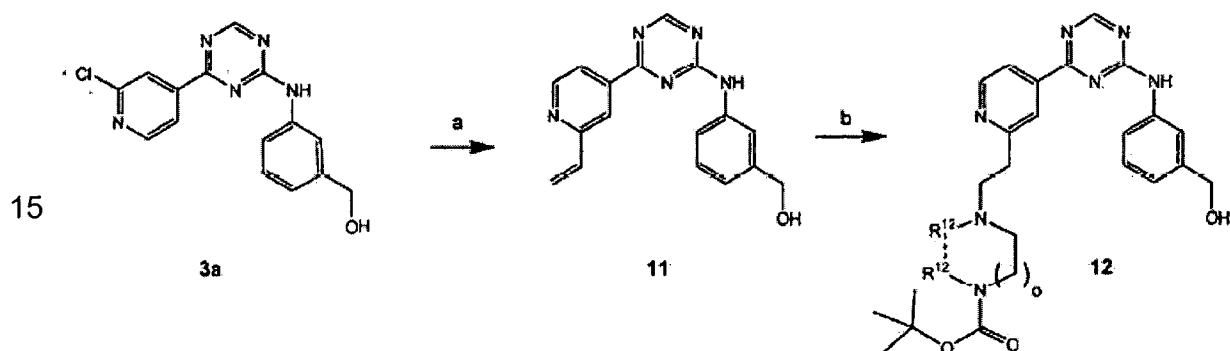
corresponde a R^4 , R^5 o R^6 como se define para los compuestos de fórmula (I) anterior.

Intermediarios particulares hechos de acuerdo con el esquema 8 se proveen en los ejemplos A14 y A15 más adelante.

- 5 Compuestos de fórmula II donde X^2 está limitado a alquilo de C_2 fueron preparados por medio de reacción de Stille de 3a al compuesto 11, seguido de adición tipo Michael de una amina adecuada, por ejemplo una diamina mono-Boc protegida a la forma 12, como se muestra en el esquema 9 y ejemplificado bajo A19 más adelante.

10

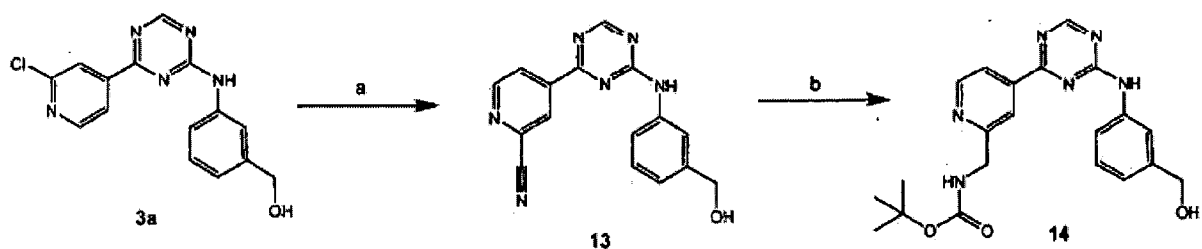
ESQUEMA 9



- Esquema 9. a) $(n\text{-Bu})_3\text{SnCH=CH}_2$, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, PPh_3 , DMF, 80°C , 48h b) diamina N-Boc-protegida (fusión), $70\text{-}100^\circ\text{C}$; en donde ambos R^{12} corresponden independientemente a R^4 , R^5 o R^6 , con una posible interconexión cuando R^{12} es metilo y $o = 1, 2$ como se define para los compuestos de fórmula (I) anterior.
- 20

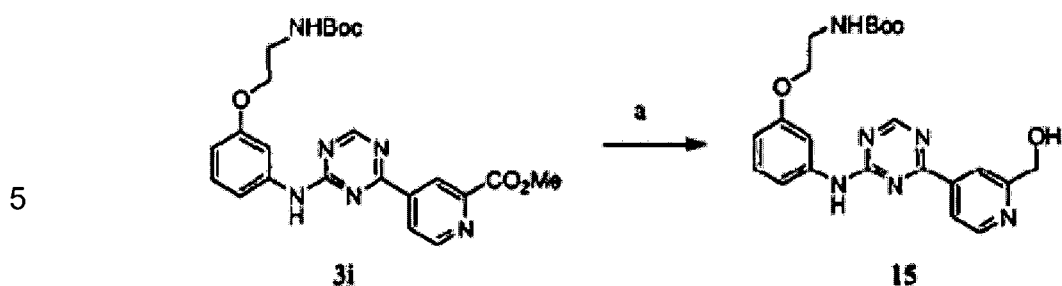
Compuestos de fórmula II donde X^2 está limitado a metileno fueron preparados vía cianación en el compuesto 3a bajo condiciones conocidas en la técnica, tales como calentar a 80°C en presencia de $Pd_2(dba)_3$, dppf, Zn y $Zn(CN)_2$ durante 2 h, seguido de reducción del nitrilo 5 bajo condiciones conocidas en la técnica tales como hidrogenación en presencia de catalizador de níquel Raney y protección posterior con un grupo Boc proveyendo 14, como se muestra en el esquema 10 y ejemplifica bajo A30 más adelante.

10

ESQUEMA 10

Esquema 10. a) $Pd_2(dba)_3$, dppf, Zn, $Zn(CN)_2$, DMA, 80°C, 2h; b) (i) $RaNi$, MeOH/ NH_3 , H_2 , RT, (ii) $(Boc)_2O$, CH_2Cl_2 , MeOH, Na_2CO_3 10%, t.a., 1h.

Compuestos de fórmula III donde X^2 está limitado a metileno fueron preparados vía reducción del compuesto 3i al alcohol correspondiente 15, como se muestra en el esquema 11 y se ejemplifica bajo A18 más adelante.

ESQUEMA 11

Esquema 11. a) NaBH_4 , CaCl_2 , MeOH , -15 a -10 °C

Donde sea necesario o se desee, se puede llevar a cabo
10 cualquiera o más de los siguientes pasos adicionales en cualquier orden:

(i) retirar cualquier (cualesquier) grupo(s) protector(es)
restante(s);

(ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida
del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

15 (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida
del mismo en un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un
compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(iv) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un
solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en
20 un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(v) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un
solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en
otro N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina

cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(vi) donde el compuesto de fórmula (I) se obtiene como una mezcla de enantiómeros (R) y (S) resolviendo la mezcla para obtener el
5 enantiómero deseado.

Compuestos de fórmula (I), N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas isoméricas estereoquímicas de los mismos pueden ser convertidos en otros compuestos de acuerdo con la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

10 Los expertos en la técnica entenderán que en los procedimientos antes descritos los grupos funcionales de compuestos intermediarios pueden necesitar ser bloqueados por grupos protectores.

Los grupos funcionales, que es deseable proteger, incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo
15 incluyen grupos trialquilsililo (por ejemplo, ter-butildimetilsililo, ter-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiranilo. Grupos protectores adecuados para amino incluyen ter-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen alquilo de C₍₁₋₆₎ o ésteres bencílicos.

20 La protección y desprotección de grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de un paso de reacción. El uso de grupos protectores se describe completamente en 'Protective groups in organic synthesis' 3ª edición, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1999).

De manera adicional, los N-átomos en compuestos de fórmula (I) pueden ser metilados mediante métodos conocidos en la técnica usando $\text{CH}_3\text{-I}$ en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propanona, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser también convertidos uno en el otro después de procedimientos conocidos en la técnica de transformación de grupos funcionales de las cuales se mencionan algunos ejemplos más adelante.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también ser convertidos
10 en las formas N-óxido correspondientes después de procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación generalmente se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el materia de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenil sulfonil)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado.
15 Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o peróxidos de metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio, peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencencarboperoxoico o ácido bencencarboperoxoico sustituido con halo, por
20 ejemplo, ácido 3-clorobencencarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de t-butilo. Solventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas,

por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermediarios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono

5 asimétrico. Formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos intermediarios se pueden obtener por medio de la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, diastereoisómeros pueden ser separados por medio de métodos físicos tales como técnicas de cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por

10 ejemplo, métodos de distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y similares. Se pueden obtener enantiómeros a partir de mezclas racémicas primero convirtiendo dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, a mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; luego separando físicamente dichas mezclas

15 de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía de líquidos y métodos similares; y por último convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Asimismo, se pueden obtener formas estereoquímicamente isoméricas puras

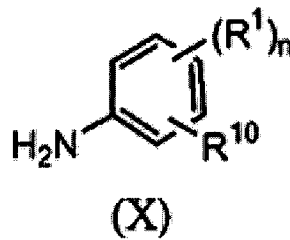
20 a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los intermediarios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones de intervención ocurran estereoespecíficamente.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y los intermediarios implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral.

5 Algunos de los intermediarios y materiales de partida como se usan en los procedimientos de reacción antes mencionados son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. No obstante, en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), la presente invención provee

10 además:

a) los intermediarios de fórmula (X)



15

las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde

n representa un entero de 1 a 4;

20 R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} , mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-carbonilo-, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-sulfonilo, alcoxi de C_{1-6} sustituido con halo o R^1 representa

alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R¹⁰ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, o alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o donde sea posible dos o
5 más residuos seleccionados de hidroxilo y NR¹³R¹⁴;

R¹³ y R¹⁴ representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquilocarbonilo de C₁₋₆, o alquilocarbonilo de C₁₋₆ alquilo de C₁₋₄.

En particular los intermediarios de fórmula (X) en donde aplica
10 una o más de las siguientes restricciones:

i) n representa 1;

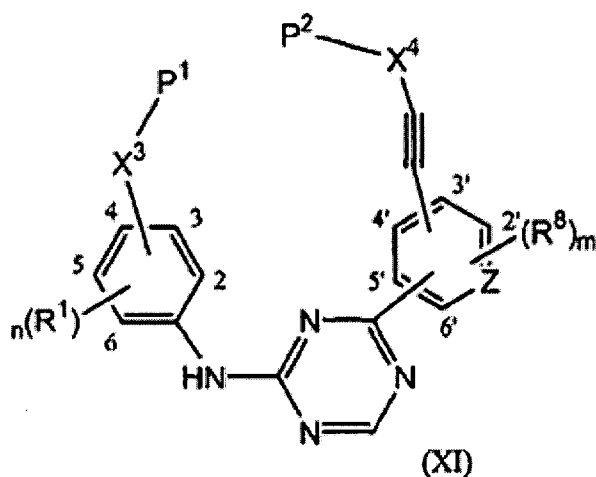
ii) R¹ representa hidrógeno o halo, en particular hidrógeno o cloro;

iii) R¹⁰ representa alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o donde sea
15 posible dos o más residuos seleccionados de hidroxilo y NR¹³R¹⁴;

iv) R¹³ y R¹⁴ representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquilocarbonilo de C₁₋₆, o alquilocarbonilo de C₁₋₆ alquilo de C₁₋₄.

b) los intermediarios de fórmula (XI)

5



las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas
 10 estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde
 n representa un entero de 1 a 4; m representa un entero de 1 a
 4;

Z representa N o C;

P₁ y P₂ representan cada uno de manera independiente hidroxi,
 15 halo, hidroxycarbonilo-, halocarbonilo-, alquilocarbonilo de C₁₋₆- o
 alquilocarbonilo de C₁₋₆ -alquilo de C₁₋₄ -;

X³ representa alquilo de C₁₋₆ o alquilo de C₁₋₆ -NR²⁰;

X⁴ representa alquilo de C₁₋₆ o alquilo de C₁₋₆ -NR²¹;

R¹ y R⁸ representan cada uno de manera independiente
 20 hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, alcoxi de C₁₋₆ -, alquilo de C₁₋₆ -, mono- o
 di(alquilo de C₁₋₄)amino-carbonilo-, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-sulfonilo,
 alcoxi de C₁₋₆- sustituido con halo o R¹ representa alquilo de C₁₋₆ sustituido

con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R^{20} y R^{21} representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het^{20} , Het^{21} -alquilo de C_{1-4} , opcionalmente
 5 sustituidos con Het^{22} - alquilaminocarbonilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} o fenilo opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o mas sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C_{1-4} -;

Het^{20} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, o
 10 piperidinilo en donde el Het^{20} es opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo- alquilo de C_{1-4} -;

Het^{21} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo en donde el Het^{21} es opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} ,
 15 cicloalquilo de C_{3-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo- alquilo de C_{1-4} -;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperidinilo en donde el Het^{22} es opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} -,
 20 alquilo de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo- alquilo de C_{1-4} -.

En otra modalidad la presente invención provee los intermediarios de fórmula (XI) en donde aplica una o más de las siguientes restricciones:

n representa 1; m representa 1; Z representa N o C, en particular N;

P_1 y P_2 representan cada uno de manera independiente hidroxilo, alquiloxicarbonilo de C_{1-6} o alquiloxicarbonilo de C_{1-6} - alquilo de C_{1-4} -;

5 X^3 representa - alquilo de C_{1-4} - o alquilo de C_{1-4} - NR^{20} -;

X^4 representa - alquilo de C_{1-4} - o alquilo de C_{1-4} - NR^{21} -;

R^1 representa hidrógeno, polihalo alquilo de C_{1-4} o halo; en particular hidrógeno, trifluorometilo, fluoro, cloro o yodo;

10 R^8 representa hidrógeno, polihalo alquilo de C_{1-4} o halo; más en particular hidrógeno;

R^{20} y R^{21} representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} .

Otros grupos de intermediarios especiales son:

15 - aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde Z representa N

- aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde X^3 representa metilo, etil- NR^{20} o metil- NR^{20} ;

- aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde X^4 representa metilo, etil- NR^{21} o metil- NR^{21} ;

20 - aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde P^1 representa hidroxilo, alquiloxicarbonilo de C_{1-6} o alquiloxicarbonilo de C_{1-6} -alquilo de C_{1-4} -, en particular hidroxilo, t-butiloxycarbonilo, t-butiloxycarbonil-metilo-;

- aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde P^2 representa hidroxí, alquiloxicarbonilo de C_{1-6} o alquiloxicarbonilo de C_{1-6} -alquilo de C_{1-4} , en particular hidroxí, t-butiloxicarbonilo, t-butiloxicarbonil-metilo -;

5 - aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde R^{20} representa hidrógeno o metilo;

 - aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde R^{21} representa hidrógeno o metilo;

 - aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde R^1 representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

10 - aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde R^8 representa hidrógeno.

De particular interés son aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde el sustituyente X^3 está en la posición 3, el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en la posición 5, el anillo de triazina está unido al
15 anillo que comprende Z en la posición 4' y el alquínilo está en la posición 2' del intermediario de fórmula (XI). Para aquellos intermediarios de fórmula (XI) en donde Z representa C, el sustituyente R^8 está en la posición 1', el sustituyente X^3 está en la posición 3, el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en la posición 5, el anillo de triazina está unido al anillo que comprende Z en la
20 posición 4' y el alquínilo está en la posición 2' del intermediario de fórmula (XI).

Se encontró que los intermediarios de fórmula (XI) tienen efectos inhibitorios de GSK-3 y, por consiguiente, se proveen para usar como un

medicamento, en particular en la prevención o tratamiento de enfermedades medianas a través de la actividad de GSK-3 anterior.

Igualmente un objeto de la presente invención es proveer el uso de los intermediarios de fórmula (X), (XI) en la síntesis de un inhibidor de
5 cinasa macrocíclico tal como para los compuestos de fórmula (I).

Como se describe en la parte experimental más adelante, el efecto inhibitorio de cinasa y el efecto inhibitorio de GSK-3 de los presentes compuestos han sido demostrados *in vitro*, en ensayos de fosforilación usando un sustrato de péptido apropiado y ATP radiomarcado como se
10 provee en más detalle en los ejemplos C1 y C3 más adelante. Además de los ensayos enzimáticos, la actividad celular de los presentes compuestos fue demostrada en un ensayo basado en la capacidad de GSK-3 en la inactivación de glucógeno sintasa en células de hígado. En este ensayo, el ejemplo C2 más adelante, se demostró que los compuestos de la presente
15 invención incrementan la incorporación de ^{14}C -D glucosa en glucógeno de células Chang.

Por consiguiente, la presente invención provee los compuestos de fórmula (I), los intermediarios de fórmula (VI) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas
20 farmacéuticamente aceptables para uso en terapia. Más en particular en el tratamiento o prevención de enfermedades medianas por cinasa de serina/tirosina. Los compuestos de fórmula (I), los intermediarios de fórmula (VI) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y las formas

estereoquímicamente isoméricas farmacéuticamente aceptables pueden, en adelante, ser llamados compuestos de acuerdo con la invención.

Trastornos para los cuales los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente útiles son los trastornos de proliferación celular
5 anteriores, complicaciones diabéticas, enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias incluyendo alergias y asma, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA), arterioesclerosis, artritis o Enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

En vista de la utilidad de los compuestos de acuerdo con la
10 invención, se provee un método para tratar una enfermedad de proliferación celular, complicaciones diabéticas, enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias incluyendo alergias y asma, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA), arterioesclerosis, artritis o Enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), el método comprende administrar
15 a un animal que necesita dicho tratamiento, por ejemplo, un mamífero incluyendo humanos, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

Dicho método comprende la administración sistémica o tópica de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, a
20 animales, incluyendo humanos. El experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva de los inhibidores de cinasa de la presente invención es la cantidad suficiente para inducir el efecto inhibitorio de cinasa y que esta cantidad varía entre otras cosas, dependiendo de la concentración

del compuesto en la formulación terapéutica y la condición del paciente. En general, una cantidad de inhibidor de cinasa que se va a administrar como un agente terapéutico para tratar un trastorno de proliferación celular tal como aterosclerosis, reestenosis y cáncer, será determinada caso por caso por el

5 médico tratante.

En general, una dosis adecuada es aquella que da por resultado una concentración del inhibidor de cinasa en el sitio de tratamiento en el rango de 0.5 nM a 200 μ M, y más usualmente 5 nM a 10 μ M. Para obtener estas concentraciones, probablemente a un paciente que necesita tratamiento se le

10 administrarán entre 0.01 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal, en particular de 10 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal. Como se menciona anteriormente, las cantidades anteriores pueden variar caso por caso. En estos métodos de tratamiento los compuestos de acuerdo con la invención de preferencia son formulados antes de la admisión. Como se describe en la presente más

15 adelante, formulaciones farmacéuticas adecuadas son preparadas mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento

20 para tratar cualquiera de los trastornos de proliferación celular o indicaciones antes mencionados.

La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, llamado también aquí el ingrediente activo, que se requiere para

lograr un efecto terapéutico variará, desde luego, con el compuesto particular, la ruta de administración, la edad y la condición del sujeto que lo recibe, y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando. Una dosis diaria adecuada sería de 0.01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, en particular de 10 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal. Un método de tratamiento puede incluir también administrar el ingrediente activo en un régimen de entre una y cuatro tomas por día.

Aunque es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención provee además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no dañino para los sujetos que lo reciben.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualesquier métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como aquellos descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, ver en especial la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo

farmacéuticamente aceptable, el cual puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están de manera aconsejable en forma de dosificación unitaria adecuada, de preferencia, para administración sistémica

5 tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como vía inhalación, una aspersión nasal, gotas para los ojos o vía una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites,

10 alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad en la administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de

15 unidad de dosificación oral más favorable, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Soluciones inyectables, por ejemplo, se pueden preparar en las

20 cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Suspensiones inyectables se pueden preparar también en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones

adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente mejorador de penetración y/o un agente humectable adecuado, combinado de manera opcional con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no causan ningún efecto dañino significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar en diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta (sistema "spot-on") o como un ungüento.

Es especialmente favorable formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en la especificación y reivindicaciones en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de unidad de dosificación son tabletas (incluyendo tabletas ranuradas o tabletas revestidas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

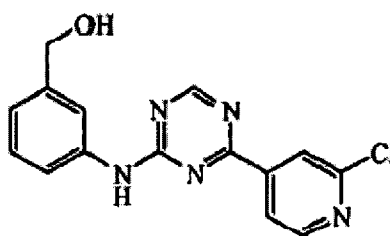
Parte experimental

En adelante, el término 'P' significa producto, 'MP-NCO' significa resina de isocianato macroporosa, 'DIPEA' significa N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina, 'DMF' significa N,N-dimetilformamida, 'CH₂Cl₂' significa
 5 diclorometano, 'CH₃CN' significa acetonitrilo, 'TIS' significa tris(1-metiletil)silano, 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'Et₃N' significa trietilamina, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'HBTU' significa óxido (1-)-3-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolio hexafluorofosfato, 'MeOH' significa metanol, 'MgSO₄' significa sulfato de magnesio, 'DIPE' significa éster
 10 diisopropílico, 'NaBH₄' significa tetrahidrobórato de sodio (-1), 'Cs₂CO₃' significa carbonato de cesio, 'NaOCH₃' significa metanol, sal de sodio, 'H₂N-CN' significa metandiimina, 'CaCl₂' significa cloruro de calcio, 'Pd(OAc)₂' significa sal de paladio (2+) de ácido acético, 'NaHCO₃' significa sal monosódica del ácido carbónico, 'Na₂CO₃' significa sal disódica del ácido
 15 carbónico, 'NaCl' significa cloruro de sodio.

A. Preparación de los intermediarios

EJEMPLO A1

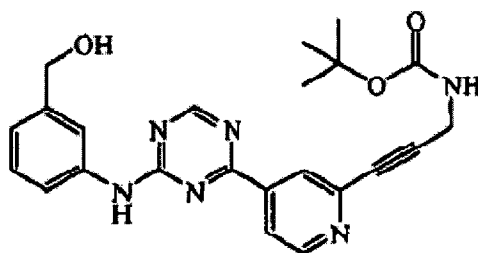
20 a) Preparación del intermediario 1



Una solución de 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5-triazina (0.02 moles) y 3-amino-bencenmetanol (0.02 moles) en triclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó DIPEA (0.04 moles) y la mezcla de reacción resultante fue agitada durante 5 horas a 60°C (resultó una precipitación amarilla). Se agregó DIPEA (100 ml) y la mezcla de reacción fue agitada durante una hora a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado por completo, lavado con DIPEA, luego con hexano, luego fue secado (vacío, 65°C), produciendo 4.77 g (76%; PF (MP): 157.4-159.6°C) del intermediario 1.

10

b) Preparación del intermediario 2



15

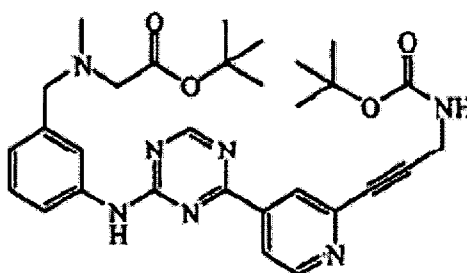
A una mezcla del intermediario 1 (0.001 moles), ácido 1,1-dimetiletil éster 2-propinil carbámico (0.0011 moles), N-etiletanamina (1.5 ml), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.00005 moles), yoduro de cobre (I) (0.00005 moles) y trifenilfosfina (0.0002 moles) en un tubo, se agregó DMF (10 ml). N₂ gaseoso se hizo burbujear a través de la mezcla durante 5 minutos. El tubo fue sellado y la mezcla fue agitada a 60°C durante 24 horas bajo atmósfera de N₂. Tras el enfriamiento se agregaron agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica fue separada, secada y concentrada. El residuo fue purificado mediante

20

cromatografía en columna de almohadilla corta sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 a 95/5). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue cristalizado a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$. El precipitado fue filtrado por completo y secado, produciendo 0.3554 g (82%; PF: 154.4-156.2 °C) del intermediario 2.

c) Preparación del intermediario 3

10

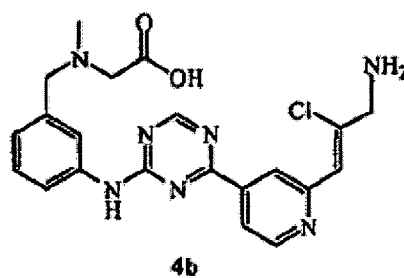
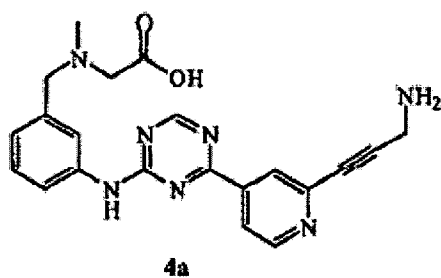


A una suspensión agitada del intermediario 2 (0.00075 moles) en CH_3CN (10 ml) seco, se añadieron cloruro de metansulfonilo (0.0009 moles) y DIPEA (0.0045 moles). Se agregó una cantidad extra de cloruro de metansulfonilo (0.0002 moles) para realizar la mesilación completa. Después de 5 minutos, se agregó clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-dimetiletilico (0.0015 moles) y la mezcla se agitó a 65°C durante 3.5 horas. Se añadieron 1-etenil-4-(isocianatometil)benceno, polímero con etenilbenceno (0.0015 moles) y CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada y el residuo del filtro fue lavado con CH_2Cl_2 , luego con MeOH y luego otra vez con CH_2Cl_2 . El solvente del

material filtrado fue evaporado, produciendo el intermediario 3 (usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

d) Preparación de los intermediarios 4a y 4b

5



10

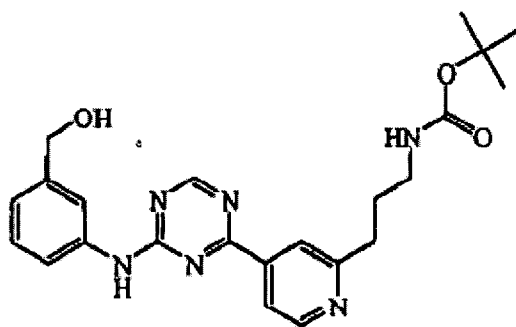
Una mezcla del intermediario 3 (0.00075 moles) en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (15 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 4 como una sal de TFA (.C₂HF₃O₂) (cuantitativo; LCMS 4a: 70%, 4b: 30%; usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

15

EJEMPLO A2

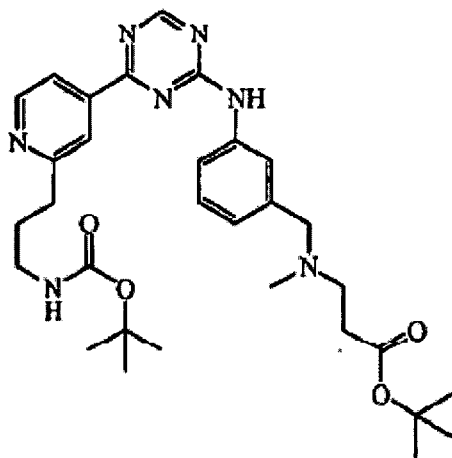
a) Preparación del intermediario 5

20



Una mezcla del intermediario 2 (0.0092 moles) y Et₃N (2 ml) en MeOH (150 ml) fue hidrogenada durante toda la noche con Pd/C (10%) (1 g) como un catalizador en presencia de una solución de tiofeno (0.5 ml). Después de la absorción de H₂ (2 equiv), el catalizador fue filtrado por completo y el material filtrado fue evaporado. El residuo fue redissuelto en CH₂Cl₂ y filtrado a través de una almohadilla de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 100/0, luego 94/6). Las fracciones de producto deseadas fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 3.7406 g (93%, sólido amarillo; PF: 161.5-162.3°C) del intermediario 5.

b) Preparación del intermediario 6



A una solución agitada del intermediario 5 (0.00025 moles) en CH₃CN (5 ml) seco se agregó DIPEA (6 equiv). Luego, se añadió cloruro de metansulfonilo (1.2 equiv). Después de 5-15 minutos, se agregó sal de ácido clorhídrico del éster N-metil-β-alanina 1,1-dimetiletílico (1:1) (3 equiv) y la

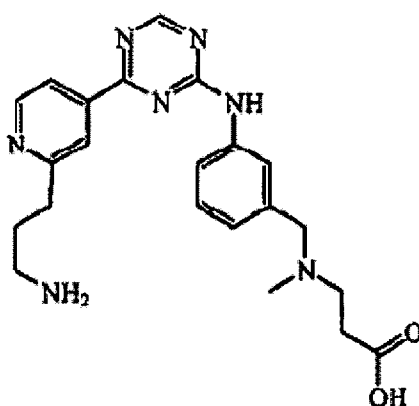
solución resultante fue agitada durante toda la noche a 65°C. Después, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó CH₂Cl₂ (5 ml), seguido de MP-NCO (4 equiv). Al agitar durante toda la noche la resina fue filtrada por completo y lavada con CH₂Cl₂ (5 ml), MeOH (5 ml) y de nuevo CH₂Cl₂ (5 ml). A continuación, la mezcla fue concentrada, produciendo el intermediario 6 crudo (usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

El intermediario 6a fue preparado en forma análoga a partir del intermediario 80 usando diclorhidrato del ácido 1,1-dimetiletil éster 1-piperazincarboxílico.

El intermediario 6b fue preparado en forma análoga a partir del intermediario 112 usando clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-dimetiletilico.

El intermediario 6c fue preparado en forma análoga a partir del intermediario 114 usando sal de ácido clorhídrico del éster N-metil-β-alanina 1,1-dimetiletilico.

c) Preparación del intermediario 7



El intermediario 6 se disolvió en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. A continuación, el solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 7 (sal de TFA, usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

5 El intermediario 7a fue preparado en forma análoga a partir del intermediario 6a.

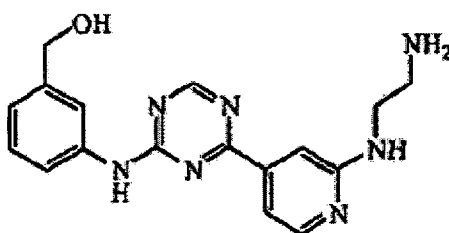
El intermediario 7b fue preparado en forma análoga a partir del intermediario 6b.

10 El intermediario 7c fue preparado en forma análoga a partir del intermediario 6c.

EJEMPLO A3

a) Preparación del intermediario 8

15



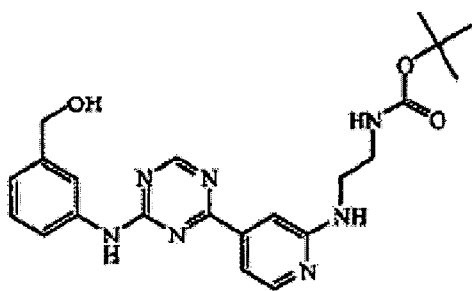
20

El intermediario 1 (0.0075 moles) se disolvió en 1,2-etandiamina (100 ml). La solución se agitó a reflujo (117-118 °C) durante toda la noche. El solvente fue evaporado. Se añadió xileno al residuo, luego se evaporó

conjuntamente de nuevo dos veces, produciendo el intermediario 8, el cual se usó como tal para el siguiente paso de reacción.

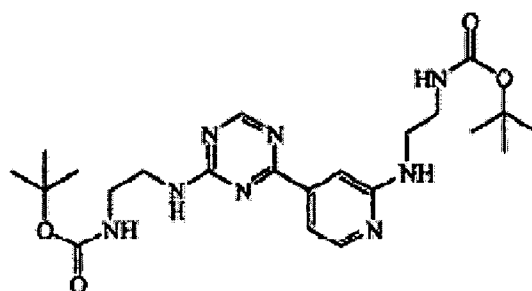
b) Preparación de los intermediarios 9 y 10

5



10

intermediario 9



intermediario 10

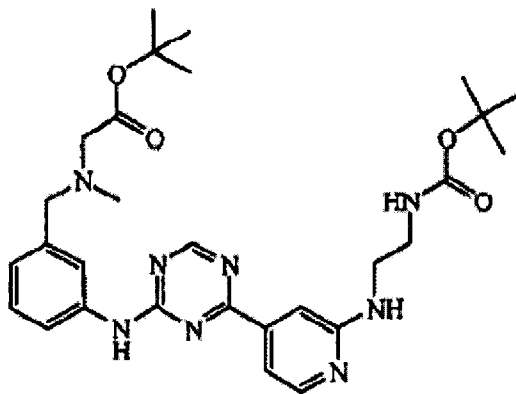
El intermediario 8 crudo (0.0075 moles) se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml). Se añadió ácido Bis(1,1-dimetiletil) éster dicarbónico (0.01125 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. MeOH (100 ml) se agregó para obtener una disolución completa. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó más ácido dicarbónico del éster Bis(1,1-dimetiletilico) (0.01125 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se añadió 7N NH_3/MeOH (100 ml). El solvente fue evaporado. El residuo fue purificado sobre una almohadilla de gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado aún más mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetato de

amonio - regulador de pH), produciendo 0.62 g del intermediario 9 (19%, PF >315°C (decomp.)) y 0.49 g del intermediario 10 (14%, PF: 184.6-184.8°C).

c) Preparación del intermediario 11

5

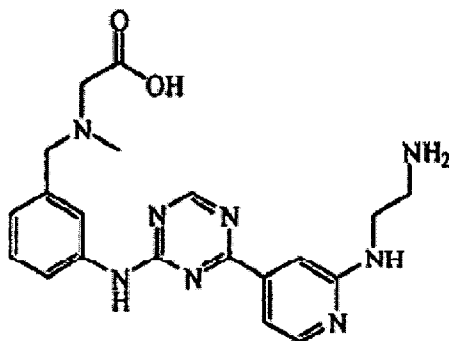
10



A una solución agitada del intermediario 9 (0.000125 moles) en DMF (5 ml) se agregó DIPEA (6 equiv). Luego, se agregó cloruro de metansulfonilo (1.2 equiv.). Después de 5-15 minutos, se añadió clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-dimetiletilico (3 equiv) y la solución resultante se agitó durante toda la noche a 65°C. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó MP-NCO (6 equiv). Al agitar durante toda la noche, la resina fue filtrada por completo y lavada con DMF (4 x 5 ml). A continuación, la mezcla fue concentrada, produciendo el intermediario 11 crudo (usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

d) Preparación del intermediario 12

5

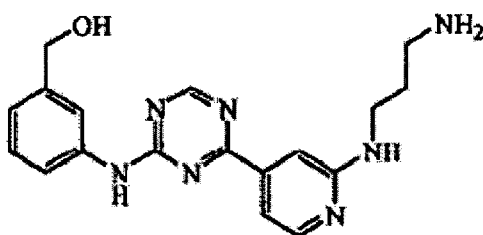


El intermediario 11 (compuesto crudo) se disolvió en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) y se agitó durante 1 hora a 40°C. A continuación el solvente fue evaporado, produciendo el intermediario crudo 12 (sal de TFA, usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

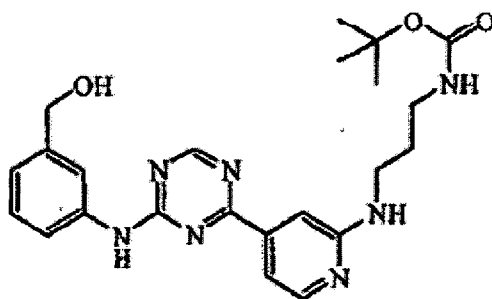
EJEMPLO A4

a) Preparación del intermediario 13

15



El intermediario 1 (0.00768 moles) se disolvió en 1,2-propandiamina (100 ml). La solución se agitó durante 2 horas a 160 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado. Se añadió xileno al residuo, luego se evaporó de manera conjunta otra vez, produciendo el intermediario 13, el cual se usó como tal para el siguiente paso de reacción.

b) Preparación del intermediario 14

5

Ácido dicarbónico del éster Bis(1,1-dimetiletilico) (0.023 moles) se añadió al intermediario 13 (0.00768 moles), se disolvió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100 ml/100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó más ácido dicarbónico del éster Bis(1,1-dimetiletilico) (0.023 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Un precipitado fue retirado mediante filtración. El material filtrado fue purificado sobre una almohadilla de gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado aún más mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (regulador de pH de acetato de amonio). El producto fue precipitado del componente acuoso del eluyente. El precipitado fue filtrado por completo, lavado con agua destilada, y secado, produciendo 0.58 g del intermediario 14 (17%; PF 183.5-184.5 °C).

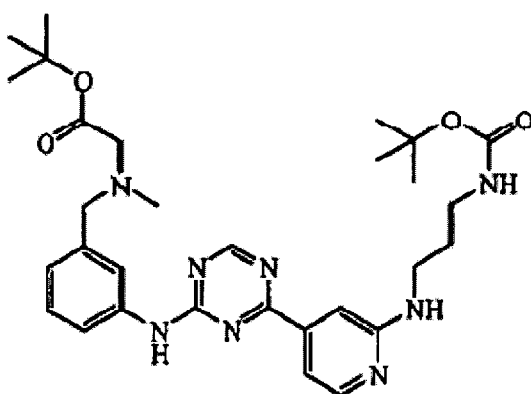
10

15

20

e) Preparación del intermediario 15

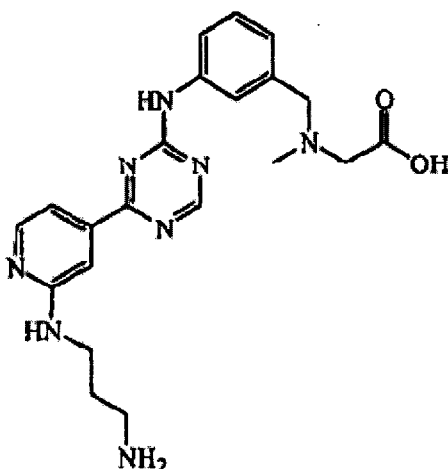
5



A una solución agitada del intermediario 14 (0.000125 moles) en DMF (5 ml) se agregó DIPEA (6 equiv). Después se agregó cloruro de metansulfonilo (1.2 equiv.). Después de 5-15 minutos, se agregó clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-dimetileílico (3 equiv) y la solución resultante se agitó durante toda la noche a 65°C. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó MP-NCO (6 equiv). Al agitar durante toda la noche, la resina fue filtrada por completo y lavada con DMF (4 x 5 ml). A continuación, la mezcla fue concentrada, produciendo el intermediario 15 crudo (usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

20

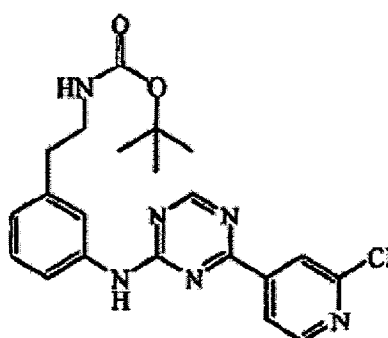
d) Preparación del intermediario 16



El intermediario 15 (compuesto crudo) se disolvió en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) y se agitó durante 1 hora a 40 °C. A continuación, el solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 16 crudo (sal de TFA, usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

EJEMPLO A5

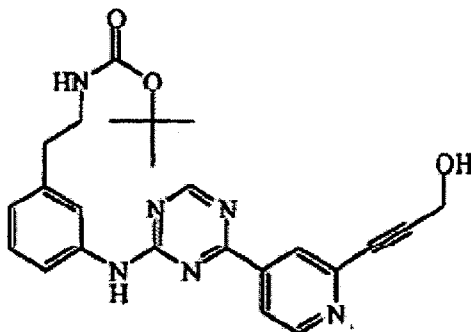
a) Preparación del intermediario 17



Una solución de 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5-triazina (0.01 moles) y ácido 1,1-dimetiletil éster [2-(3-aminofenil)etil] carbámico (0.01 moles) en triclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió DIPEA (0.02 moles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a 60°C. Se añadió DIPEA (90 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado por completo, lavado con hexano, luego secado (vacío, 65°C), produciendo 4.46 g (100%; PF: 144.1-147.0°C) del intermediario 17.

b) Preparación del intermediario 18

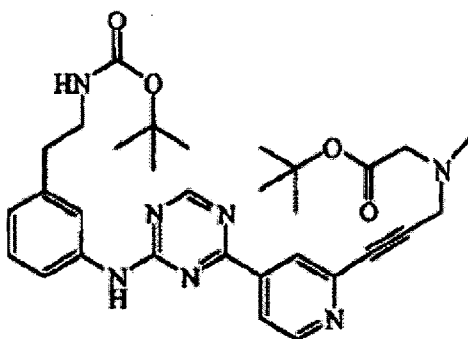
5



Una mezcla del intermediario 17 (0.0095 moles), N-etiletanamina (15 ml), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.00048 moles), yoduro de cobre (I) (0.00048 moles) y trifenilfosfina (0.00190 moles) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente. N₂ gaseoso se hizo burbujear a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió 2-Propin-1-ol (0.01425 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C (atmósfera de nitrógeno) durante 20 horas bajo atmósfera de N₂. Tras el enfriamiento se añadió agua (10 ml). El solvente fue evaporado y el residuo fue redisoluto en CH₂Cl₂. La solución fue purificada sobre gel de sílice (eluyente: primero CH₂Cl₂, luego EtOAc). Las fracciones de productos deseadas fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en CH₃CN y mantenido a 0°C durante toda la noche, dando por resultado la precipitación de cristales color café. El precipitado fue filtrado por completo y secado, produciendo 2.64 g (62%; PF: 155.5- 158.0°C) del intermediario 18.

e) Preparación del intermediario 19

5

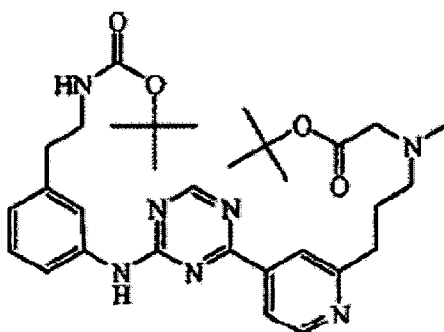


El intermediario 18 (0.00025 moles) se disolvió en DMF (10 ml).

Se agregó DIPEA (0.0015 moles). Se agregó cloruro de metansulfonilo
 10 (0.000375 moles) durante la agitación. Se añadió clorhidrato del éster N-
 metilglicina 1,1-dimetiletílico (0.00075 moles) y la mezcla de reacción se agitó
 durante 4.5 horas a 65°C. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente
 y se agregó MP-NCO (6 equiv). Tras agitar durante toda la noche, la resina
 fue filtrada por completo y lavada con DMF (4 x 5 ml). Tras la evaporación del
 15 solvente se obtuvo el intermediario 19 crudo (LCMS: 93% P) (usado en el
 siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

d) Preparación del intermediario 20

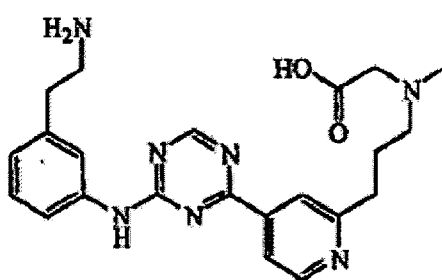
20



Una mezcla del intermediario 19 (0.00025 moles) en DMF (c.s.) fue hidrogenada durante 4 horas a temperatura ambiente (presión atmosférica) con níquel Raney (c.s.) como catalizador. Después de la absorción de H₂ (2 equiv), el catalizador fue filtrado por completo y el material
5 filtrado fue evaporado, produciendo el intermediario 20 crudo (usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

e) Preparación del intermediario 21

10

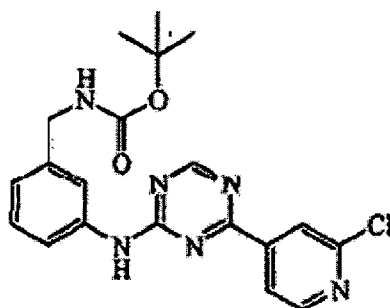


Una solución del intermediario 20 (0.00025 moles) en
15 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10 ml) se agitó durante 45 minutos a 45°C. El solvente fue evaporado y el residuo fue redissuelto en DMF, produciendo el intermediario 21 crudo (sal de TFA, usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

20

EJEMPLO A6**a) Preparación del intermediario 22**

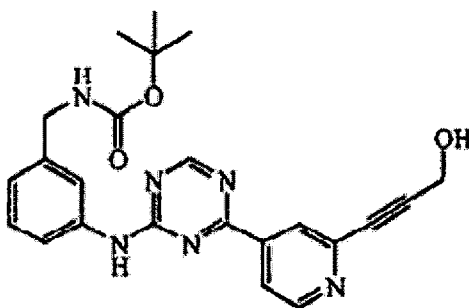
5



Una solución de 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5-triazina (0.01 moles), ácido 1,1-dimetiletil éster [(3-aminofenil)metil] carbámico (0.01 moles) y DIPEA (0.02 moles) en triclorometano (40 ml) se agitó a 60°C. Se agregó DIPEA extra (120 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 75 minutos a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado por completo, lavado con DIPEA, luego con hexano, luego secado (vacío, 65°C), produciendo 4.05 g (98%; cristales amarillos; PF: 144.0-145.6 °C) del intermediario 22.

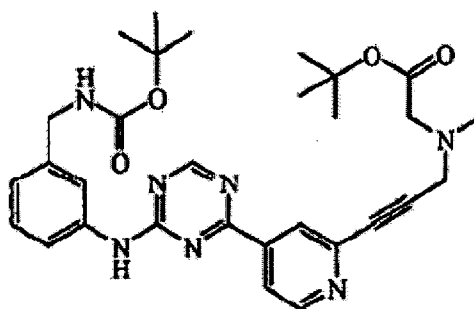
b) Preparación del intermediario 23

20



Una mezcla del intermediario 22 (0.0095 moles), 2-propin-1-ol (0.01425 moles), N-etiletanamina (1.468 ml), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (0.00048 moles), yoduro de cobre (I) (0.00048 moles) y trifenilfosfina (0.00190 moles) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente. N₂ gaseoso se hizo burbujear a través de la mezcla durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 60°C (atmósfera de nitrógeno) durante 24 horas. Se añadieron más 2-propin-1-ol (0.01425 moles) y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (0.000048 moles). Se añadió N-etiletanamina extra (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 60°C. Tras el enfriamiento se añadió agua (15 ml) y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH gradiente de 100/0 a 95/5), después purificado aún más sobre una almohadilla de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(7N NH₃/MeOH) 98/2). Las fracciones de producto deseadas fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue cristalizado a partir de MeOH, filtrado por completo y secado, produciendo 2.22 g (54%; PF: 129.1-130.5°C) del intermediario 23.

c) Preparación del intermediario 24



El intermediario 23 (0.00025 moles) se disolvió en DMF (10 ml). Se agregó cloruro de metansulfonilo (0.000375 moles). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-dimetileílico (0.000750 moles) con agitación. Se añadió

5 DIPEA (0.0015 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 65°C. Se obtuvo el producto deseado. Se agregó 1-etnil-4-(isocianatometil)benceno, polímero con etenilbenceno (0.001 moles) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La resina fue filtrada por completo, lavada con DMF (20 ml) y el material filtrado que

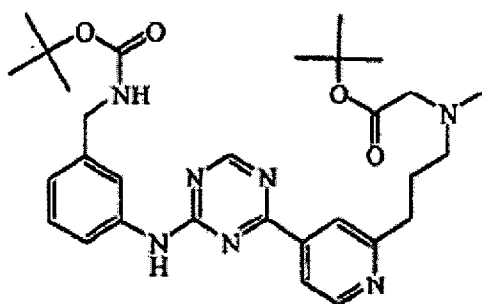
10 contiene el intermediario 24 crudo se usó como tal en el siguiente paso de reacción.

El intermediario 24a se preparó en forma análoga a partir del intermediario 82 usando clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-dimetileílico.

15

d) Preparación del intermediario 25

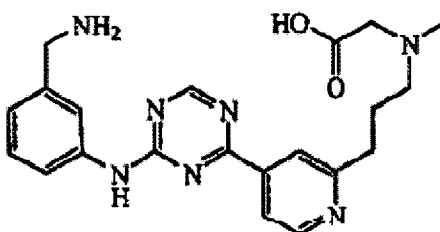
20



Una mezcla del intermediario 24 (0.00025 moles) en DMF (40 ml) fue hidrogenada durante toda la noche con Pd/C (10%) (0.1 g) como un catalizador. Después de la absorción de H₂ (2 equiv), el catalizador fue filtrado por completo y el material filtrado fue evaporado, produciendo el intermediario 25 crudo (usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

El intermediario 25a se preparó en forma análoga a partir del intermediario 24a.

e) Preparación del intermediario 26

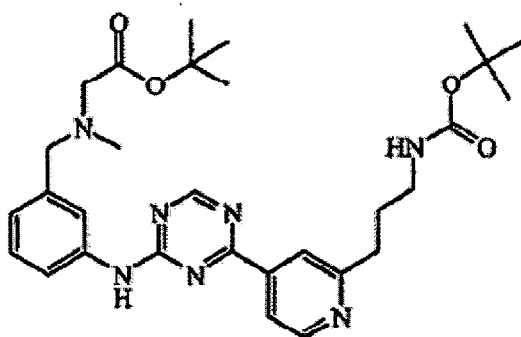


Una solución del intermediario 25 (0.00025 moles) en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10 ml) se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, luego durante 1 hora a 50 °C. El solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 26 (sal de TFA, usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

El intermediario 26a se preparó en forma análoga a partir del intermediario 25a.

EJEMPLO A7**a) Preparación del intermediario 27**

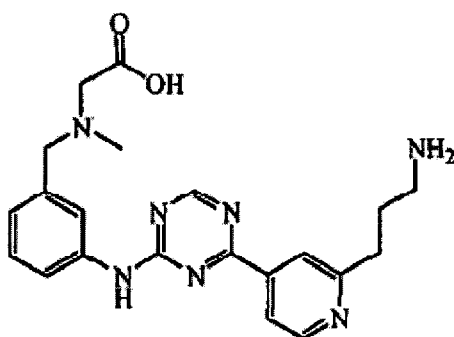
5



El intermediario 5 (0.00229 moles) se disolvió en DMF (20 ml).

- 10 Se agregaron DIPEA (0.01374 moles), luego cloruro de metansulfonilo (0.00275 moles). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-dimetileílico (0.00458 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 65 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MP-NCO (0.00458
- 15 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La resina fue filtrada por completo, lavada con DMF (4 x 5 ml) y el solvente del material filtrado fue evaporado, produciendo el intermediario 27.

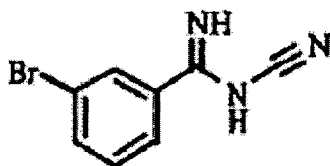
20

b) Preparación del intermediario 28

Una solución del intermediario 27 (0.00229 moles) en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (20 ml) fue agitada durante 60 minutos a 40°C. Se añadió más TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a 40°C. El solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 28 crudo como una sal de TFA (usado como tal en el siguiente paso de reacción).

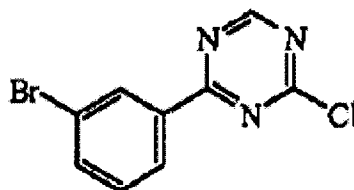
EJEMPLO A9

10 a) Preparación del intermediario 31



15 Se añadió metóxido de sodio (0.30 g, 0.0055 moles) a una solución de 1-bromo-3-cianobenceno (10.00 g, 0.055 moles) en metanol (55 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añadió cianamida (3.46 g, 0.082 moles), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó
20 diclorometano (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (3 x 200 ml). El secado sobre MgSO₄, la filtración y evaporación del solvente produjeron 10.62 g del intermediario 31 (sólido blanco, rendimiento: 86 %).

b) Preparación del intermediario 32



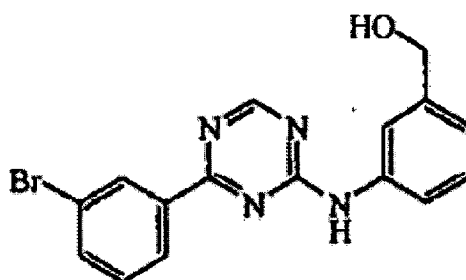
5

A una solución del intermediario 31 (2.63 g, 0.012 moles) en CH_3CN (25 ml) se añadieron lentamente 2.25 g (0.018 moles) de N-(clorometilen)-N-metilmetanaminio. Después de 5 minutos de agitar a temperatura ambiente, la mezcla se volvió homogénea, y después de 30 minutos apareció un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional y luego se extinguió agregando bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . La filtración y evaporación del solvente produjeron 2.98 g del intermediario 32 (sólido amarillo, rendimiento: 94 %), que se usó como tal para el siguiente paso de reacción.

EJEMPLO A10

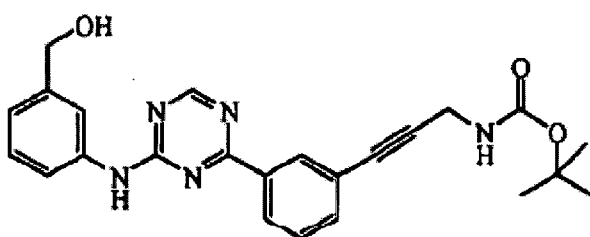
a) Preparación del intermediario 33

20



Alcohol 3-Aminobencílico (0.27 g, 0.0022 moles) se agregó a una solución de intermediario 32 (0.49 g, 0.0018 moles) en 1,4-dioxano (9 ml). Luego se agregó DIPEA (0.24 g, 0.0018 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se agregaron 20 ml de CH_2Cl_2 y 20 ml de agua, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . La filtración y evaporación del solvente produjeron 0.53 g del intermediario 33 (sólido blanco, rendimiento: 82%), que se usó como tal para el siguiente paso de reacción.

b) Preparación del intermediario 34



15

El intermediario 33 (2.32 g, 0.0065 moles), ácido 1,1-dimetiletil éster 2-propinil carbámico [92136-39-5] (2.52 g, 0.016 moles), diclorobis(trifenilfosfin)paladio 0.456 g, 0.0006 moles), yoduro de cobre (I) (0.124 g, 0.0006 moles) y trifenilfosfina (0.681 g, 0.0026 moles) se disolvieron en DMF (80 ml). N_2 gaseoso se hizo burbujear a través de la mezcla durante 10 minutos, después de lo cual se añadió N-etiletanamina (10.2 ml, 0.097 moles). Después la reacción se agitó a 60°C durante 18 horas bajo atmósfera de N_2 . Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó CH_2Cl_2 (50 ml)

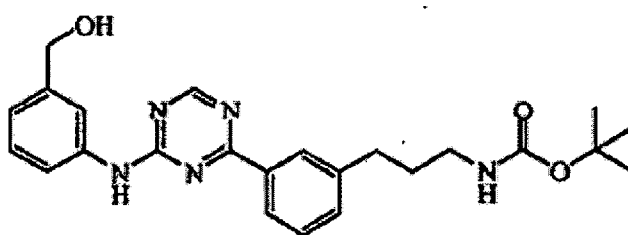
20

y la capa orgánica se lavó con 3 x 20 ml de salmuera y luego se secó sobre MgSO_4 . El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna rápida usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) como eluyente. La evaporación de las fracciones de producto combinadas proveyeron 2.24 g del intermediario 34 (sólido amarillo, 80%).

EJEMPLO A11

a) Preparación del intermediario 35

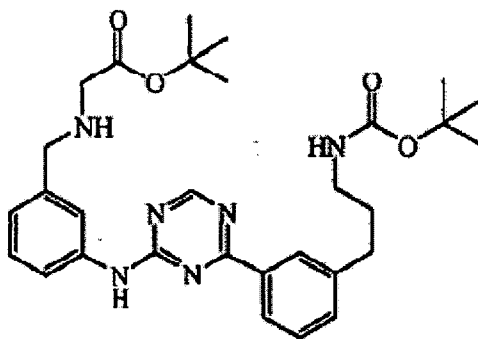
10



Una mezcla de intermediario 34 (5,44g, 0.013 moles) y Et_3N (2.5 ml, 0.018 moles) en MeOH (190 ml) fue hidrogenada (1 atm H_2) durante 15 horas con 10% Pd/C (0.544 g) como un catalizador. Después de la absorción de H_2 (2 equiv), la reacción fue filtrada sobre celite y el material filtrado fue concentrado. El intermediario 35 se obtuvo mediante filtración después de trituración con éter diisopropílico (sólido amarillo pálido, 5.00 g, rendimiento: 91%).

b) Preparación del intermediario 36

5



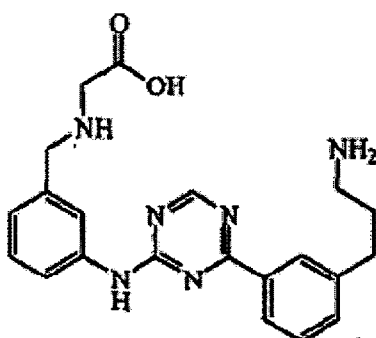
A una solución del intermediario 35 (1.85 g, 0.00425 moles) y DIPEA (4.33 ml, 0.0255 moles) en DMF (80 ml) se agregaron 0.493 ml (0.00638 moles) de cloruro de mesilo. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, 5 ml (0.00025 moles) de esta solución se agregaron al éster de aminoácido, *in casu* clorhidrato del éster glicina 1,1-dimetiletilico (0.00125 moles), y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 65°C. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó resina de 4-

15 formilfenoxipoliestireno (1.00 g, 0.0021 moles). Tras agitar durante el fin de semana, la resina fue filtrada por completo y lavada con MeOH y MeOH/CH₂Cl₂ de manera alternante (porciones de 5 ml). La evaporación del solvente proveyó el intermediario 36, el cual se usó como tal para el siguiente paso de reacción.

20 El intermediario 36a se preparó en forma análoga a partir del intermediario 85 usando clorhidrato del éster de ácido 2-amino-3-ter-butoxi-propiónico terbutilo.

e) Preparación del intermediario 37

5



El intermediario 36 (compuesto crudo) se disolvió en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, el solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 37 (sal de TFA), que se usó como tal para el siguiente paso de reacción.

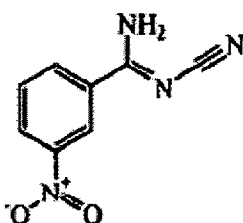
El intermediario 37a se preparó en forma análoga a partir del intermediario 36a.

15

EJEMPLO A12

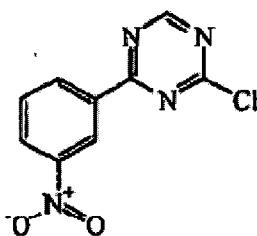
b) Preparación del intermediario 38

20



Metóxido de sodio (0.35 g, 0.0064 moles) se agregó a una solución de 1-ciano-3-nitrobenceno (9.48 g, 0.064 moles) en metanol (64 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se añadió cianamida (4.00 g, 0.096 moles), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió éter dietílico (200 ml). El precipitado resultante fue filtrado por completo, lavado con éter y secado, produciendo 11.53 g del intermediario 38 (sólido blanco, rendimiento: 95 %).

10 b) Preparación del intermediario 39



15

A una solución del intermediario 38 (11.53 g, 0.061 moles) en CH₃CN (120 ml) se agregaron lentamente 11.60 g (0.091 moles) de cloruro de N-(clorometilen)-N-metilmetanaminio. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se volvió homogénea, y después de 30 minutos apareció un precipitado. La reacción se agitó durante una hora adicional y luego se extinguió agregando bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La filtración y evaporación

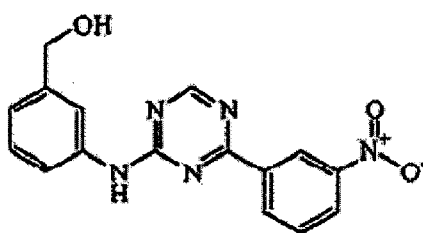
del solvente produjeron 12.60 g del intermediario 39 (sólido amarillo pálido, rendimiento: 88%).

EJEMPLO A13

5

a) Preparación del intermediario 40

10

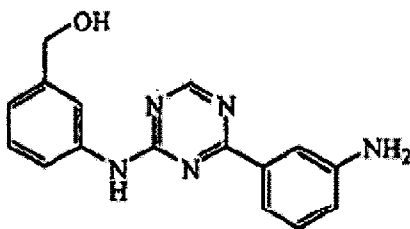


15

Alcohol 3-Aminobencílico (1.19 g, 0.0096 moles) se añadió a una solución del intermediario 39 (1.90 g, 0.0080 moles) en 1,4-dioxano (40 ml). Luego se agregó DIPEA (1.05 g, 0.0081 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, la mezcla fue vertida en agua con hielo, y el precipitado resultante fue lavado con agua (50 ml), y luego con éter dietílico frío (50 ml). El secado *in vacuo* produjo 2.36 g del intermediario 40 (sólido amarillo pálido, rendimiento: 89 %).

20

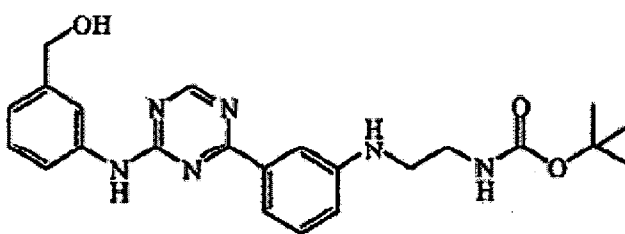
b) Preparación del intermediario 41



A una suspensión del intermediario 40 (4.52 g, 0.014 moles) en MeOH (85 ml) se agregó Et₃N (1.9 ml, 0.014 moles). La mezcla resultante fue hidrogenada (1 atm H₂) durante 48 horas con 10 % Pd/C (0.45 g) como catalizador. Después de la absorción de H₂ (3 equiv), se añadieron 100 ml de 1,4-dioxano/MeOH (4:1) y la solución resultante fue filtrada sobre un lecho de celite. La evaporación del solvente proveyó el intermediario 41 como un sólido amarillo pálido (3.07 g, rendimiento: 75 %).

EJEMPLO A14

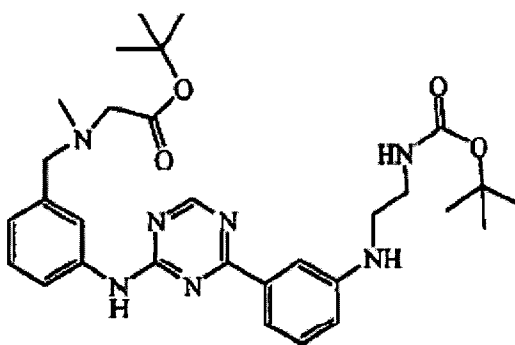
a) Preparación del intermediario 42



Una mezcla de intermediario 41 (5.00 g, 0.017 moles), éster ter-butílico del ácido (2-oxoetil) carbámico (3.26 g, 0.020 moles) e isopropóxido de titanio (IV) (7.26 g, 0.026 moles) en 1,2-dicloroetano (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Luego se agregó ácido acético (3.07 g, 0.051 moles), seguido de 7.95 g (0.0375 moles) de triacetoxiborhidruro de sodio y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se extinguió con carbonato de potasio saturado acuoso. La capa orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo

con CHCl_3 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (250 ml) y secadas sobre MgSO_4 . Después de retirar el solvente, se llevó a cabo una purificación usando cromatografía en columna rápida (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, gradiente 99:0:1 a 98:1:1). La evaporación de las fracciones de producto combinadas proveyó el intermediario 42 crudo, el cual fue triturado con éter diisopropílico. La filtración y secado del sólido resultante proveyeron 3.00 g del intermediario 42 (sólido amarillo pálido, rendimiento: 40 %).

b) Preparación del intermediario 43



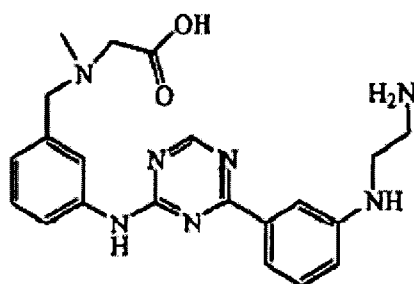
A una solución del intermediario 42 (0.982 g, 0.00225 moles) y DIPEA (2.30 ml, 0.0135 moles) en DMF (42 ml) se agregaron 0.209 ml (0.00270 moles) de cloruro de mesilo. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, 5 ml (0.00025 moles) de esta solución se agregaron al éster de aminoácido, *in casu* clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-dimetiletilico (0.00075 moles), y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 65°C. Luego, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se

agregó MP-NCO (6 equiv). Tras agitar durante toda la noche, la resina fue filtrada por completo y lavada con DMF (2 x 5 ml). La evaporación del solvente proveyó el intermediario 43, el cual se usó como tal para el siguiente paso de reacción.

- 5 El intermediario 43a se preparó en forma análoga a partir del intermediario 45 usando clorhidrato del éster de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico terbutilo.

e Preparación del intermediario 44

10

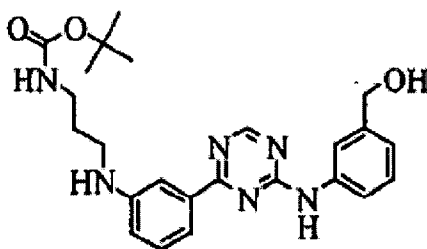


- 15 El intermediario 43 (compuesto crudo) se disolvió en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, el solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 44 como una sal de TFA, que se usó como tal para el siguiente paso de reacción.

- 20 El intermediario 44a se preparó en forma análoga a partir del intermediario 43a.

EJEMPLO A15**a) Preparación del intermediario 45**

5



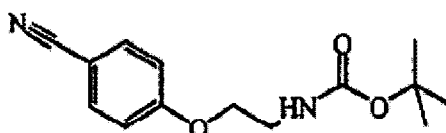
Una mezcla del intermediario 41 (1.60 g, 0.0055 moles), éster
 ter-butílico del ácido (3-oxopropil)carbámico (2.38 g, 0.014 moles) e
 10 isopropóxido de titanio (IV) (3.21 g, 0.011 moles) en 1,2-dicloroetano (82 ml)
 se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Luego se agregó ácido
 acético (1.15 g, 0.019 moles), seguido de 3.14 g (0.015 moles) de
 triacetoxiborhidruro de sodio y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas
 a temperatura ambiente. A continuación, la reacción fue extinguida con
 15 carbonato de potasio saturado acuoso. La emulsión resultante con
 precipitados fue filtrada. La capa orgánica del material filtrado fue separada y
 la torta filtrante se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas
 combinadas fueron lavadas con salmuera (250 ml) y secadas sobre MgSO_4 .
 Después de retirar el solvente, se llevó a cabo una purificación usando
 20 cromatografía en columna rápida (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$, gradiente
 99:0:1 a 98.8:0.2:1). La evaporación de las fracciones de producto
 combinadas proveyó el intermediario 45 crudo, el cual fue triturado con éter

diisopropílico. La filtración y secado del sólido resultante proveyeron 0.67 g del intermediario 45 (sólido amarillo, rendimiento: 27 %).

EJEMPLO A16

5

a) Preparación del intermediario 46

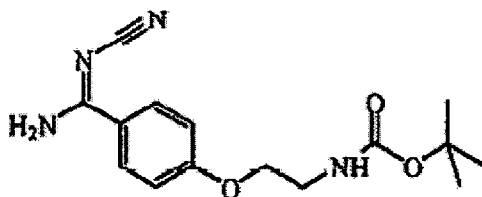


10 Cs_2CO_3 (0.250 moles) se agregó a una solución de 4-hidroxibenzonitrilo (0.125 moles) en DMF (380 ml), agitada a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó ácido (2-Bromoetil)-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.187 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El

15 precipitado fue filtrado por completo, lavado con EtOAc, y luego se añadió una mezcla de EtOAc y salmuera. Las capas fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con salmuera, luego secada (MgSO_4), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 10/1 a 6/1). Las fracciones

20 de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 23.44 g (rendimiento 73%; sólido blanco) del intermediario 46.

b) Preparación del intermediario 47

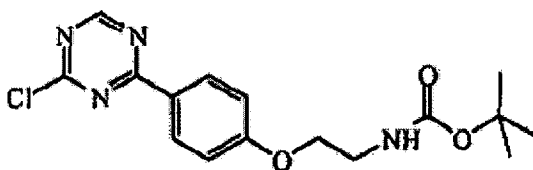


5

NaOCH₃ (0.0553 moles) se agregó a una solución del intermediario 46 (0.0276 moles) en MeOH (83 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Cianamida (0.0553 moles) se agregó en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Durante un periodo de 7 días, cada día, se agregó NaOCH₃ extra (1 equiv) así como cianamida extra (6 equiv). El precipitado resultante fue filtrado por completo, luego lavado con metanol y éter dietílico. El solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 30/10 sobre 20/10 a 10/10). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue secado *in vacuo* a temperatura ambiente, produciendo 2.8 g (rendimiento 33%; sólido blanco) del intermediario 47.

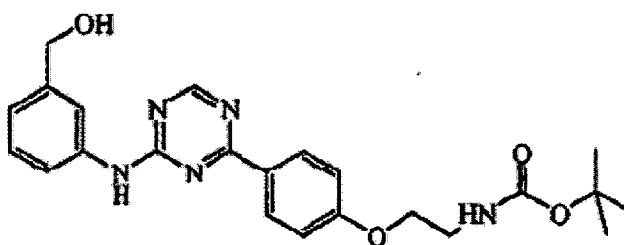
20

e) Preparación del intermediario 48



El intermediario 47 (0.0092 moles) se disolvió en CH_3CN (20 ml), se agregó cloruro de N-(clorometil)N-metil-metanaminio (0.0138 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida agregando agua. Se agregó CH_2Cl_2 . Las capas fueron separadas. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4), filtradas y el solvente fue evaporado. El residuo fue secado *in vacuo* a temperatura ambiente, produciendo 1.5 g (sólido amarillo, usado en el siguiente paso de reacción, sin mayor purificación) del intermediario 48.

d) Preparación del intermediario 49

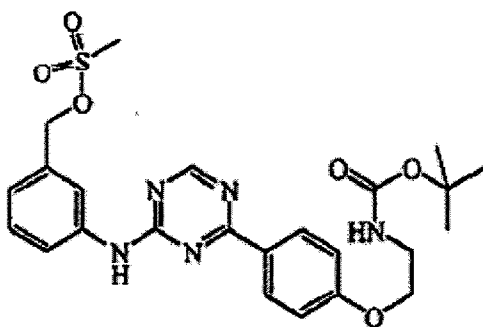


El intermediario 48 (0.0043 moles) se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió 3-Amino-benzenmetanol (0.0051 moles). Se agregó DIPEA (0.0086 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se agregaron CH_2Cl_2 (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica fue separada, luego lavada con salmuera, secada (MgSO_4), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc de 3/1 a 1/1). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue

evaporado. El residuo fue secado *in vacuo* a temperatura ambiente, produciendo 1.5 g (3.8%) del intermediario 49.

e) Preparación del intermediario 50

5



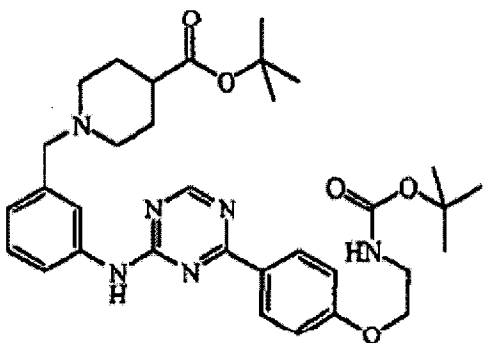
10

DIPEA (2.7 ml) se agregó a una solución agitada del intermediario 49 (0.00265 moles) en DMF (50 ml). Se agregó cloruro de metansulfonilo (0.349 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó más cloruro de metansulfonilo (0.103 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, produciendo la solución de reacción cruda que contiene el intermediario 50 como se usa en el siguiente paso de reacción, sin mayor purificación.

15

f) Preparación del intermediario 51

20

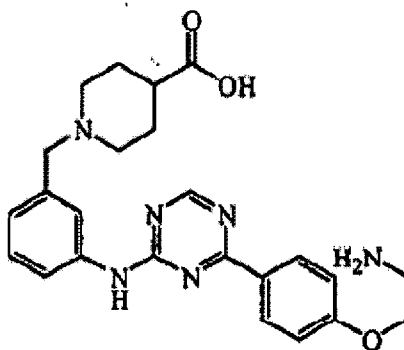


Ácido 1,1-dimetiletil éster 4-piperidincarboxílico (0.0005 moles) se agregó a parte (5 ml) de la solución de reacción cruda del intermediario 50 en DMF (50 ml) y DIPEA (2.7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 70 °C. Se agregó depurador de isocianato de bencilo macroporoso (0.00075 moles), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La resina fue filtrada por completo, lavada con metanol, luego con MeOH/CH₂Cl₂ 1/10 y el solvente del material filtrado fue evaporado, produciendo el intermediario 51 que se usó como tal en el siguiente paso.

10

g Preparación del intermediario 52

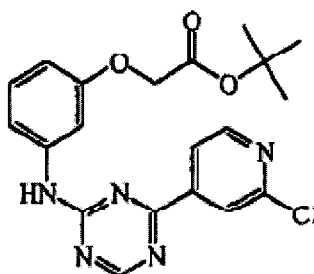
15



El intermediario 51 crudo (max. 0.000250 moles) fue absorbido en TFA/CH₂Cl₂/TIS 49/49/2 (5 ml). La mezcla fue agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 52 crudo (sal de TFA, usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

EJEMPLO A17**a) Preparación del intermediario 53**

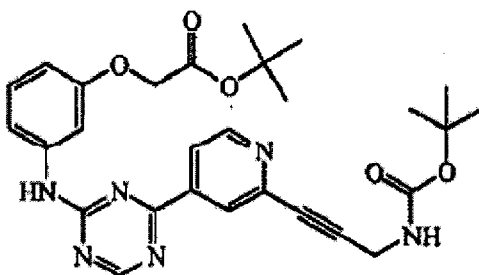
5



Una mezcla de 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5-triazina (0.05 moles), ácido (3-aminofenoxi)-1,1-dimetiletil éster acético (0.05 moles), DIPEA (0.2 moles) en CHCl_3 (500 ml) se agitó 4 horas a 60 °C. La mezcla de reacción fue lavada 2 veces con H_2O (250 ml; agua destilada). La capa orgánica separada fue secada (Na_2SO_4) y el solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue recrystalizado a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, produciendo 15.30 g (74%; PF: 121.5°C a 122.7 °C; estructura confirmada con RMN) del intermediario 53.

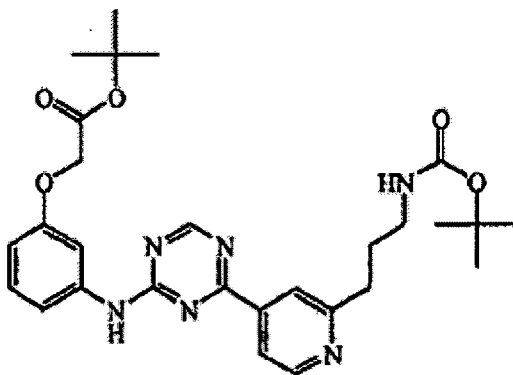
b) Preparación del intermediario 54

20



El intermediario 53 (0.005 moles), ácido 2-propinil-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.006 moles), dietilamina (0.075 moles), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.00025 moles), yoduro de cobre (I) (0.00025 moles) y trifenilfosfina (0.001 moles) se disolvieron en DMF (50 ml) y N₂ se hizo burbujear en la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 60°C (atmósfera de nitrógeno). H₂O (10 ml) se agregó a la mezcla de reacción y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH de 100/0 a 90/10). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue recrystalizado a partir de DIPE, produciendo 1.8034 g (68%; PF: 161.2°C a 162.5°C) del intermediario 54.

e) Preparación del intermediario 55

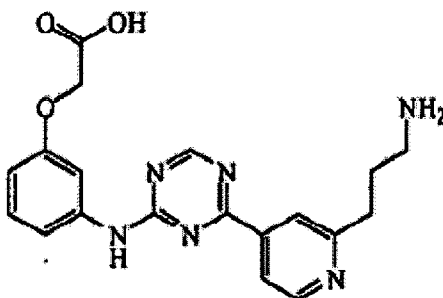


Una mezcla del intermediario 54 (0.0028 moles) en THF (50 ml) fue hidrogenada con níquel Raney (cantidades catalíticas) como un catalizador. Después de 20 horas y absorción de H₂ (2 equiv; 140 ml), el

catalizador fue filtrado por completo. El solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue recrystalizado a partir de DIPE, produciendo 1.3161 g (88%; PF: 146.5°C a 148.4 °C) del intermediario 55.

5

d) Preparación del intermediario 56



10

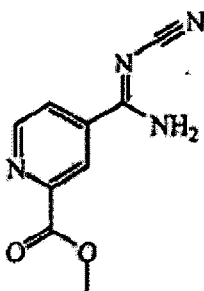
El intermediario 55 (0.002 moles) se disolvió en una mezcla de TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 20 ml) y se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado y evaporado en forma conjunta 3 veces con CH₃CN, produciendo (LCMS: 94%; crudo usado como tal en el siguiente

15 paso de reacción) del intermediario 56 como una sal de TFA (.C₂HF₃O₂).

EJEMPLO A18

a) Preparación del intermediario e intermediario 57

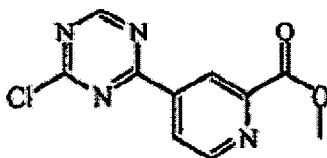
20



Éster etílico del ácido 4-ciano-2-piridincarboxílico (0.090 moles) en MeOH (100 ml) fue agitado. NaOCH₃ (0.00905 moles) se agitó durante una hora a temperatura ambiente y la mezcla se volvió homogénea. Se agregó H₂N-CN (0.135 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregaron más NaOCH₃ (0.5 equiv) y H₂N-CN (0.75 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada. Al material filtrado, se agregó más NaOCH₃ (0.05 equiv) y esa mezcla se agitó durante 3 horas y el precipitado resultante fue filtrado por completo otra vez. El material filtrado fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 30/1). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 9 g del intermediario 57 (49%).

b) Preparación del intermediario 58

15

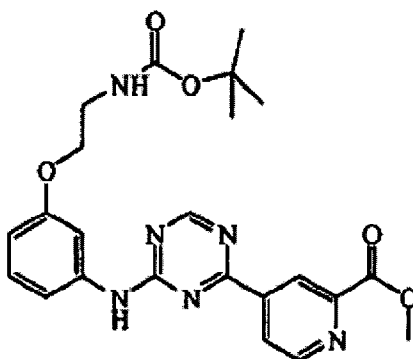


El intermediario 57 (0.044 moles) fue suspendido en CH₂Cl₂ (150 ml). Se agregó cloruro de N-(clorometilen)-N-metil-metanaminio (0.066 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, luego extraída con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada fue

secada (MgSO_4), filtrada y el solvente fue evaporado, produciendo 10.42 g (95%) del intermediario 58.

e) Preparación del intermediario 59

5

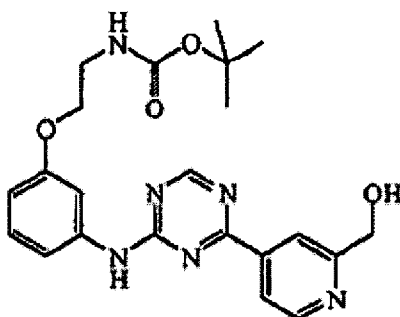


10

El intermediario 58 (0.021 moles) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano (90 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml). Se agregó ácido [2-(3-Aminofenoxi)etil]-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.024 moles). Se agregó DIPEA (0.042 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 . La solución orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada fue secada (MgSO_4), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc de 1/1 a 0/1). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 8.50 g (87%) del intermediario 59.

d) Preparación del intermediario 60

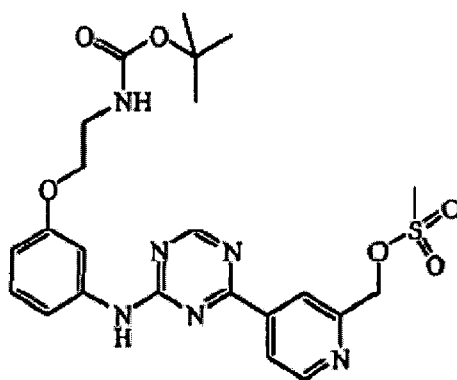
5



CaCl₂ (0.012 moles) se agregó a MeOH (180 ml). La mezcla se agitó y enfrió a -10°C, bajo atmósfera de N₂. NaBH₄ (0.018 moles) se agregó y la agitación continuó durante 20 minutos. Una solución del intermediario 59 (0.018 moles) en MeOH (90 ml) se enfrió a -10°C, luego se agregó a CaCl₂/NaBH₄/MeOH a -10°C. La mezcla de reacción resultante fue agitada, permitiendo que la temperatura se elevara a temperatura ambiente. Se agregó 2-Propanona. El solvente fue evaporado. El residuo se lavó en 1 M NaOH, luego se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada fue secada (MgSO₄), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano 1/2, luego CH₂Cl₂/MeOH 30/1 a 20/1). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 5.205 g (66%) del intermediario 60.

e) Preparación del intermediario 61

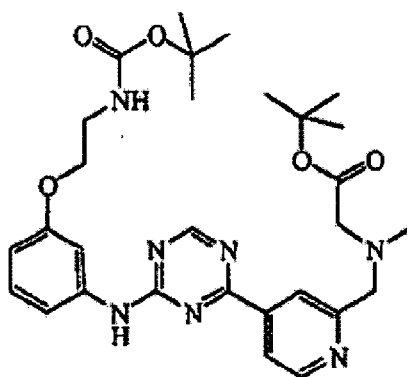
5



DMF (90 ml) se agregó al intermediario 60 (0.00450 moles) en
 DIPEA (4.59 ml). Se agregó cloruro de metansulfonilo (0.52 ml) y la mezcla de
 10 reacción se agitó durante una hora, produciendo la solución de reacción
 cruda, que contiene el intermediario 61 usado en el siguiente paso de reacción
 sin mayor purificación.

f) Preparación del intermediario 62

15



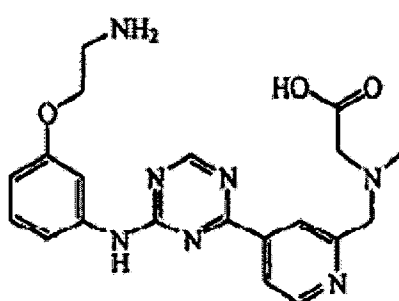
20

Intermediario 61 crudo en 5 mL de DMF (0.00025 moles) y
 DIPEA (4.59 ml) se agregaron a clorhidrato del éster N-metilglicina 1,1-
 dimetiletilico (0.0005 moles). La mezcla de reacción se agitó durante toda la

noche a 65°C. Se agregó depurador de isocianato de bencilo macroporoso en exceso, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La resina fue filtrada por completo, lavada con metanol, luego con metanol/CH₂Cl₂ 1/4 y el solvente del material filtrado fue evaporado, produciendo el intermediario 62 el cual se usó como tal en el siguiente paso.

g) Preparación del intermediario 63

10



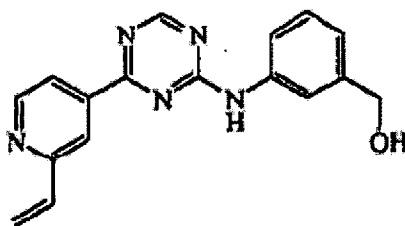
15

El intermediario 62 crudo (max. 0.000250 moles) fue absorbido en o TFA/CH₂Cl₂/TIS 49/49/2 (5 ml). La mezcla fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 63 crudo (sal de TFA, usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

20

EJEMPLO A19**a) Preparación del intermediario 64**

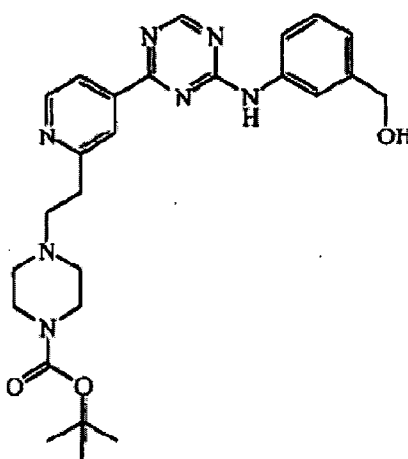
5



A una mezcla del intermediario 1 (0.016 moles) en DMF extra seco (240 ml), se agregaron primero $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0008 moles) y trifenilfosfina
10 (0.0016 moles), y luego tributyletenilestanano (0.024 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 80 °C. El solvente fue evaporado, luego se agregaron CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica separada fue secada (MgSO_4), filtrada y el solvente fue evaporado. El producto fue absorbido en CH_3CN , y el
15 3.45 g (71 %) del intermediario 64.

b) Preparación del intermediario 65

20

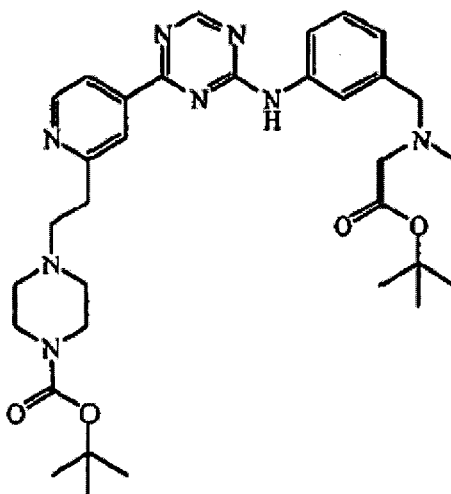


Una mezcla del intermediario 64 (0.00984 moles) y ácido 1-piperazincarboxílico del éster 1,1-dimetileílico (0.074 moles) se calentó durante 18 horas a 100°C (fusión). A continuación, el producto fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 10 % MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó varias veces con H₂O (3 L total). La capa orgánica separada fue secada (MgSO₄), filtrada y el solvente fue evaporado. El producto fue purificado aún más mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente CH₂Cl₂ a 10% MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El producto se disolvió en CH₂Cl₂ y se agregó MP-NCO (0.010 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El depurador fue filtrado por completo y el solvente fue evaporado, produciendo 1 g (20 %) del intermediario 65.

15

c) Preparación del intermediario 66

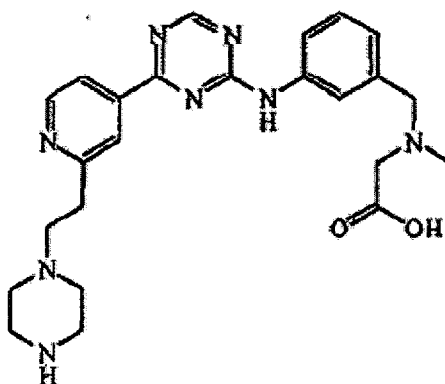
20



Se agregó DIPEA (0.014 moles) a una mezcla del intermediario 65 (0.0010 moles) en DMF (50 ml). Luego cloruro de metansulfonilo (0.0031 moles) se agregó en pequeñas porciones durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó N-metil-1,1-dimetiletil éster glicina (0.003 moles) y la
5 mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y por último se agregó depurador de isocianato de bencilo macroporoso (0.006 moles). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El depurador fue filtrado por completo y el solvente fue evaporado. El residuo fue dividido entre CH₂Cl₂ y H₂O y se
10 agregó Na₂CO₃. La capa orgánica separada fue secada (MgSO₄), filtrada y el solvente fue evaporado, produciendo 0.630 g (100 %) del intermediario 66.

d Preparación del intermediario 67

15



20

Una mezcla del intermediario 66 (0.00102 moles) en una solución de TFA al 50 % en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado y reevaporado 2x con

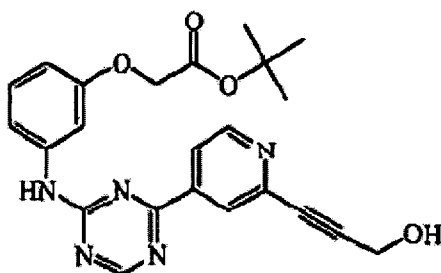
CH₂Cl₂, produciendo el intermediario 67, una sal de TFA (.C₂HF₃O₂, el producto se usó aún más sin purificación).

EJEMPLO A20

5

a) Preparación del intermediario 68

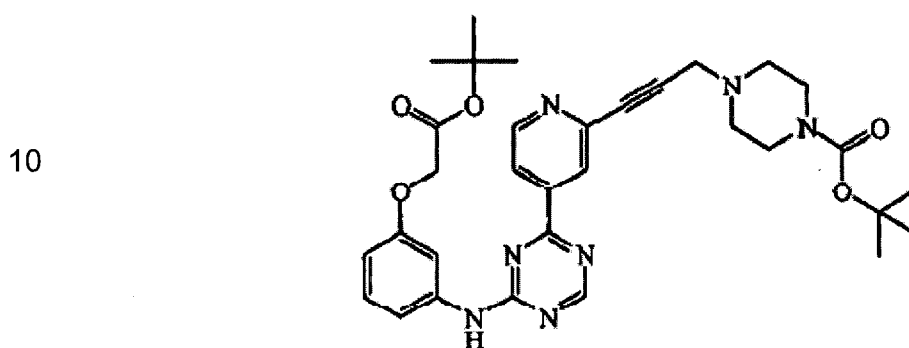
10



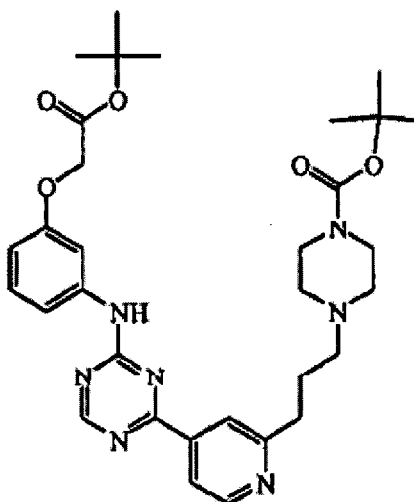
N₂ se hizo burbujear durante 5 minutos en una mezcla del intermediario 53 (0.010 moles), 2-propin-1-ol (0.015 moles), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.0005 moles), trifenilfosfina (0.002 moles) dietilamina (0.015 moles), y yoduro de cobre (I) (0.0005 moles) en DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Se agregó más 2-propin-1-ol (0.015 moles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 24 horas a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Se agregaron H₂O (200 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica fue separada y lavada 2 veces con salmuera. La capa orgánica separada fue secada (Na₂SO₄), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH de 100/0 a 90/10). Las fracciones de producto fueron

recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue agitado en CH₃CN (60 °C) y carbón activado, luego filtrado sobre dicalite. El solvente del material filtrado fue evaporado y el residuo fue recristalizado a partir de DIPE/CH₃CN. El precipitado fue filtrado por completo, produciendo 1.033 g (24%; PF: 141.1°C a 142.9 °C) del intermediario 68.

b) Preparación del intermediario 69



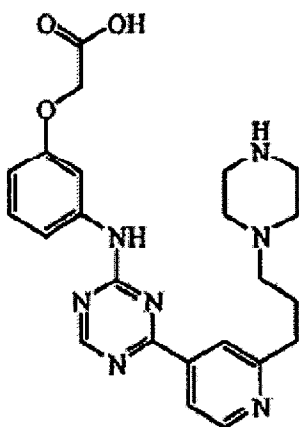
Se agregaron primero DIPEA (0.006 moles), luego cloruro de metansulfonilo (0.0015 moles) a una solución del intermediario 68 (0.001 moles) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y luego se agregó ácido 1-piperazincarboxílico del éster 1,1-dimetiletilico (0.0015 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 65°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió resina PS-NCO (0.001 moles). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se filtró y se lavó 4 veces con DMF (5 ml). El solvente del material filtrado fue evaporado, produciendo el intermediario 69 (crudo usado como tal en el siguiente paso de reacción).

c) Preparación del intermediario 70

Una mezcla del intermediario 69 crudo (0.001 moles) en THF (50 ml) fue hidrogenada con níquel Raney (cantidades catalíticas) como un catalizador. Después de una absorción de H_2 (2 equiv; 50 ml), el catalizador fue filtrado por completo. El solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/MeOH$ de 100/0 a 90/10). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 0.320 g (53%) del intermediario 70.

d) Preparación del intermediario 71

5



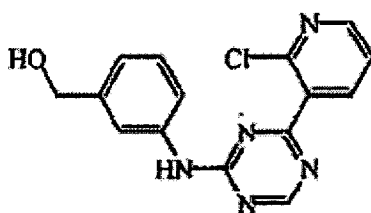
El intermediario 70 (0.00053 moles) se disolvió en una mezcla de
 10 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 20 ml) y se agitó durante 3 horas a temperatura
 ambiente. El solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 71 (crudo
 usado como tal en el siguiente paso de reacción) como una sal de TFA
 (.C₂HF₃O₂).

15

EJEMPLO A21

a) Preparación del intermediario 72

20



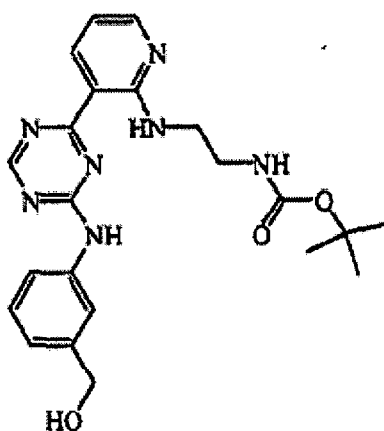
Se agregó DIPEA (10 ml) a temperatura ambiente a una mezcla
 de 2-cloro-4-(2-cloro-3-piridinil)-1,3,5-triazina (0.0142 moles) y 3-

aminobencenmetanol (0.0142 moles) en CHCl_3 (100 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado por completo y el residuo del filtro fue secado, produciendo 2.54 g (58%) del intermediario 72.

5

b) Preparación del intermediario 73

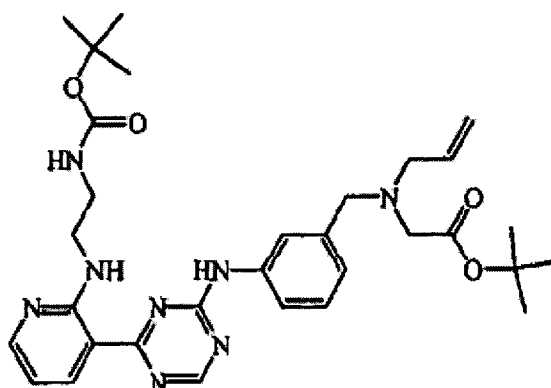
10



Una mezcla del intermediario 72 (0.0159 moles), ácido (2-aminoetil)-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.047 moles) y DIPEA (10 ml) en CH_3CN (50 ml) se calentó en un horno de microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado. El residuo se dividió entre H_2O (50 ml) y EtOAc (150 ml). La capa orgánica separada fue lavada con H_2O (20 ml) y luego lavada con salmuera (20 ml). La capa orgánica separada fue secada (Na_2SO_4), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en CH_3CN a 45°C . Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado por completo y secado (vacuo), produciendo 3.9 g (56%) del intermediario 73.

c) Preparación del intermediario 74

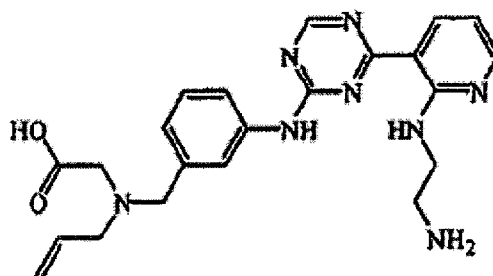
5



Cloruro de metansulfonilo (0.00086 moles) se agregó gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla del intermediario 73 (0.00057 moles) y
 10 DIPEA (0.00342 moles) en DMF (7 ml). Luego se agregó N-2-propenil-1,1-dimetiletil éster glicina (0.0014 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 70°C. Se agregó depurador de isocianato de bencilo macroporoso (0.0025 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción fue filtrada y el solvente del material filtrado
 15 fue evaporado (vacuo), produciendo el intermediario 74 (crudo usado como tal en el siguiente paso de reacción).

d) Preparación del intermediario 75

20

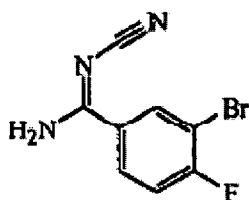


El intermediario 74 crudo (0.00057 moles) se disolvió a temperatura ambiente en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}/\text{TIS}$ (49/49/2, 50 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta que todo el intermediario 74 se consumió. El solvente fue evaporado (vacuo), produciendo el intermediario 75 (crudo usado como tal en el siguiente paso de reacción) como una sal de TFA ($\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$).

EJEMPLO A22

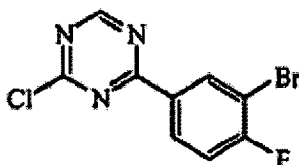
a) Preparación del intermediario 76

10



NaOCH_3 (0.1 equiv, 0.005 moles) se agregó a una solución de 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (0.050 moles) en MeOH (50 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó cianamida (1.5 equiv, 0.075 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregaron CH_2Cl_2 y salmuera. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada (MgSO_4 anhidro), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue secado (vacío, temperatura ambiente), produciendo 10.51 g (87%; sólido blanco) del intermediario 76.

b) Preparación del intermediario 77

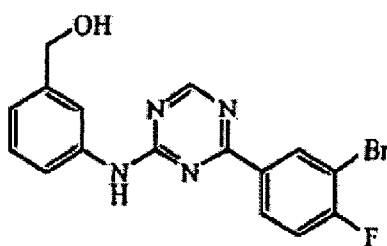


5

Cloruro de N-(clorometilen)-N-metil-metanaminio (0.0335 moles) se agregó a una solución del intermediario 76 (0.0237 moles) en CH₃CN (50 ml). Después de 5 minutos de agitación, la mezcla se volvió homogénea y en 30 minutos apareció una precipitación. La mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. La reacción se extinguió añadiendo una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica separada fue secada (MgSO₄), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue secado (vacío, temperatura ambiente), produciendo 6.25 g (91%, sólido blanco) del intermediario 77.

15

c) Preparación del intermediario 78

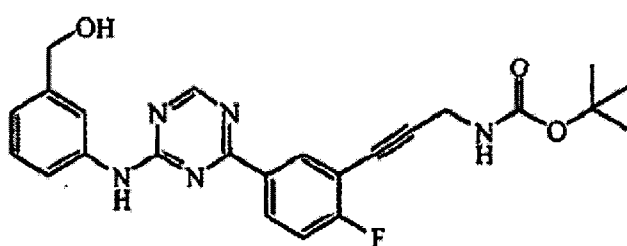


20

3-Amino-bencenmetanol (0.0154 moles) se agregó en una porción a una solución del intermediario 77 (0.0128 moles) en 1,4-dioxano (65 ml). Se agregó DIPEA (0.0154 moles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregaron CH_2Cl_2 (50 ml) y agua (50 ml). Las capas fueron separadas. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas y el solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 78 (usado como tal en el siguiente paso).

10

d) Preparación del intermediario 79



15

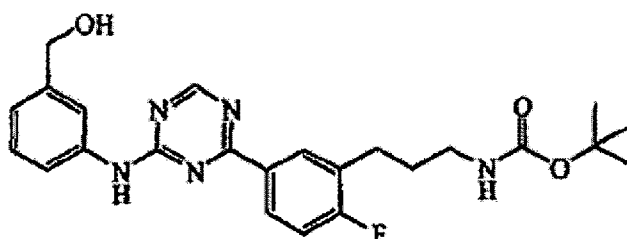
Reacción bajo atmósfera de N_2 . Una mezcla del intermediario 78 (0.032 moles), ácido 2-propinil-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.080 moles), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.0032 moles), yoduro de cobre (I) (0.0032 moles) y trifenilfosfina (0.0127 moles) en DMF (385 ml) se agitó y se dejó que N_2 gaseoso burbujeara durante 10 minutos. Se agregó dietilamina (0.480 moles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 horas a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Se agregó CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera. La fase de salmuera se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas y el solvente fue

20

evaporado. El residuo fue secado (vacío, temperatura ambiente), produciendo 4.1 g (28%) del intermediario 79.

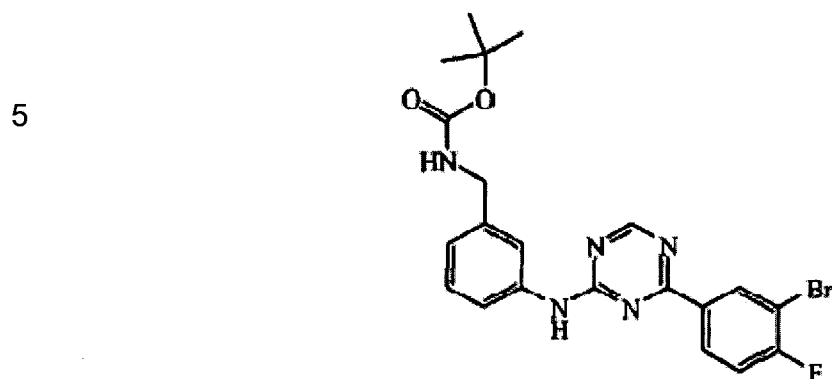
e) Preparación del intermediario 80

5



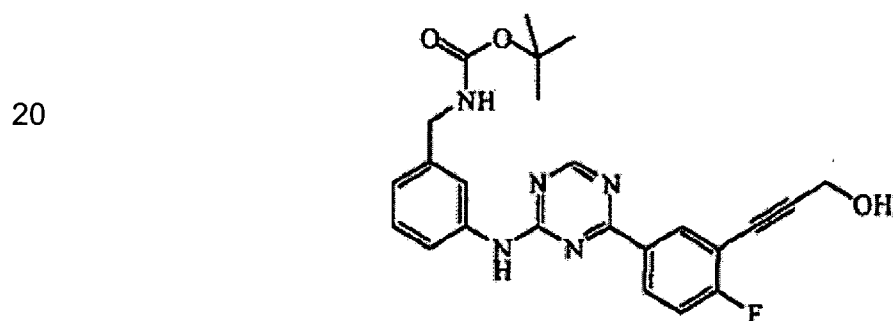
Et₃N (0.0127 moles) se agregó a una solución del intermediario 79 (0.0091 moles) en THF (140 ml) y esta mezcla fue hidrogenada durante 48 horas a temperatura ambiente con Pt/C 10% (2 g) como un catalizador. Después de que la absorción de H₂ se detuvo, el catalizador fue filtrado por completo sobre un lecho de celite. El solvente del material filtrado fue evaporado y el residuo fue secado. El procedimiento anterior se repitió dos veces para efectuar la reducción completa. El residuo así obtenido fue triturado con DIPE, el precipitado resultante fue filtrado por completo, lavado con DIPE, luego secado, produciendo 1.88 g (46%) del intermediario 80.

20

EJEMPLO A23**a) Preparación del intermediario 81**

10 Ácido [(3-aminofenil)metil]-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.0286 moles) se agregó en una porción a una solución del intermediario 77 (0.0238 moles) en 1,4-dioxano (120 ml). Se agregó DIPEA (0.0286 moles). La mezcla de reacción resultante fue agitada durante 15 horas a temperatura ambiente. Se agregaron CH₂Cl₂ y salmuera. Las capas fueron separadas. La capa

15 orgánica fue lavada con salmuera, secada (MgSO₄), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue secado, produciendo (47%) el intermediario 81.

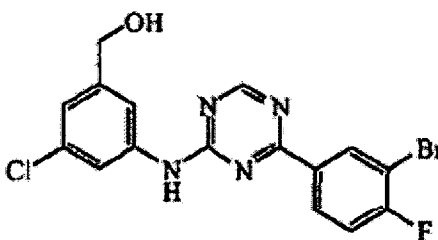
b) Preparación del intermediario 82

Reacción bajo atmósfera de N₂. Una mezcla del intermediario 81 (0.0111 moles), 2-propin-1-ol (0.028 moles), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.00111 moles), yoduro de cobre (I) (0.000111 moles) y trifenilfosfina (0.00447 moles) en DMF (135 ml) se agitó y se dejó que N₂ gaseoso burbujeara durante 10 minutos. Se agregó dietilamina (0.168 moles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 horas a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Se agregó CH₂Cl₂ (100 ml). Se agregó salmuera (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente hexano/EtOAc 5/1 a 1/3). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado con DIPE, el precipitado resultante fue filtrado por completo, lavado con DIPE, luego secado (vacío, temperatura ambiente), produciendo 1.36 g (27%) del intermediario 82.

EJEMPLO A24

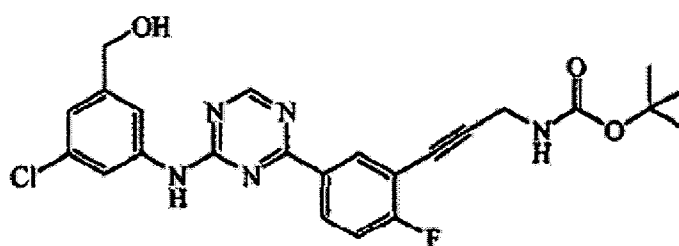
a) Preparación del intermediario 83

20



3-Amino-5-cloro-bencenmetanol (0.0194 moles) se agregó en una porción a una solución del intermediario 77 (0.0162 moles) en 1,4-dioxano (80 ml). Se agregó DIPEA (0.0194 moles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Se agregaron CH₂Cl₂ (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas fueron separadas. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas y el solvente fue evaporado, produciendo 6 g (90%) del intermediario 83.

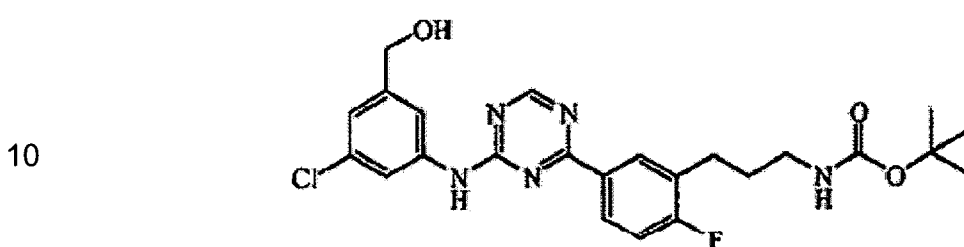
10 b) Preparación del intermediario 84



15 Una mezcla del intermediario 83 (0.0107 moles), ácido 2-propinil-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.0267 moles), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.00107 moles), yoduro de cobre (I) (0.00107 moles) y trifenilfosfina (0.00428 moles) en DMF (130 ml) se agitó y se dejó que N₂ gaseoso burbujeara durante 10 minutos. Se agregó dietilamina (0.160 moles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 horas a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Se agregó CH₂Cl₂ (100 ml) y esta solución se lavó con salmuera (3 x 50 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas y el solvente

fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente hexano/EtOAc de 5/1 a 1/1). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue secado (vacío, temperatura ambiente), produciendo 4.16 g (80%) del intermediario 84.

c) Preparación del intermediario 85



Et₃N (0.012 moles) se agregó a una solución del intermediario 84 (0.0086 moles) en THF (130 ml) y esta mezcla fue hidrogenada durante 12 horas a temperatura ambiente con Pt/C 5% (0.832 g) como un catalizador. El catalizador fue filtrado por completo sobre un lecho de celite. El celite fue lavado con THF y el solvente del material filtrado fue evaporado y el residuo fue secado. Este procedimiento fue repetido (las mismas cantidades de todos los productos). Después de que la absorción de H₂ se detuvo, el catalizador fue filtrado por completo sobre un lecho de celite. El celite fue lavado con THF y el solvente del material filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El procedimiento se repitió otra vez (3 x). El residuo fue triturado bajo DIPE,

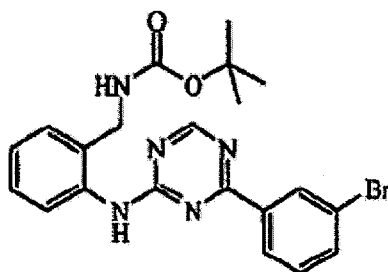
filtrado por completo, lavado con DIPE, luego secado, produciendo 3.26 g (78%) del intermediario 85.

EJEMPLO A25

5

a) Preparación del intermediario 86

10

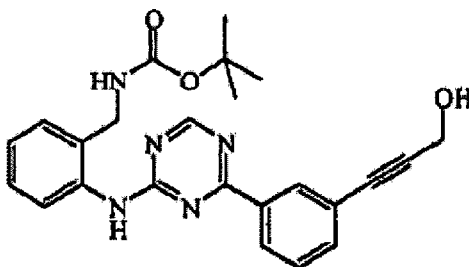


15

Ácido [(2-aminofenil)metil]-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.031 moles) se agregó a una mezcla del intermediario 32 (0.026 moles) en 1,4-dioxano (80 ml). Se añadió DIPEA (0.052 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml), luego se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La capa orgánica fue separada, secada (MgSO₄), filtrada y el solvente fue evaporado, produciendo 11.86 g del intermediario 86.

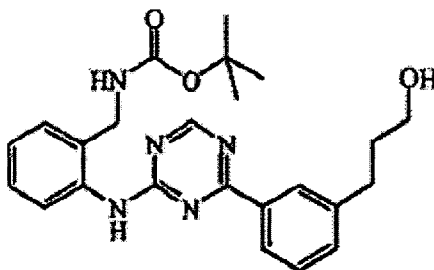
20

b) Preparación del intermediario 87



A una mezcla del intermediario 86 (0.026 moles), yoduro de cobre (I) (0.0026 moles), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.0026 moles) y trifenilfosfina (0.0052 moles), se agregó DMF (200 ml) y la mezcla se agitó. Luego se agregaron 2-propin-1-ol (0.065 moles) y dietilamina (0.39 moles). N₂ se hizo burbujear en la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Se agregaron más 2-propin-1-ol (0.5 equiv), dietilamina (5 equiv), yoduro de cobre (I) (0.10 equiv) y diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.05 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Se agregó agua (10 ml). El solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 2/1). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 10.2 g (9 1%) del intermediario 87.

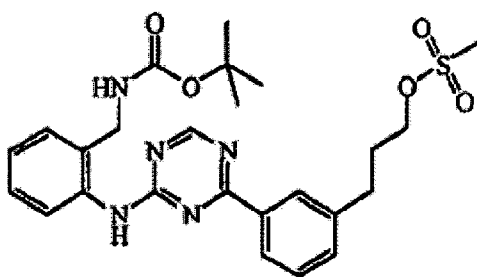
15 c) Preparación del intermediario 88



20 El intermediario 87 (0.00748 moles) se disolvió en Et₃N (0.07485 moles) y MeOH (70 ml) bajo N₂. Pt/C 5% (2.92 g) se agregó y la mezcla de reacción fue hidrogenada (1 atm H₂) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de celite y el

solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue absorbido en Et₃N (10.5 ml) y MeOH (70 ml) bajo atmósfera de N₂. Se agregó Pt/C 5% (2.92 g) extra y la mezcla de reacción fue hidrogenada a temperatura ambiente durante otras 24 horas (1 atm H₂). La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de celite. El solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 50/50). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 2.11 g (65%) del intermediario 88.

d) Preparación del intermediario 89



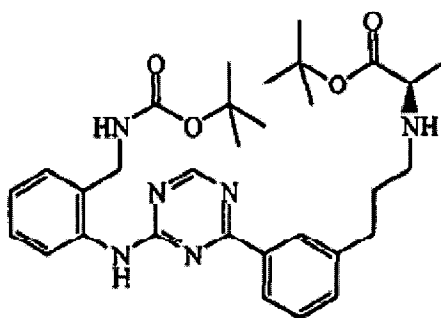
El intermediario 88 (0.00229 moles) fue suspendido en DIPEA (0.022 moles) y CH₃CN (50 ml). Se añadió una solución de cloruro de metansulfonilo (0.00688 moles) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se lavó con una solución de Na₂CO₃ 1 M acuosa (50 ml). Las capas fueron separadas. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente fue evaporado. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 1/1). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 0.870 g (75%) del intermediario 89.

5

e) Preparación del intermediario 90

10



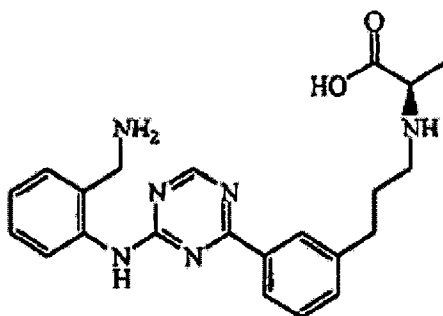
15

El intermediario 89 (0.00021 moles) se disolvió en DMF (5 ml) y se agregó a 1,1-dimetiletil éster D-alanina y DIPEA (0.0015 moles) en 5 mL DMF. La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a 65 °C. Después de enfriar se agregó PS-CHO (2.1 mmoles/g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Las resinas fueron retiradas mediante filtración, luego lavadas con MeOH y con CH₂Cl₂/MeOH 4/1. El solvente del material filtrado fue evaporado, produciendo el intermediario 90 el cual se usó en el siguiente paso de reacción, sin mayor purificación.

20

f) Preparación del intermediario 91

5

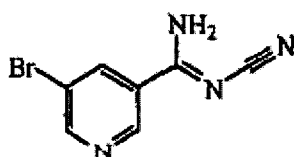


El intermediario 90 (0.00025 moles; residuo crudo) fue absorbido en una mezcla de TFA/TIS/CH₂Cl₂ (5 ml; 49/49/2). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 91 crudo (sal de TFA, usado en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

EJEMPLO A26

15

a) Preparación del intermediario 92



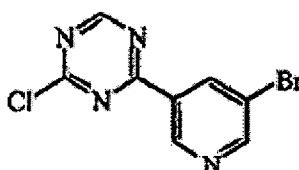
20

5-Bromo-3-piridincarbonitrilo (0.002732 moles) fue suspendido en MeOH (3 ml). Se agregó NaOCH₃ (0.0002732 moles) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y la mezcla se volvió homogénea.

Se agregó $\text{H}_2\text{N-CN}$ (0.004098 moles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente (después de una hora, empezó la precipitación). El precipitado resultante fue filtrado por completo, lavado con éter dietílico (3 x 5 ml), y luego secado, produciendo 0.513 g (83%,
5 sólido blanco) del intermediario 92.

b) Preparación del intermediario 93

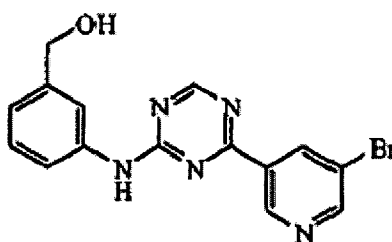
10



Cloruro de N-(clorometilen)-N-metil-metanaminio (0.043 moles) se agregó a una mezcla del intermediario 92 (0.028 moles) en CH_3CN . La mezcla se agitó durante 3 horas. 200 ml CH_2Cl_2 y 150 ml de una solución de
15 NaHCO_3 acuosa saturada. Las fases fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (c.s.). La capa orgánica fue secada (MgSO_4), filtrada y secada, produciendo 7.153 g (94%) del intermediario 93.

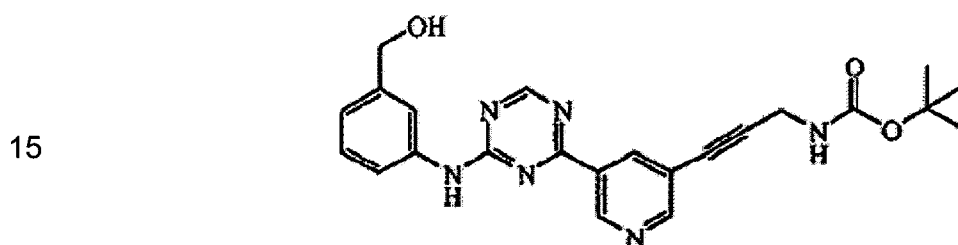
c) Preparación del intermediario 94

20



Se agregó DIPEA (0.4 moles) a una suspensión del intermediario 93 (0.2 moles) y 3-aminobencenmetanol (0.2 moles) en CHCl_3 (1000 ml) y se agitó durante 3 horas a 60°C . DIPE (1000 ml) y DIPEA (200 ml) se añadieron a la mezcla de reacción en agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agregaron CH_2Cl_2 (500 ml) y solución de Na_2CO_3 10% acuosa (500 ml). El precipitado fue filtrado por completo, lavado con CH_2Cl_2 y H_2O (agua destilada). El residuo del filtro fue cristalizado a partir de EtOH y el precipitado resultante fue filtrado por completo, produciendo 20.14 g (28%) del intermediario 94.

d) Preparación del intermediario 95



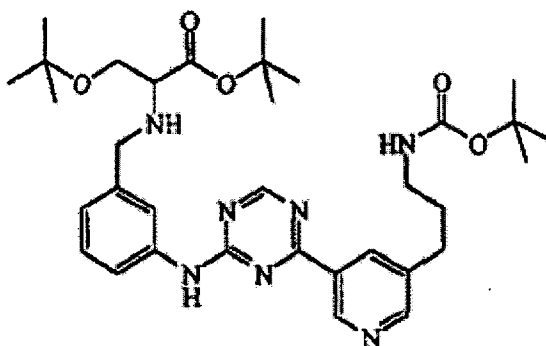
N_2 se hizo burbujear durante 2 minutos a través de una mezcla de intermediario 94 (0.015 moles), ácido 2-propinil-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.015 moles), dietilamina (0.015 moles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00075 moles) y yoduro de cobre (I) (200 ml) en trifenilfosfina (0.0003 moles). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 75°C . La mezcla de reacción fue filtrada y el solvente del material filtrado fue evaporado. El

residuo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue recrystalizado a partir de CH_3CN , produciendo 11.25 g (58%) del intermediario 95.

5

e) Preparación del intermediario 96

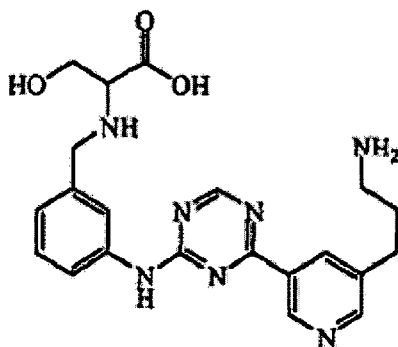
10



Una mezcla del intermediario 95 (0.032 moles) en MeOH (250 ml) fue hidrogenada con níquel Raney como un catalizador. Después de la absorción de H_2 (c.s.), el catalizador fue filtrado por completo y el material filtrado fue evaporado. El residuo, cloruro de metansulfonilo (0.0384 moles) y DIPEA (0.192 moles) en DMF (150 ml) se agitó hasta que el residuo se consumió. Luego se agregó [51537-21-4] (0.064 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 70°C . El solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El producto crudo se usó como tal en el siguiente paso de reacción, produciendo una mezcla racémica como intermediario 96.

f) Preparación del intermediario 97

5

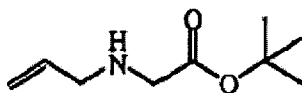


El intermediario 96 se agregó a TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 500 ml) y luego se agitó a 40°C hasta que el producto crudo se consumió. El
 10 solvente fue evaporado. El producto crudo se usó como tal en un siguiente paso de reacción, produciendo una mezcla racémica como intermediario 97 (sal de TFA).

EJEMPLO A27

15

a) Preparación del intermediario 98



20

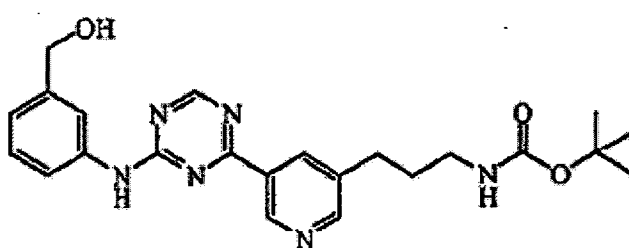
Ácido bromo-1,1-dimetiletil éster acético (1 mol) disuelto en EtOH (500 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de 2-propen-1-amina (3 moles) y Et₃N (1 mol) en EtOH (1000 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas.

El solvente fue evaporado y el residuo fue redisoluelto en EtOAc. La mezcla se volvió a extraer 2 veces con 1N solución acuosa de ácido cítrico (500 ml). Na_2CO_3 se agregó por porciones a las capas acuosas separadas combinadas hasta que el $\text{pH}=10$. Esta mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc (500 ml). Las
5 capas orgánicas separadas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y el solvente del material filtrado fue evaporado. Este residuo se disolvió en hexano, el precipitado fue filtrado por completo y lavado con hexano. El solvente del material filtrado fue evaporado y se agregó 1N HCl en 2-propanol (500 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. El solvente fue evaporado
10 parcialmente y otra vez se añadió 1N HCl en 2-propanol (1200 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. DIPE (1500 ml) se agregó a la mezcla. El precipitado fue filtrado por completo y lavado con DIPE, produciendo 152.38 g (73%) del intermediario 98 como una sal de ácido clorhídrico (.HCl).

15

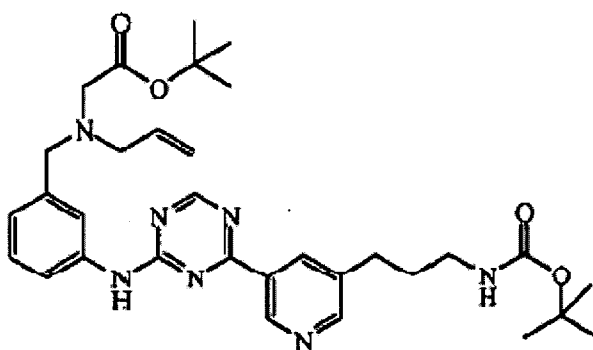
EJEMPLO A28**a) Preparación del intermediario 99**

20



Et₃N (0.152 moles) se agregó a una mezcla del intermediario 95 (0.015 moles) en EtOH/MeOH (1/1, 75 ml). Pt/C 5% (3 g) se agregó bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante el fin de semana bajo atmósfera de H₂ (1 atm). El precipitado fue filtrado, lavado con MeOH (c.s.) y DMF (c.s.). El solvente fue evaporado y el procedimiento anterior fue repetido. El residuo así obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 5.05g (75%) del intermediario 99.

b) Preparación del intermediario 100

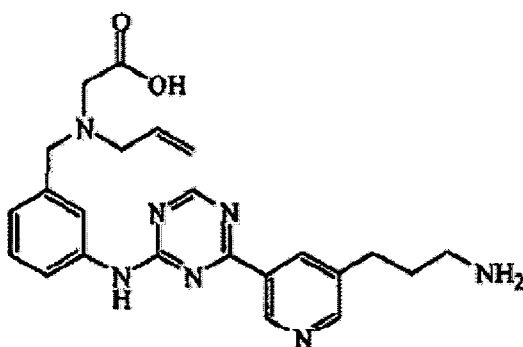


DIPEA (0.012 moles) y luego cloruro de metansulfonilo (0.00309 moles) se agregaron a una solución del intermediario 99 (0.00206 moles) en DMF (20 ml) y se agitó durante 5 minutos. El intermediario 98 (0.00619 moles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 65°C. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). Esta mezcla se lavó 3 veces con H₂O (10 ml) y luego se lavó 2 veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica separada fue secada (Na₂SO₄),

filtrada y el solvente fue evaporado, produciendo el intermediario 100 (usado como tal en el siguiente paso de reacción).

c) Preparación del intermediario 101

5



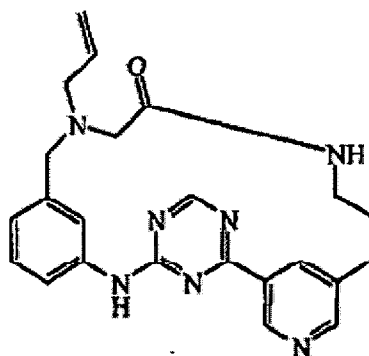
10

Una solución del intermediario crudo 100 (0.00206 moles) en TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 20 ml) se agregó y se agitó durante 3 horas a 30°C. El solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (elución de gradiente estándar con regulador de pH NH₄HCO₃). Las fracciones de producto fueron recolectadas, el solvente fue evaporado y evaporado en forma conjunta con MeOH, produciendo 1.57 g (usado como tal en el siguiente paso de reacción) del intermediario 101.

20

d) Preparación del intermediario 102

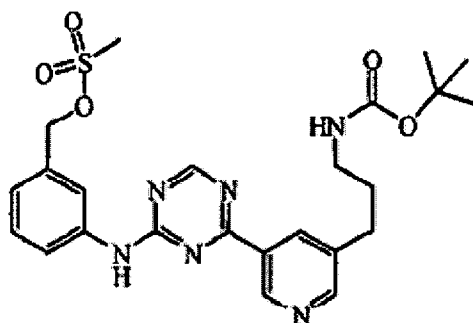
5



El intermediario 101 crudo (0.00206 moles) disuelto en DMF (50
 10 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.00824 moles) y DIPEA
 (0.0412 moles) disuelto en DMF (100 ml). NH_3 en MeOH 7N (20 ml) se agregó
 y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente.
 El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en MeOH/ CH_2Cl_2 (100 ml,
 10/90). Solución acuosa saturada de NaHCO_3 y H_2O se agregaron a la mezcla
 15 y se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La capa acuosa
 se extrajo 3 veces con MeOH/ CH_2Cl_2 (50 ml, 10/90) y las capas orgánicas
 combinadas fueron secadas (K_2CO_3 anhidro), filtradas y el solvente fue
 evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna
 rápida sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /(7N NH_3 en MeOH)/MeOH)
 20 90/5/5). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue
 evaporado. El residuo fue cristalizado a partir de MeOH, el precipitado fue
 filtrado por completo y secado (vacuo, 80°C), produciendo 0.3234 g (38%, PF:
 233.9°C a 234.1°C) del intermediario 102.

EJEMPLO A29**a) Preparación del intermediario 103**

5



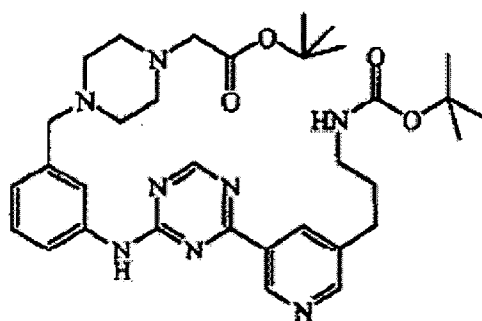
10

El intermediario 99 (0.00425 moles) y DIPEA (0.025 moles) se mezclaron en DMF (80 ml). Se agregó cloruro de metansulfonilo (0.00673 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se usó en el siguiente paso de reacción como intermediario 103, sin mayor purificación.

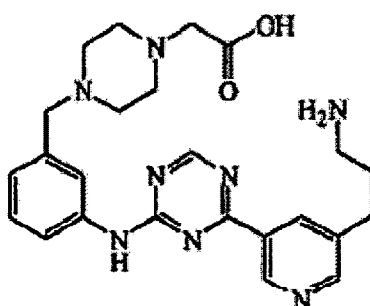
15

b) Preparación del intermediario 104

20



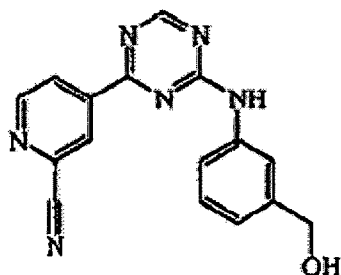
20



El intermediario 104 (max. 0.00025 moles; residuo crudo) fue
15 absorbido en una mezcla de TFA/CH₂Cl₂/TIS (5 ml; 49/49/2). La mezcla de
reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El solvente fue
evaporado, produciendo el intermediario 105 crudo (sal de TFA, usado en el
siguiente paso de reacción sin mayor purificación).

EJEMPLO A30**a) Preparación del intermediario 106**

5

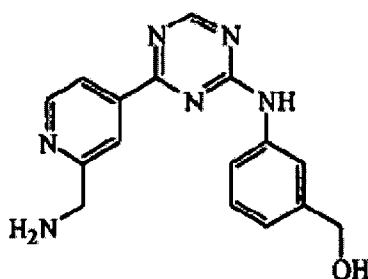


Una mezcla del intermediario 1 (0.015 moles), tris[μ-[(1,2-η:4,5-
 10 η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]di-paladio (0.015 moles), 1,1'-
 bis(difenilfosfin)ferróceno (0.015 moles), Zn (cantidad catalítica) y Zn(CN)₂
 (200 ml) en DMA se calentó durante 2 horas a 80°C en un horno de
 microondas. La mezcla de reacción fue vertida en H₂O. Esta mezcla se extrajo
 con EtOAc. La capa orgánica separada se lavó 3 veces H₂O, se secó
 15 (MgSO₄), filtró y el solvente fue evaporado. El residuo fue suspendido en
 CH₃CN. El precipitado fue filtrado por completo, lavado con H₃N y secado
 (vacuo, 50°C), produciendo 6.2 g (54%; PF: 171°C a 174°C) del intermediario
 106.

20

b) Preparación del intermediario 107

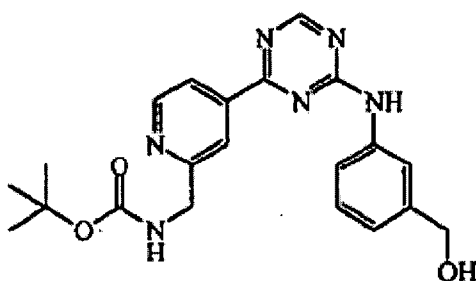
5



Una mezcla del intermediario 106 (0.0032 moles) en NH_3 en MeOH (100 ml) fue hidrogenada con níquel Raney (0.050 g) como un catalizador. Después de la absorción de H_2 (2 equiv), el catalizador fue filtrado por completo sobre dicaiite y el material filtrado fue evaporado, produciendo 0.970 g (98%, crudo se usó como tal en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación) del intermediario 107.

e) Preparación del intermediario 108

15



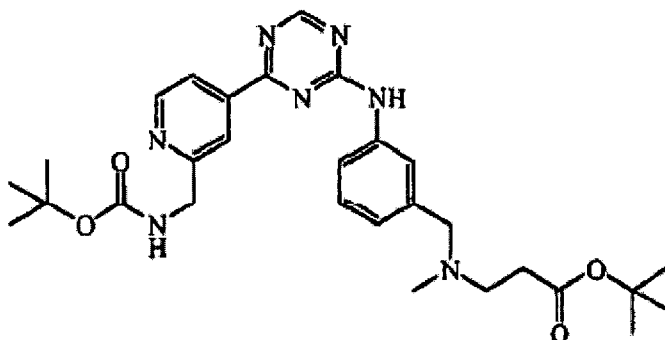
MeOH (10 ml) y luego una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% (10 ml) se agregaron a una mezcla del intermediario 107 (0.0032 moles) en CH_2Cl_2 (30 ml). Ácido Bis(1,1-dimetiletil) éster dicarbónico (0.0042 moles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó a gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó

durante 1 hora a temperatura ambiente. CH_2Cl_2 y H_2O se agregaron a la mezcla de reacción. Después de la extracción, la capa orgánica separada fue secada (MgSO_4), filtrada y el solvente fue evaporado, produciendo 0.74 g (57%; PF: 167°C a 169°C) del intermediario 108.

5

d) Preparación del intermediario 109

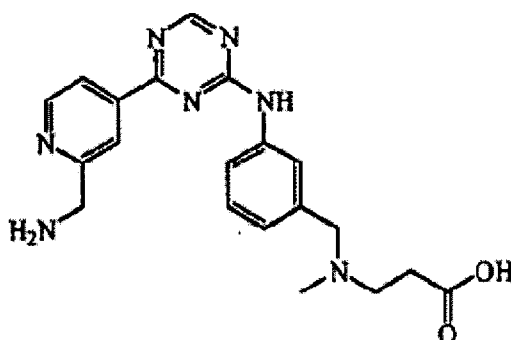
10



DIPEA (0.0086 moles) se agregó a una mezcla del intermediario 108 (0.00086 moles) en DMF extra seco (50 ml). Cloruro de metansulfonilo (0.00325 moles) se agregó por porciones durante 3 horas a la mezcla de reacción. Clorhidrato β -alanina del éster N-metil-1,1-dimetiletilico (0.00258 moles) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó durante 24 horas a 60°C . El solvente fue evaporado. El concentrado se lavó con H_2O y luego se lavó 2 veces con solución acuosa de Na_2CO_3 al 5%. La capa orgánica separada fue secada (MgSO_4), filtrada y el solvente fue evaporado, produciendo 0.490 g (crudo se usó como tal en el siguiente paso de reacción sin mayor purificación) del intermediario 109.

e) Preparación del intermediario 110

5



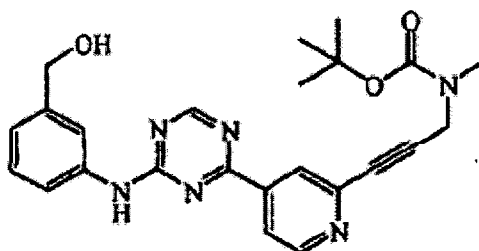
El intermediario 109 (0.00086 moles, crudo) en una solución al 50% de TFA en CH_2Cl_2 (40 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado y evaporado en forma conjunta 2 veces con CH_3CN . El residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (elución de gradiente estándar con regulador de pH NH_4HCO_3). Las fracciones de producto fueron recolectadas, el solvente fue evaporado y evaporado en forma conjunta con DMF, produciendo 0.150 g (44%) del intermediario 110.

15

EJEMPLO A31

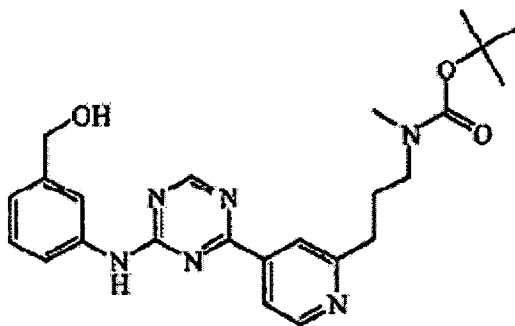
a) Preparación del intermediario 111

20



Una solución del intermediario 1 (0.0125 moles), ácido metil-2-propinil-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.01875 moles), dietilamina (0.1875 moles), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.000625 moles), yoduro de cobre (I) (0.000625 moles) y trifenilfosfina (0.0025 moles) en DMF (125 ml) fue preparada. N₂ gaseoso se hizo burbujear en la solución durante 5 minutos con agitación y luego la solución fue agitada durante toda la noche a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Luego se agregó H₂O (10 ml) y el solvente fue evaporado hasta secarse. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida (eluyente: CH₂Cl₂/EtoAc de 100/0 a 0/100). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en CH₃CN y la solución se agitó durante el fin de semana (precipitado amarillo). El precipitado fue filtrado por completo, lavado con CH₃CN y secado, produciendo 4.25 g (76 %) del intermediario 111.

15 b) Preparación del intermediario 112



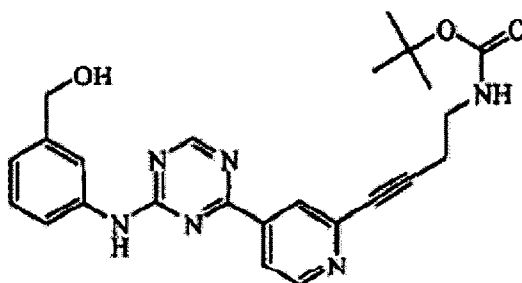
20

Una mezcla del intermediario 111 (0.00951 moles) en MeOH (250 ml) fue hidrogenada a 50°C con Pt/C 5% (0.5 g) como un catalizador. Después de 2 días (absorción de 2 equiv H₂), el catalizador fue filtrado por

completo y el material filtrado fue evaporado. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo fue lavado con hexano y secado (vacío). El residuo se disolvió en CH₃CN y la solución se enfrió durante toda la noche a 0°C. El precipitado amarillo resultante fue filtrado por completo, produciendo 3.9154 g (91%; PF: 89.3-91.7 °C) del intermediario 112.

EJEMPLO A32

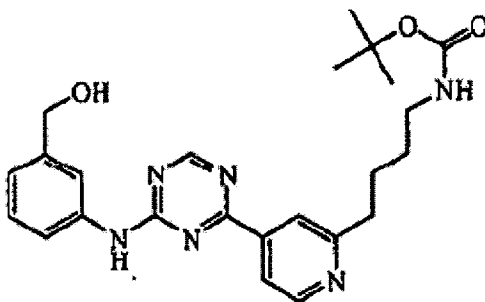
a) Preparación del intermediario 113



Una solución del intermediario 1 (0.0125 moles), ácido 3-butil-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.01875 moles), dietilamina (0.1875 moles), diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0.000625 moles), yoduro de cobre (I) (0.000625 moles) y trifenilfosfina (0.0025 moles) en DMF (125 ml) fue preparada. N₂ gaseoso se hizo burbujear en la solución durante 5 minutos con agitación y luego la solución se agitó durante toda la noche a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Luego se agregó más ácido 3-butil-1,1-dimetiletil éster carbámico (0.001875 moles) y la solución continuó en agitación a 60°C (atmósfera de nitrógeno). Luego se agregó H₂O (20 ml) y el solvente fue

evaporado hasta secarse. El residuo fue triturado durante el fin de semana con MeOH. El precipitado fue filtrado por completo (polvo amarillo), produciendo 2.19 g (LCMS: 94% P) del intermediario 113. El solvente del material filtrado fue evaporado también y el residuo fue purificado mediante cromatografía rápida (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc de 100/0 a 0/100). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. CH₃CN se agregó al residuo y la mezcla fue triturada durante toda la noche (precipitado amarillo). El precipitado fue filtrado por completo, produciendo otros 3.35 g del intermediario 113 (rendimiento total: 99 %, PF 159.4-160.3 °C).

b) Preparación del intermediario 114



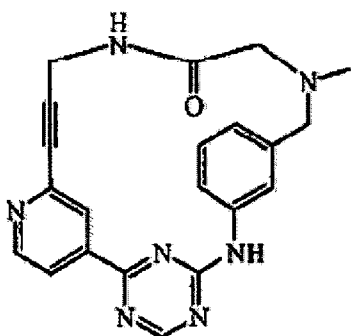
Una mezcla del intermediario 113 (0.0075 moles) en MeOH (150 ml) fue hidrogenada con Pt/C 5% (1 g) como un catalizador en presencia de H₂ (375 ml). Después de 2 días, el catalizador fue filtrado por completo y el material filtrado fue evaporado. CH₃CN se agregó y esta solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas un precipitado blanco fue filtrado por completo y secado, produciendo 2.7122 g (80%; sólido blanco; PF: 137.3-138.7 °C) del intermediario 114.

B. Preparación de los compuestosEJEMPLO B1

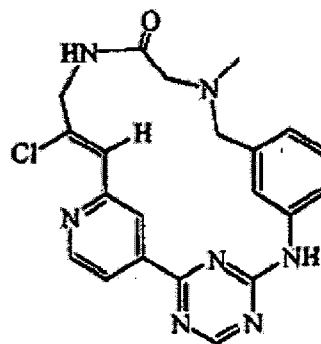
5

Preparación de los compuestos 1 y 2

10



compuesto 1

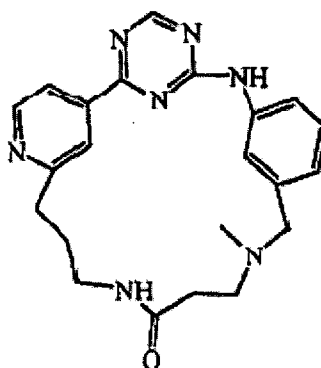


compuesto 2

A una mezcla de los intermediarios crudos 4a y 4b (relación 70:30 de acuerdo con LCMS, 0.00075 moles en total) en DMF (20 ml), se agregó DIPEA (0.018 moles). Esta solución se agregó gota a gota a una mezcla de HBTU (0.00225 moles) en DMF (10 ml). El solvente fue evaporado. Se agregó una mezcla de agua y una solución de carbonato de sodio acuosa saturada (50/50). La mezcla se extrajo con MeOH/CH₂Cl₂ (10/90). La fase orgánica fue separada, secada (carbonato de potasio anhidro), filtrada, y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetato de amonio - regulador de pH) proveyendo 0.0038 g del compuesto 1 (LCMS: 99%P; PF: 267.5-269.3°C) y 0.0031 g del compuesto 2 (LCMS: 99% P; RMN: confirmado con geometría (Z)).

EJEMPLO B2Preparación del compuesto 3

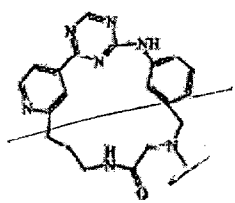
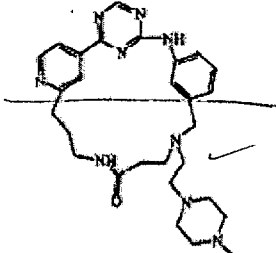
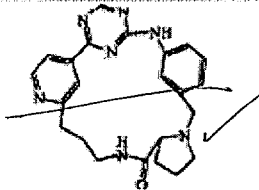
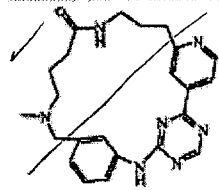
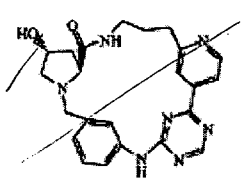
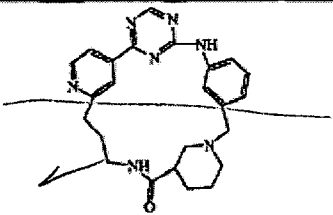
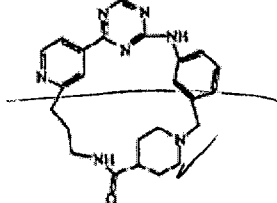
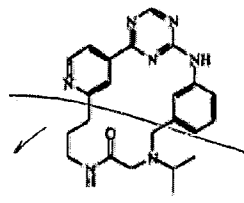
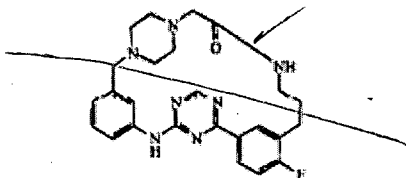
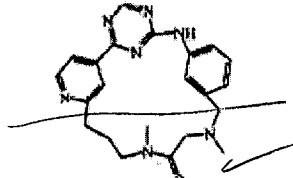
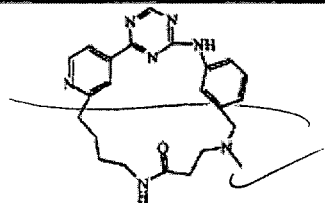
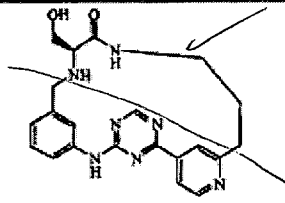
5



10 DIPEA (10-30 equiv) se agregó a una solución del intermediario
7 (0.00025 moles) en DMF (10 ml). La solución se agregó gota a gota a HBTU
(3 equiv) en DMF (10 ml). A continuación, el solvente fue evaporado y el
residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento
de fase inversa (acetato de amonio - regulador de pH) y desalado con
15 regulador de pH de TFA, produciendo 0.011 g del compuesto 3 como una sal
de TFA ($.C_2HF_3O_2$).

El cuadro F-2 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo
con el ejemplo anterior. Las siguientes abreviaciones se usaron en los
cuadros: $.C_2HF_3O_2$ significa la sal de trifluoroacetato, $.HCl$ significa sal de
20 ácido clorhídrico.

CUADRO F-2

5		
	Co. No. 10; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; M.P.: 257.3-258.9°C	Co. No. 11; .C ₂ HF ₃ O ₂
10		
	Co. No. 12; .C ₂ HF ₃ O ₂	Co. No. 13; .C ₂ HF ₃ O ₂
15		
	Co. No. 14; .C ₂ HF ₃ O ₂	Co. No. 15; .C ₂ HF ₃ O ₂
20		
	Co. No. 16; .C ₂ HF ₃ O ₂	Co. No. 65
		
	Co. No. 66 (de Int. 7a)	Co. No. 67 (de Int. 7b)
		
	Co. No. 68 (de Int. 7c); .HCl	Co. No. 69

EJEMPLO B3

Preparación del compuesto 4

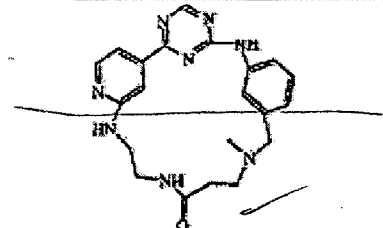
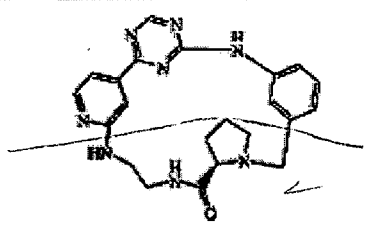
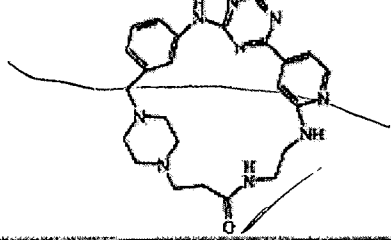


10

15

20

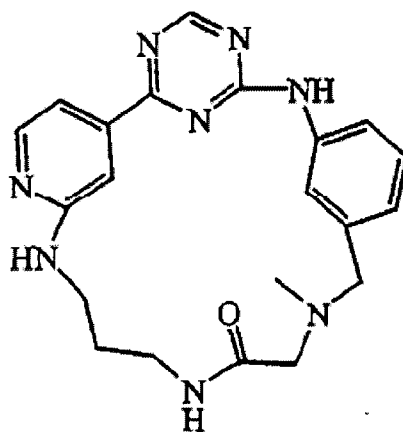
CUADRO F-3

5		
	Co. No. 17; $\cdot C_2HF_3O_2$	Co. No. 18; $\cdot C_2HF_3O_2$
10		
	Co. No. 19; $\cdot C_2HF_3O_2$	

EJEMPLO B4Preparación del compuesto 5

15

20



Una solución del intermediario 16 (0.000125 moles) en DMF (10 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (3 equiv) y DIPEA (30 equiv) en DMF (10 ml). A continuación, el solvente fue evaporado y el residuo

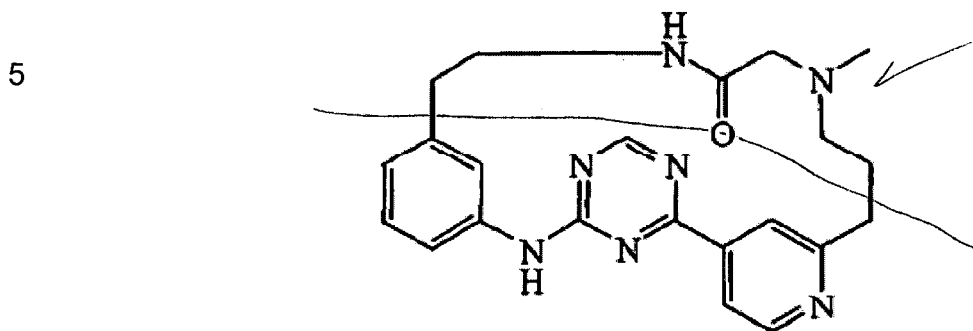
fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetato de amonio- regulador de pH) y desalado con regulador de pH de TFA, produciendo 0.0004 g del macrociclo (compuesto 5) como una sal de TFA ($.C_2HF_3O_2$).

5 El cuadro F-4 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con el ejemplo anterior. Las siguientes abreviaciones se usaron en los cuadros: $.C_2HF_3O_2$ significa la sal de trifluoroacetato.

CUADRO F-4

10		
	Co. No. 20; $.C_2HF_3O_2$	Co. No. 21; $.C_2HF_3O_2$
15		
	Co. No. 22; $.C_2HF_3O_2$	Co. No. 23

20

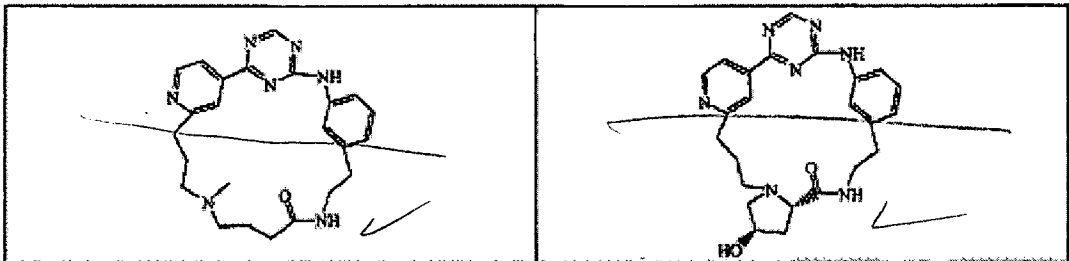
EJEMPLO B5Preparación del compuesto 6

10 La solución cruda del intermediario 21 (0.00025 moles) en DMF (10 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.00075 moles) y DIPEA (0.0100 moles) en DMF (10 ml). El solvente fue evaporado, luego esta fracción fue purificada mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetato de amonio- regulador de pH) y desalada con
15 regulador de pH de TFA. Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 0.0149 g del compuesto 6 (15%; PF: 263.1-264.3°C).

El cuadro F-5 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con el ejemplo anterior. Las siguientes abreviaciones se usaron en los
20 cuadros: .C₂HF₃O₂ significa la sal de trifluoroacetato.

CUADRO F-5

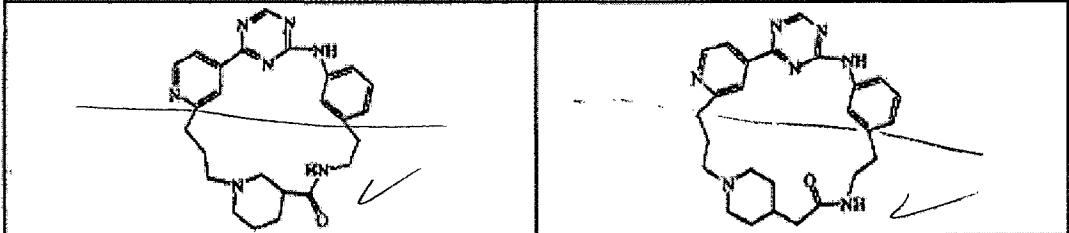
5



Co. No. 24

Co. No. 25; .C₂HF₃O₂

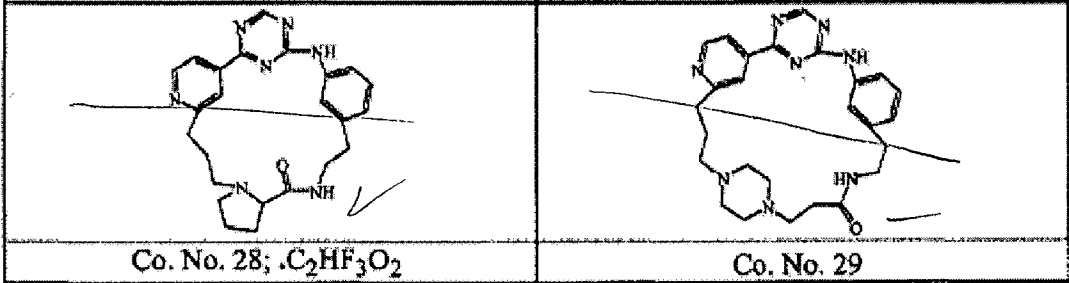
10



Co. No. 26; .C₂HF₃O₂

Co. No. 27

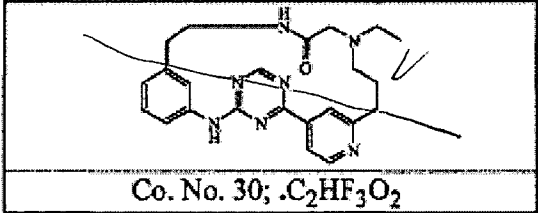
15



Co. No. 28; .C₂HF₃O₂

Co. No. 29

20



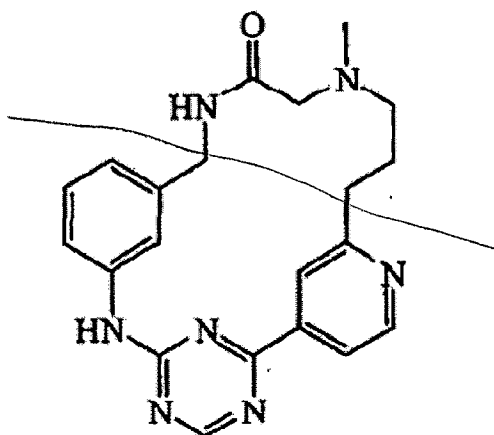
Co. No. 30; .C₂HF₃O₂

774

EJEMPLO B6**Preparación del compuesto 7**

5

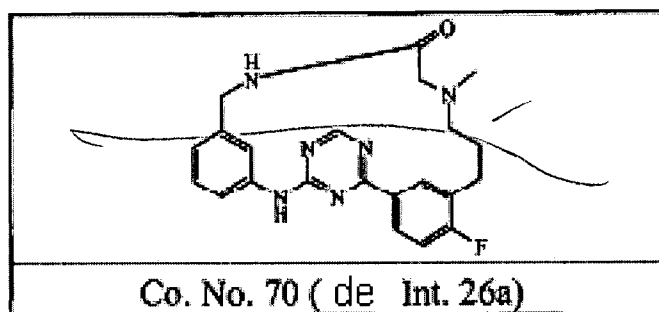
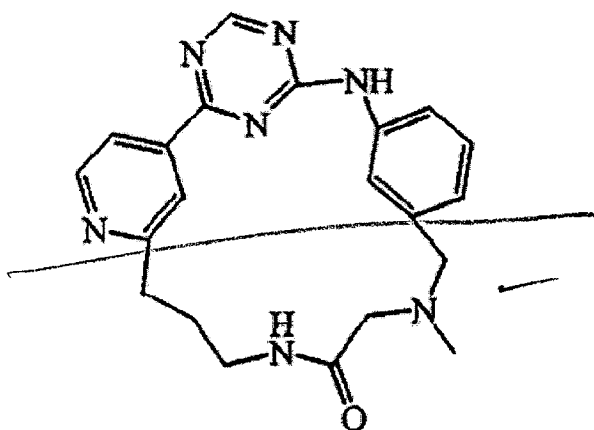
10



15

Una solución del intermediario 26 (0.00025 moles) en DMF (10 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.00075 moles) y DIPEA (0.0025 moles) en DMF (10 ml). El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetato de amonio- regulador de pH). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el compuesto fue extraído como una base libre, produciendo 0.0276 g del compuesto 7 (28%; PF: 201.9-203.3°C).

20

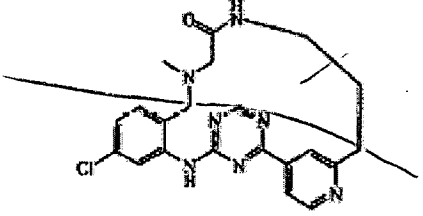
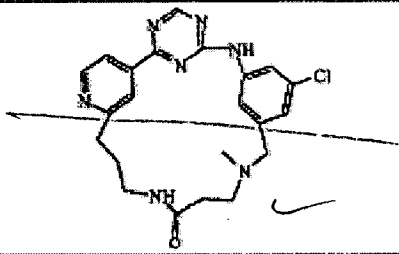
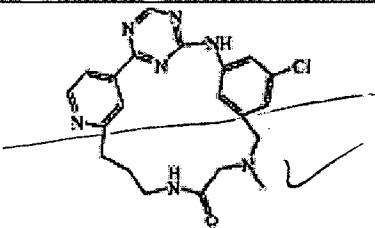
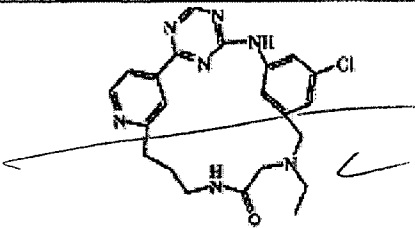
CUADRO F-5**EJEMPLO B7**Preparación del compuesto 8

Una solución del intermediario 28 (0.00229 moles) en DMF (100 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.00458 moles) y DIPEA (0.069 moles) en DMF (200 ml), con agitación vigorosa. La reacción se extinguió con 7N NH_3/MeOH (50 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase

inversa (acetato de amonio- regulador de pH) y posteriormente cristalizado a partir de CH₃CN, produciendo 0.328 g (37%; LCMS: 99% P; PF: 257.3-258.9°C) del compuesto 8.

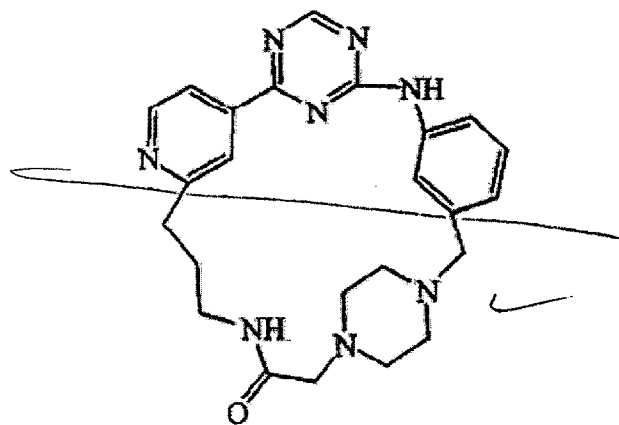
El cuadro F-6 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con el ejemplo anterior.

CUADRO F-6

10		
	Co. No. 31; NMR: OK; CHN: OK; M.P.: 243.8-245.6°C	Co. No. 32; M.P.: 258.6-259.7°C
15		
	Co. No. 33; NMR: OK; CHN: OK; M.P.: 283.9-285.6°C	Co. No. 34; M.P.: 239.4-240.9°C

EJEMPLO B8Preparación del compuesto 9

5



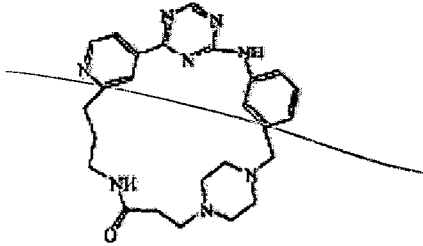
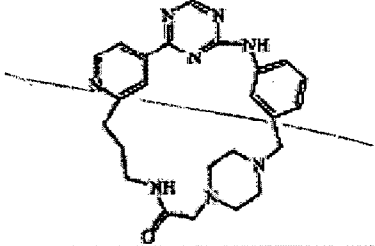
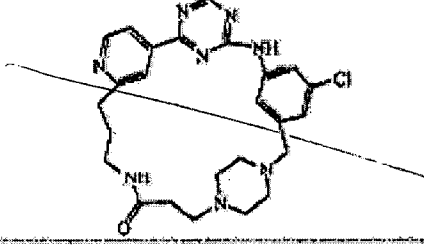
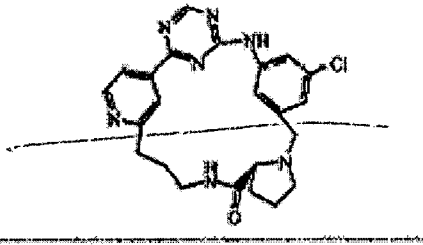
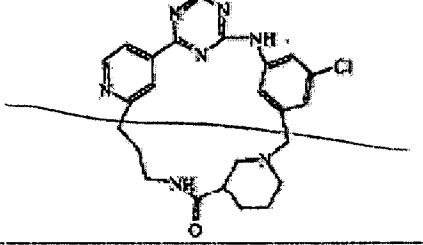
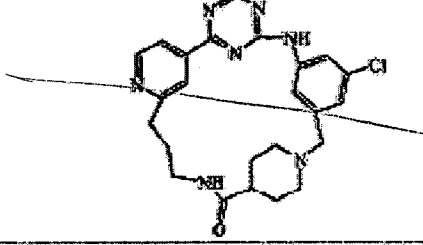
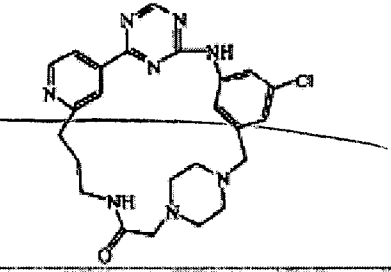
10

Una solución del intermediario 30 (0.00229 moles) en DMF (100 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.00458 moles) y DIPEA (0.069 moles) en DMF (200 ml), con agitación vigorosa. La reacción se extinguió con 7N NH_3/MeOH (50 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetato de amonio- regulador de pH). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El concentrado acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 . El solvente del extracto fue evaporado, produciendo 0.296 g (29%; cristales amarillos; LCMS: 98% P; PF: 250.4-252.1°C) del compuesto 9.

El cuadro F-7 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con el ejemplo anterior. Las siguientes abreviaciones se usaron en los cuadros: $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ significa la sal de trifluoroacetato.

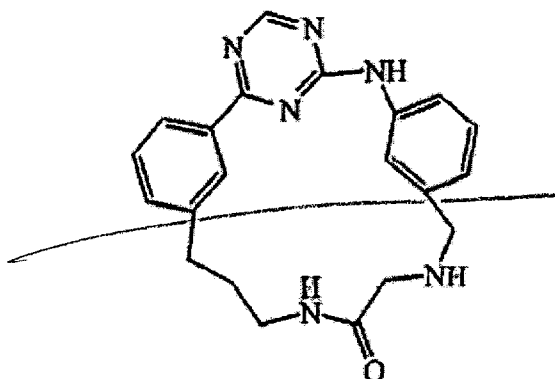
5

CUADRO F-7

10	 Co. No. 35; $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	 Co. No. 36; $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$
	 Co. No. 37; M.P.: 295.8-296.7°C	 Co. No. 38; M.P.: 287.6-288.7°C
	 Co. No. 39; M.P.: 288.7-290.1°C	 Co. No. 40; M.P.: 298.4-300.0°C
20	 Co. No. 41; M.P.: 313.1-314.8°C	

EJEMPLO B9Síntesis del compuesto 42

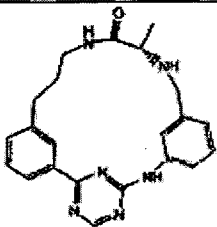
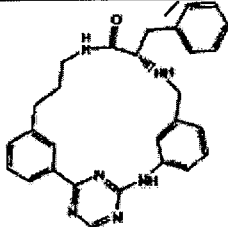
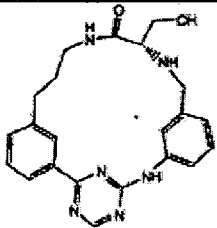
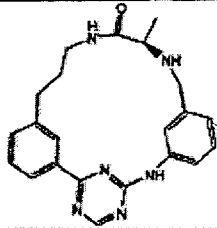
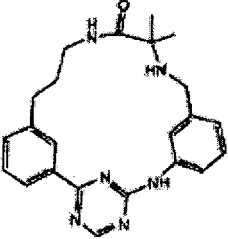
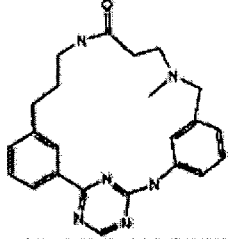
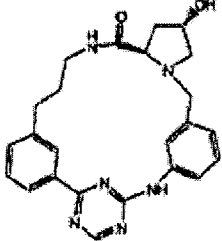
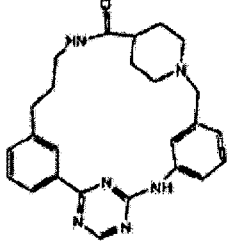
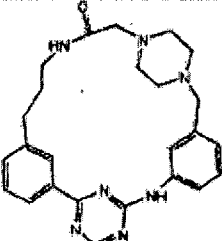
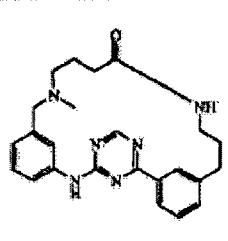
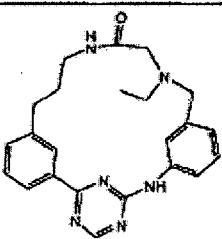
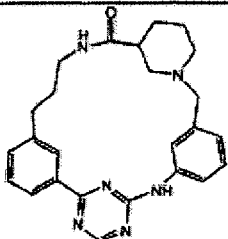
5

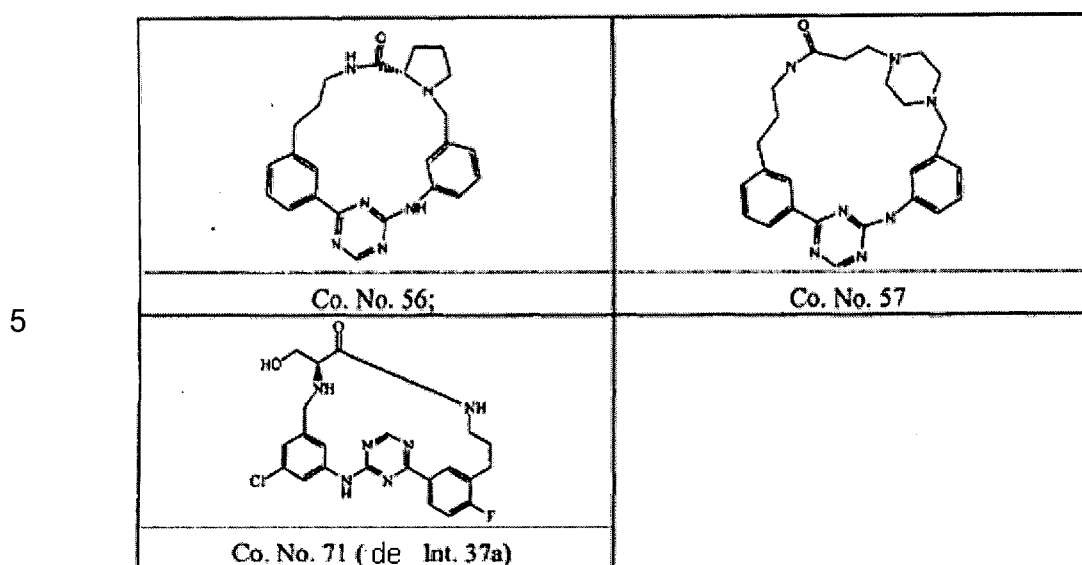


10 Una mezcla del intermediario 37 (compuesto crudo) y DIPEA
(2.00 mL, 0.012 moles) en 10 mL de DMF se agregó gota a gota a HBTU
(0.284 g, 0.00075 moles) en 10 mL DMF. Después de la adición, el solvente
fue evaporado y los residuos fueron residueltos en 10 mL CH₂Cl₂/MeOH (9:1).
Resina Amberlyst A-26 (5.5 g) se agregó a componentes ácidos de
15 depuración y la mezcla se agitó durante 24 horas. La filtración dio el producto
crudo, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice,
eluyente CH₂Cl₂/MeOH, 15:1 a 50:1), proveyendo 0.018 g del compuesto 42
(19% del intermediario 35, LCMS: 91% P).

 El cuadro F-8 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo
20 con el ejemplo anterior.

CUADRO F-8

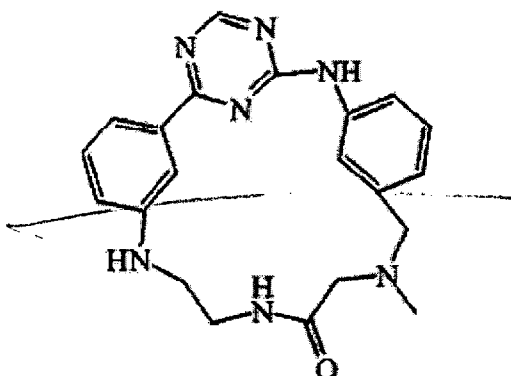
5		
	Co. No. 44	Co. No. 45
10		
	Co. No. 46	Co. No. 47
15		
	Co. No. 48	Co. No. 49
20		
	Co. No. 50	Co. No. 51
		
	Co. No. 52	Co. No. 53
		
	Co. No. 54	Co. No. 55



10

EJEMPLO B10Preparación del compuesto 43

15

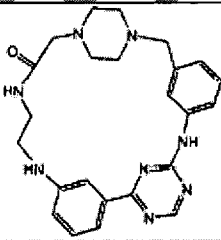
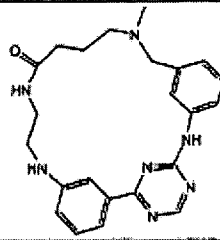
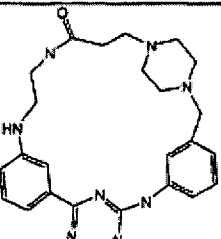
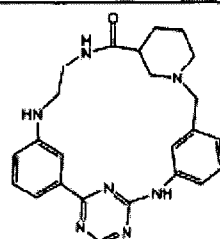
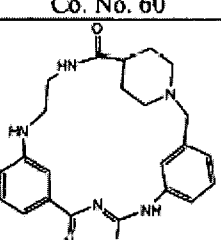
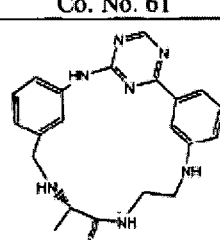
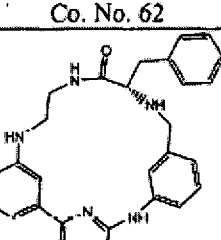
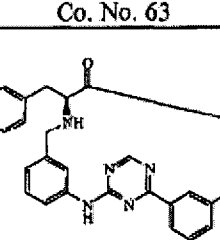


Una mezcla del intermediario 44 (compuesto crudo) y DIPEA
 20 (1.27 mL, 0.0075 moles) en 10 mL de DMF se agregó gota a gota a HBTU
 (0.284 g, 0.00075 moles) en 20 mL DMF. Después de la adición, el solvente
 fue evaporado y los residuos fueron residueltos en 10 mL CH_2Cl_2 . Resina
 Amberlyst A-26 (5.5 g) se agregó a componentes ácidos de depuración y la

mezcla se agitó durante el fin de semana. La filtración dio el producto crudo, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 15:1 a 20:1), proveyendo 0.021 g del compuesto 43 (21% del intermediario 42, LCMS: 90% P).

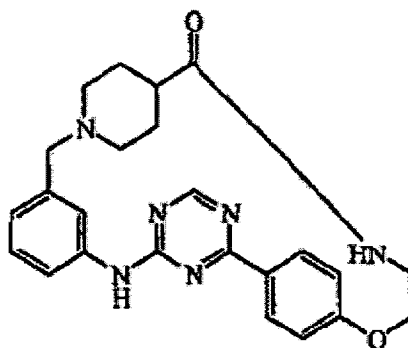
5 El cuadro F-9 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con el ejemplo anterior.

CUADRO F-9

10		
	Co. No. 58	Co. No. 59
15		
	Co. No. 60	Co. No. 61
20		
	Co. No. 62	Co. No. 63
		
	Co. No. 64	Co. No. 72 (de Int. 44a)

EJEMPLO B11Preparación del compuesto 73

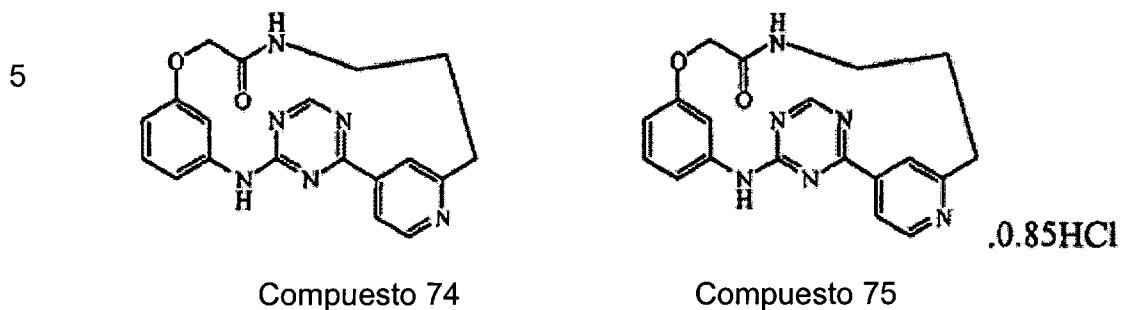
5



10 Una mezcla del intermediario (max. 0.00025 moles) en DMF (10 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.000750 moles) y DIPEA (0.0075 moles) en DMF (10 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Na₂CO₃ se agregó y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se filtró. El solvente del

15 material filtrado fue evaporado. El residuo fue absorbido en THF (10 ml). AmberiystTM A26 OH (7 g) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La resina fue filtrada por completo, lavada con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 10/1, y el solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna

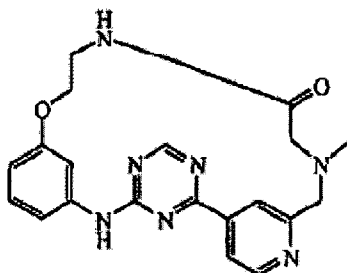
20 rápida sobre gel de sílice (elyuente: mezcla de CH₂Cl₂/MeOH). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado, produciendo 0.0077 g (99% por LCMS) del compuesto 73.

EJEMPLO B12Preparación de los compuestos 74 y 75

El intermediario (0.002 moles) disuelto en DMF (50 ml) se agregó
 10 gota a gota a una mezcla de HBTU (0.004 moles) y DIPEA (0.040 moles) en
 DMF (200 ml). El solvente y DIPEA fueron evaporados. El residuo fue triturado
 bajo MeOH (50 ml). El precipitado fue filtrado por completo y lavado con
 MeOH, H₂O y luego MeOH de nuevo. Este residuo del filtro fue triturado bajo
 solución acuosa de NaHCO₃ al 10% durante toda la noche. El precipitado fue
 15 filtrado por completo y lavado con MeOH, H₂O y luego MeOH otra vez. Este
 residuo fue secado (vacuo, 65 °C), produciendo 0.7343 g (100%; LCMS: 96%;
 PF >350 °C) del compuesto 74. Una parte del compuesto (0.050 g) se disolvió
 en 6N HCl en 2-propanol (15 ml). La mezcla fue sonicada durante 1 hora y
 luego almacenada durante toda la noche en el refrigerador. El precipitado fue
 20 filtrado por completo y secado (vacuo, 65 °C), produciendo 0.0518 g (85%,
 LCMS: 95%) LCMS del compuesto 75 como una sal de ácido clorhídrico
 (.0.85HCl).

EJEMPLO B13Preparación del compuesto 76

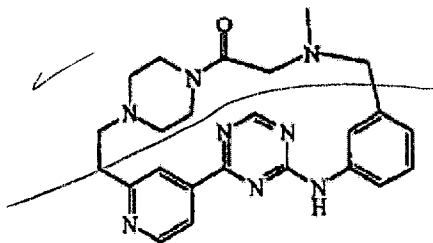
5



Una solución del intermediario (max. 0.00025 moles) en DMF (10
10 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.000750 moles) y DIPEA
(0.01176 moles) en DMF (10 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se
agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Na_2CO_3 (2g) se agregó y la
mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se filtró. El
solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue absorbido en
15 THF/MeOH 10/1. Resina AmberlystTM A26 OH se agregó y la mezcla se agitó
a temperatura ambiente durante 24 horas. La resina fue filtrada por completo,
y el solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue purificado
mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa. Las
fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado,
20 produciendo 0.031 g del compuesto 76.

EJEMPLO B14**Preparación del compuesto 77**

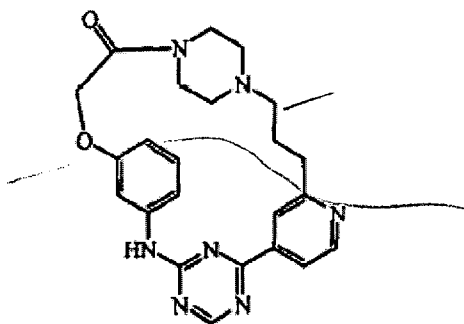
5



Una mezcla del intermediario (max. 0.00102 moles) en DMF (50 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.00306 moles) y DIPEA (0.0306 moles) en DMF (300 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue dividido entre CH₂Cl₂/ solución de Na₂CO₃ (2x). La capa orgánica separada fue secada (MgSO₄), filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (regulador de pH NH₄HCO₃), produciendo 0.060 g (13%; PF: 246-249 °C; LCMS: 99 %) del compuesto 77.

EJEMPLO B15

20

Preparación del compuesto 78

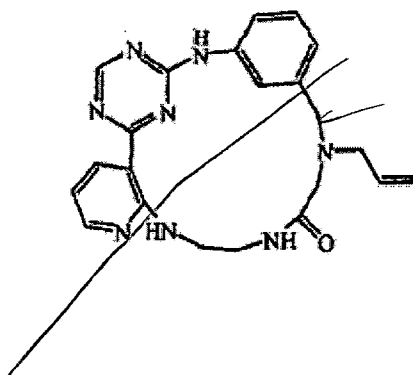
El intermediario crudo (0.00053 moles) disuelto en DMF (50 ml) se agregó a gota a gota a una mezcla de HBTU (0.00106 moles) y DIPEA (0.0053 moles) en DMF (100 ml). 7N NH₃ en MeOH (20 ml) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. El solvente fue evaporado.

- 5 El residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Solución acuosa saturada de NaHCO₃ se agregó y luego se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La capa orgánica fue separada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: de 100% CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH/7N NH₃ en MeOH 95/2.5/2.5). Las
- 10 fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue cristalizado a partir de CH₃CN, produciendo 0.1513 g (66%; LCMS: 100%; PF: 266.9°C a 268.1°C; estructura confirmada con RMN) del compuesto 78.

15

EJEMPLO B16Preparación del compuesto 79

20



El intermediario 75 crudo (0.00057 moles) disuelto en DMF (10 ml) se agregó a gota a gota a una mezcla de HBTU (0.000170 moles) y DIPEA (2 ml) en DMF (20 ml). Cuando todo el intermediario se consumió, la mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de NH_3/MeOH (5 ml).

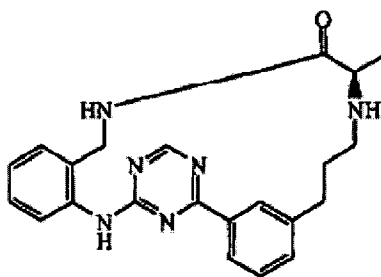
- 5 El solvente fue evaporado (vacuo). El residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa, produciendo 0.030 g (estructura confirmada con RMN) del compuesto 79.

EJEMPLO B17

10

Preparación del compuesto 80

15



- Una solución de intermediario (max. 0.00025 moles) en DMF (10 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.000750 moles) y DIPEA (0.01176 moles) en DMF (10 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Na_2CO_3 (2g) se agregó y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se filtró. El solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue absorbido en THF/MeOH 9/1 (10-15 ml). AmberiystTM A26 OH (6-7 g) se agregó y la mezcla
- 20

5

EJEMPLO B18

Preparación de los compuestos 81 y 82



Compuesto 81

Compuesto 82

15

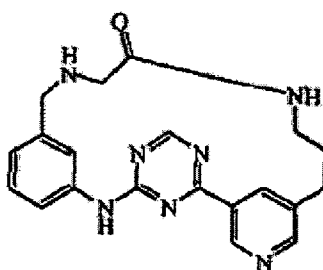
purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa quiral. Las 2 fracciones de producto fueron recolectadas y los solventes fueron evaporados, produciendo 0.560 g del compuesto 81 (configuración S-) y 0.250 g del compuesto 82 (configuración R-).

5

EJEMPLO B19

Preparación del compuesto 83

10



El intermediario (0.0006 moles) se agregó disuelto en CH_2Cl_2 extra seco (20 ml) y se degasificó con N_2 durante 5 minutos. 1,3-dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (0.0018 moles) y luego $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.035 g) se agregaron a la mezcla de reacción y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Solución acuosa de Na_2CO_3 10% y $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla bifásica resultante se filtró y se guardó el precipitado. La capa orgánica del material filtrado bifásico fue separada y la capa acuosa se extrajo con 3 x 50 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10). El solvente fue evaporado y el residuo fue triturado con CH_3CN a 80°C durante 2 horas. El precipitado fue filtrado por completo, combinado con el precipitado

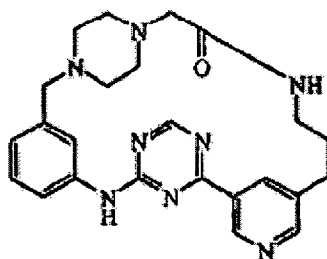
obtenido anteriormente y secado, produciendo 0.1593 g (70%; LCMS: 96%; PF: 306.1°C a 307.7°C; estructura confirmada con RMN) del compuesto 83.

EJEMPLO B20

5

Preparación del compuesto 84

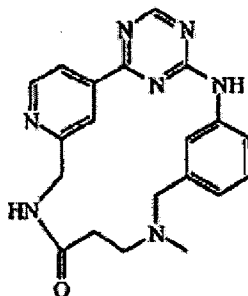
10



Una solución del intermediario (max. 0.00025 moles) en DMF (10 ml) se agitó. Se agregó DIPEA (0.011 moles). La solución resultante se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.000750 moles) y DIPEA (0.01176 moles) en DMF (10 ml). Después de una hora, el solvente fue evaporado. El residuo fue absorbido en CH₂Cl₂/MeOH 9/1. Amberlyst™ A26 OH (6-7 g) se agregó y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La resina fue filtrada por completo y el solvente del material filtrado fue evaporado. El residuo fue purificado mediante CLAR de fase inversa, produciendo 0.030 g (27% en todos los pasos) del compuesto 84.

EJEMPLO B21**Preparación del compuesto 85**

5



El intermediario (0.00038 moles) en DMF (80 ml) se agregó gota a gota a una solución de HBTU (0.00114 moles) y DIPEA (0.0019 moles) en
 10 DMF (80 ml). 7N NH₃ en MeOH (50 ml) se agregó a la mezcla de reacción. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (elución de gradiente estándar con regulador de pH de NH₄OAc). Las fracciones de producto fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo fue dividido entre CH₂Cl₂
 15 y solución acuosa de Na₂CO₃ 10%. La capa orgánica separada fue secada (MgSO₄), filtrada, el solvente fue evaporado y evaporado en forma conjunta con CH₃CN. El residuo fue secado, produciendo 0.033 g (23%; LCMS : 99%; PF 240°C a 241°C; estructura confirmada con RMN) del compuesto 85.

20

Identificación de compuestos**Métodos LCMS**

El gradiente CLAR fue suministrado por un sistema Waters Alliance HT 2790 con una bomba cuaternaria con degasificador, un

automuestreador, calentador de columna ajustado a 40°C y detector DAD. El flujo de la columna fue dividido a un detector de ordenación de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masa Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización de electroaspersión operada en modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masa fueron adquiridos explorando de 100 a 1000 en 1 segundo usando un periodo de permanencia de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

Se llevó a cabo CLAR de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% 25mM acetato de amonio + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para correr una condición de gradiente de 100 % A a 50% B y 50% C en 6.5 minutos, a 100 % B en 1 minuto, 100% B durante 1 minuto y reequilibrar con 100% A durante 1.5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 uL.

Método 2

Se llevó a cabo CLAR de fase inversa en un Chromolith (4.6 x 25 mm) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles

(fase móvil A: 95 % 25 mM acetato de amonio + 5 % acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para correr una condición de gradiente de 96 % A, 2 % B y 2 % C, a 49 % B y 49 % C en 0.9 minutos, a 100 % B en 0.3 minutos y esperar durante 0.2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μ l. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

Método 3

Se llevó a cabo CLAR de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A metanol/H₂O; fase móvil B 0.1 % ácido fórmico) para correr una condición de gradiente de 100 % B a 5 % B 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μ L.

Método 4

Se llevó a cabo CLAR de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4.6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2.6 ml/min. Se usó una corrida de gradiente de 95% agua y 5% acetonitrilo a 95% acetonitrilo en 6.80 minutos.

Método 5

Se llevó a cabo CLAR de fase inversa en una columna SB-C18 Crt (2.1 x 30 mm, 1.8 μ m) con una velocidad de flujo de 5 ml/min. Se usó una

corrida de gradiente de 95% agua y 5% acetonitrilo a 95 % acetonitrilo en 2 minutos.

CUADRO

5 **Tiempo de retención (RT en minutos) y peso molecular como el MH⁺**

10

15

20

Comp. No.	Método LCMS	Rt	MH ⁺
Int. 2	3	11.04	433
Int. 23	1	5.38	433
1	1	4.02	386
2	1	4.32	422
8	1	4.73	390
11	3	5.47	516
13	3	3.7	418
14	3	4.32	432
15	3	3.58	430
16	3	3.78	430
9	1	4.63	445
36	3	3.83	445
7	1	4.66	390
6	1	4.86	404
4	3	4.21	391
17	3	4.31	405
23	1	4.09	502
24	3	8.28	432
25	3	7.45	446
26	3	7.63	444
28	3	7.63	430
30	3	7.63	418
31	3	2.07	423
32	1	4.99	438
37	1	5.52	493
38	1	5.79	450
39	1	5.45	464
40	1	4.95	464
41	1	5.32	479
33	1	5.46	424
34	1	5.76	438
42	4	1.976	375

5

10

15

20

Comp. No.	Método LCMS	Rt	MH+
43	4	1.618	390
44	4	2.018	389
45	4	2.346	465
46	4	1.969	405
47	4	2.01	389
48	4	2.091	403
49	4	1.957	403
50	4	2.008	431
51	4	1.932	429
52	4	1.881	444
53	4	1.898	417
54	4	2.007	403
55	4	1.922	429
56	4	2.005	415
57	4	1.895	458
58	4	1.665	445
59	4	1.739	418
60	4	1.717	459
61	4	1.618	430
62	4	1.656	430
63	4	1.663	390
64	4	2.055	466
73	4	1.52	431
74	3	6.42	363
75	3	6.42	363
76	4	1.79	392
77	1	4.32	445
78	3	4.58	432
79	2	0.95	417
66	5	0.571	462
65	1	5.48	418
70	4	1.98	407
71	3	7.64	457
72	4	2.028	481
80	4	1.893	389
83	1	4.08	376
84	1	4.37	445
81	4	1.338	406
85	1	3.86	376
67	3	4.53	404
68	3	4.50	418
69	1	5.20	459

CUADRO

Tiempo de retención (RT en minutos) y peso molecular como el MH⁺

5

Comp. No.	Método LCMS	Rt	MH-
10	3	6.63	388
3	3	6.22	402
35	3	6.19	457
12	3	6.78	414
18	3	4.24	415
19	3	4.5	458
5	3	4.95	403
20	3	5	417
21	3	5.02	429
22	3	4.54	472
27	3	7.23	456
29	3	7.1	471

10

Rotación óptica

15

La rotación óptica se midió usando un polarímetro. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D (589 nm) de sodio a una temperatura de 20°C. Detrás del valor real la concentración y solvente de la solución que se usó para medir la rotación óptica son mencionados.

20

Comp. No.	$[\alpha]_D^{20}$	concentración	solvente
72	-12.08°	C = 7.45 mg/5 ml	DMSO
71	-3.89°	C = 7.71 mg/5 ml	DMF
69	-17.39°	C = 10.35 mg/5 ml	DMF

Métodos SFC-MS

El sistema SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, USA) consiste de un módulo de control de bomba doble (FCM-1200) para entrega de dióxido de carbono (CO₂) y modificador, un módulo de control 5 térmico para calentamiento de columna (TCM2100) con control de temperatura en el rango 1-150°C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, USA) para seis diferentes columnas. El detector de ordenación de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bar) y configurado con un 10 automuestreador CTC Ld Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, USA). Un espectrómetro de masa ZQ (Waters, Milford, MA, USA) con una interfase de Z-electroaspersión ortogonal está acoplado con el sistema SFC. El control de instrumentos, recolección de datos y procesamiento se llevaron a cabo con una plataforma integrada que consiste del software SFC ProNTTo y el software 15 Masslynx.

Método 1

SFC-MS se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ-H (500 x 4.6 mm) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases 20 móviles (fase móvil A: CO₂ fase móvil B: 2-propanol que contiene 0.2% 2-propilamina) para correr una condición de gradiente de 10% B a 40 % B en 18 minutos a 50% B en 2 minutos y mantener B durante 2 minutos. La

temperatura de columna se ajustó a 50 °C. La contrapresión se mantuvo a 110 bar.

Método 2

5 SFC-MS se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ-H (500 x 4.6 mm) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂ fase móvil B: metanol que contiene 0.2% 2-propilamina) para correr una condición de gradiente de 10% B a 40 % B en 18 minutos a 50% B en 2 minutos y mantener B durante 2 minutos. La
10 temperatura de columna se ajustó a 50 °C. La contrapresión se mantuvo a 110 bar.

Comp. No.	Método SFC-MS	Rt	Exceso enantiomérico	MH+
71	2	13.12	98.45	457
80	1	9.79	94.75	389

15

C. Ejemplos farmacológicos

C1. Ensayo de GSK-3 cinasa

Se realizaron ensayos de GSK-3 *in vitro* a temperatura ambiente en un volumen de reacción de 100 µl de 25 mM Tris (pH 7.4) que contiene 10
20 mM MgCl₂.6H₂O, 1 mM DTT, 0.1 mg/ml BSA, 5% glicerol, 5.7 ng/µl GSK-3β o 0.25 ng/µl GSK-3α, 5 µM péptido CREB biotinilado, 1 µM ATP, 0.85 µCi/ml ³³P-ATP y una cantidad adecuada de un compuesto de prueba. Después de una hora, la reacción fue terminada agregando 70 µl de mezcla de paro (0.1 mM

ATP, 5 mg/ml perlas de PVT SPA revestidas con estreptavidina pH 11.0). Se dejó que las perlas reposaran toda la noche y la radioactividad unida a las perlas fue contada en un contador de centelleo de placa de microtítulo y comparada con los resultados obtenidos en un experimento de control (sin presencia de un compuesto de prueba) a fin de determinar el porcentaje de inhibición de GSK-3. El valor IC_{50} , es decir, la concentración (M) del compuesto de prueba a la cual 50% de GSK-3 es inhibido, se calculó a partir de la curva de respuesta a dosis obtenida realizando el ensayo de GSK-3 antes descrito en presencia de diferentes cantidades del compuesto de prueba. Puntuación 1 = valor pIC_{50} <6, puntuación 2 = valor pIC_{50} de 6-7, puntuación 3 = valor pIC_{50} de 7-8, puntuación 4 = valor pIC_{50} >8.

C2. El ensayo celular de GSK-3

Compuestos de prueba fueron sometidos a prueba para su capacidad de incrementar la incorporación de ^{14}C -D-glucosa en glucógeno en células vivas. Para hacer esto, células Chang (360,000 células/cavidad) fueron cultivadas en 0.5 ml de medio MEM Rega 3 suplementado con 10% suero de ternera fetal, 1% L-glutamina y 2% carbonato de sodio. Después de 3 días, las células fueron lavadas con 0.5 ml de solución salina de pH regulado con fosfato y cubiertas con 1 ml de medio DMEM libre de suero y libre de glucosa. Luego, 2 μ l de compuesto en DMSO y 50 μ l de sustrato (3 mM glucosa y 0.5 μ Ci ^{14}C -D-glucosa se agregaron y los cultivos fueron incubados durante 90 minutos. Luego, las células fueron extraídas con 0.5 ml

de 20% KOH durante 60 min a 37°C y los lisados de células fueron transferidos a tubos de 10 ml que contenían 300 µl de 1 mg/ml glucógeno como proteína portadora. Después de la adición de 2 ml de etanol, el glucógeno total fue precipitado durante toda la noche a —20°C y los precipitados fueron recuperados por medio de centrifugación. Los precipitados fueron luego resuspendidos en 1 ml de agua y transferidos a viales de contador de centelleo, y la cantidad de incorporación de ¹⁴C-D-glucosa en glucógeno fue medida mediante conteo de centelleo. Las puntuaciones para los compuestos de acuerdo con la invención se obtuvieron como una concentración de prueba de 10⁻⁶ M. Puntuación 1 = incremento de 10-30%, puntuación 2 = incremento de 30-60%, puntuación 3 = incremento de 60-80% y puntuación 4 = incremento de > 80% en incorporación de D-glucosa.

El siguiente cuadro proporciona las puntuaciones para los compuestos de acuerdo con la invención obtenidas en los ensayos de GSK-3 antes mencionados.

20

Compuesto No.	C1		C2
	Puntuac.	Puntuac.	Puntuac.
	α	β	
1	4	4	3
2	4	4	4
10	4	4	4
8	4	4	4
3	2	3	
35	3	3	4
11	2	2	
12	2	2	
13	2	3	
14	3	3	
15	3	3	
16	3	3	
36	4	4	4
9	4	4	4
7	4	4	3
6	4	4	4

Compuesto No.	C1		C2
	Puntuac.	Puntuac.	Puntuac.
	α	β	
4	3	3	4
17	3	3	
18	2	2	
19	2	3	
5	3	3	4
20	2	3	
21	2	2	
22	2	2	
23	2	2	
24	2	3	
25	3	3	
26	3	3	
27	2	2	
28	2	3	
29	3	3	
30	4	4	4

5

10

Compuesto No.	C1		C2
	Pinbac. α	Pinbac. β	Pinbac. γ
31	1	1	
32	3	3	
37	3	3	
38	2	2	
39	2	3	
40	4	3	4
41	4	4	4
33	4	4	4
34	4	4	4
42	2		
43	2	3	
44	2		
45	3		
46	4		4
47	3		
48	2		
49	3		
50	3		
51	3		
52	4		4
53	3		
54	4		4
55	3		
56	2		
57	2		
58	3		
59	2		

Compuesto No.	C1		C2
	Pinbac. α	Pinbac. β	Pinbac. γ
60	2		
61	2		
62	2		
63	2		
64	2		
73	2		
74	3		
75	3		
76	4		
77	2		
78	3		
79	2		
66	4		4
65	4		3
70	4		4
71	4		4
72	3		
80	2		
83	3		4
84	4		3
81	4		4
85	2		
67	4		4
68	2		
69	3		2

C3. Perfiles de cinasa

15 La inhibición *in vitro* de un panel de cinasas fue evaluada usando
ya sea tecnología de filtro de fibra de vidrio como describe Davies, S.P. et al.,
Biochem J. (2000), 351; p.95-105. En la tecnología de filtro de fibra de vidrio la
actividad de la cinasa de interés es medida usando un sustrato apropiado que
es incubado con la proteína cinasa antes mencionada en presencia de ATP
20 radiomarcado (³³P). La fosforilación (³³P) del sustrato es posteriormente
medida como radioactividad unida en un filtro de fibra de vidrio.

Descripción detallada

Todas las cinasas son diluidas previamente a una concentración de trabajo 10x antes de la adición al ensayo. La composición del regulador de pH de dilución para cada cinasa se detalla a continuación.

5	Composición del regulador de pH	Cinasa(s)
	20 mM MQPS pH 7.0, 1 mM EDTA, 0.1% β -mercaptoetanol, 0.01% Brij-35, 5% glicerol, 1 mg/ml BSA	Aurora-A, CDK1/ciclinaB, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CDK3/ciclinaE, CDK5/p35, CDK6/ciclinaD3, CDK7/ciclinaH/Mat1, cSRC, Yes

10

Todos los sustratos se disolvieron y diluyeron a reservas de trabajo en agua desionizada, separados de histona H1 que se almacena en reserva de trabajo 10x en 20 mM MOPS pH 7,4.

15

C3.1 Aurora-A humano

En un volumen de reacción final de 25 μ l, Aurora-A (h) (5-10 mU) es incubada con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 200 μ M LRRASLG (Kemptide), 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada por medio de la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida por medio de la adición de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego, 10 μ l de la reacción son colocados en una estera de filtro P30 y son lavados tres veces

durante 5 minutos en 50 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y conteo de centelleo.

C3.2 CDK1/ciclinaB humano

5 En un volumen de reacción final de 25 µl, CDK1/ciclinaB (h) (5-
10 mU) es incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml
histona H1, 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox.
500 cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada por
medio de la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40
10 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida por medio de la
adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 µl de la
reacción son colocados en una estera de filtro P30 y lavados tres veces
durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del
secado y conteo de centelleo.

15

C3.3 CDK2/ciclinaA humano

 En un volumen de reacción final de 25 µl, CDK2/ciclinaA (h) (5-
10 mU) es incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml
histona H1, 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox.
20 500 cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada
mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40
minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida mediante la adición
de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 µl de la reacción

son colocados en una estera de filtro P30 y lavados tres veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y conteo de centelleo.

5 C3.4 CDK2/ciclinaE humano

En un volumen de reacción final de 25 μ l, CDK2/ciclinaE (h) (5-10 mU) es incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml histona H1, 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada
10 mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida mediante la adición de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 μ l de la reacción son colocados en una estera de filtro P30 y lavados tres veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y
15 conteo de centelleo.

C3.5 CDK3/ciclinaE humano

En un volumen de reacción final de 25 μ l, CDK3/ciclinaE (h) (5-10 mU) es incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml
20 histona H1, 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida mediante la adición

de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 µl de la reacción son colocados en una estera de filtro P30 y lavados tres veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y conteo de centelleo.

5

C3.6 CDK5/p35 humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, CDK5/p35 humano (5-10 mU) es incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml histona H1, 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 µl de la reacción son colocados en una estera de filtro P30 y lavados tres veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y conteo de centelleo.

10

15

C3.7 CDK6/ciclinaD3 humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, CDK6/ciclinaD3 humano (5-10 mU) es incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml histona H1, 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación

20

durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida mediante la adición de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 μ l de la reacción son colocados en una estera de filtro P30 y lavados tres veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del
5 secado y conteo de centelleo.

C3.8 CDK7/ciclinaH/MAT1 humano

En un volumen de reacción final de 25 μ l, CDK7/ciclinaH/MAT1
(h) (5-10 mU) es incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 500 μ M
10 péptido, 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500
cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada mediante
la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a
temperatura ambiente, la reacción es detenida mediante la adición de 5 μ l de
una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 μ l de la reacción son
15 colocados en una estera de filtro P30 y lavados tres veces durante 5 minutos
en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y conteo de
centelleo.

C3.9 cSRC humano

20 En un volumen de reacción final de 25 μ l, cSRC (h) (5-10 mU) es
incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 250 μ M
KVEKIGEGTYGVVYK (péptido Cdc2), 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP]
(actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como se requiera).

La reacción es iniciada mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 µl de la reacción son colocados en una estera de filtro P30 y lavados tres veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y conteo de centelleo.

C3.10 Yes humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, Yes (h) (5-10 mU) es incubado con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml poly(Glu, Tyr) 4:1, 10 mM acetato de Mg y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como se requiera). La reacción es iniciada mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego 10 µl de la reacción son colocados en una estera de filtro A y lavados tres veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y conteo de centelleo.

Los siguientes cuadros proveen las puntuaciones para los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidas a una concentración de prueba de 10^{-6} M usando los ensayos de cinasa antes mencionados.

Puntuación 1 = 10-30% de inhibición, puntuación 2 = 30-60% de inhibición, puntuación 3 = 60-80% de inhibición y puntuación 4 => 80% de inhibición.

5

10

15

20

Cp . No.	C3.1	C3.2	C3.3	C3.4	C3.5	C3.6	C3.7	C3.8	C3.9	C3.10
1	1	4	4	4	4	4	4	4	3	3
2	2	4	4	4	4	4	4	3	4	4
10	1	4	4	4	4	4	4	4	2	2
8		4	4	4	4	3	2	2		
3	1	4	4	4	3	3	2	4	2	2
35	1	4	4	4	4	4	3	4	2	2
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	3	4	4	3	2	1	3	2	2
13	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1
14	2	2	4	1	2	1	1	2	2	1
15	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1
36	1	4	4	4	3	3	1	2	1	1
9		4	4	4	3	2	1	2		
7	1	4	4	4	4	4	1	2	2	2
6	4	4	4	4	4	4	2	4	2	1
17		4	4	4	4	4	2	3		
18		3	4	4	3	2	1	2		
19		4	4	4	4	3	2	2		
20		3	4	4	4	3	1	2		
21		4	4	4	4	3	1	2		
22		4	4	4	4	2	1	1		
23		2	3	4	3	2	1	1		
24		2	3	3	2	2	1	3		
25		3	4	4	3	2	2	2		
26		1	3	4	3	2	1	2		
27		2	3	2	1	2	1	1		
31		3	2	3	4	4	1	1		
30		4	4	4	4	4	1	3		
32		4	4	4	3	4	1	2		
37		4	4	4	4	4	2	3		
38		4	4	4	3	2		3		
39		2	3	3	2	1		3		
40		4	4	4	4	4	2	3		
41		4	4	4	3	3	1	2		
33		4	4	4	4	4	3	3		
34		4	4	4	4	4	2	2		
58		2	3	2	1	2	1			
54		3	4	4	2	3	1	1	1	2
52		4	4	4	2	3		1		
46		4	4	4	4	4	1	1		
65			2							
66		4	3	4	3	3		1		1
71	2	4	2	4	4	4	2	4	4	4
83	2		2						2	2
84		3	2	3	2	2		1		
81	1	4	3	4	3	3	1	1	1	1

D. Ejemplos de composiciones

Las siguientes formulaciones ejemplifican composiciones farmacéuticas típicas adecuadas para administración sistémica a sujetos animales y humanos de acuerdo con la presente invención.

- 5 "Ingrediente activo" (A.I.) como se usa en todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

EJEMPLO D.1

10 Tabletas revestidas con película

Preparación del núcleo de la tableta

- Una mezcla de A.I. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) se mezcló bien y después se humedeció con una solución de dodecilsulfato de sodio (5 g) y polivinilpirrolidona (10 g) en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmeda fue tamizada, secada y tamizada otra vez. Luego se añadió celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). Todo se mezcló bien y se comprimió en tabletas, dando 10.000 tabletas, comprendiendo cada una 10 mg del ingrediente activo.

20

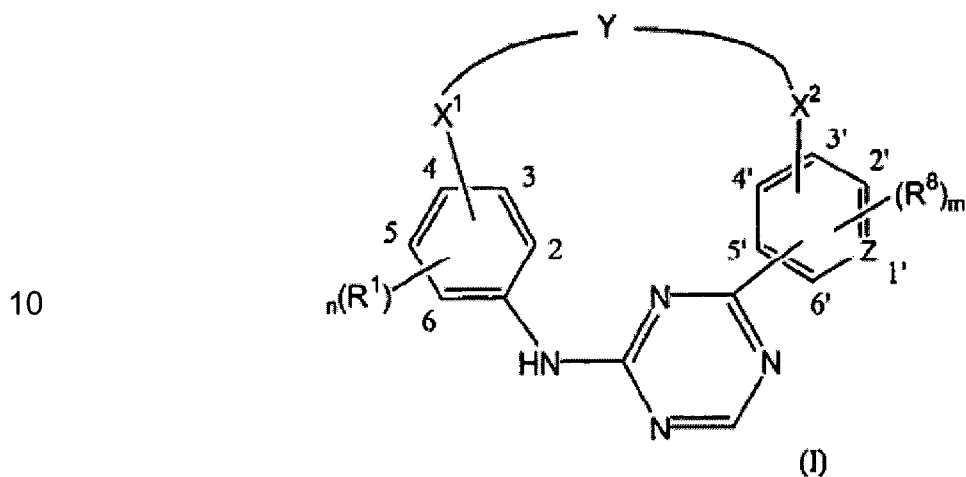
Revestimiento

A una solución de metilcelulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml) se agregó una solución de etilcelulosa (5 g) en DCM (150 ml). Luego

se añadieron DCM (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2.5 ml). Polietilenglicol (10 g) fue fundido y disuelto en diclorometano (75 ml). Esta última solución se añadió a la primera y luego se agregaron octadecanoato de magnesio (2.5 g), polivinilpirrolidona (5 g) y suspensión de color concentrada (30 ml) y todo fue
5 homogenizado. Los núcleos de tableta fueron revestidos con la mezcla así obtenida en un aparato de revestimiento.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un compuesto que tiene la fórmula (I)



- las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las
- 15 formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde
- m representa un entero de 1 a 4; n representa un entero de 1 a 4;
- Z representa N o C;
- Y representa —NR²- alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴-, - alquilo de C₁₋₄-NR⁹- alquilo de
- C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO- alquilo de C₁₋₆ -, -Het¹²- alquilo de
- 20 C₁₋₆ -, -CO-Het¹³- alquilo de C₁₋₆ -, -CO-NR¹⁰- alquilo de C₁₋₆ -, -Het¹- alquilo de
- C₁₋₆-CO-NR⁵-, o -Het²-CO-NR⁶- en donde el enlazador —alquilo de C₁₋₆ en —
- NR²-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C₁₋₆-CO-NR⁵- es
- opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más

sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metoxi, aminocarbonilo, halo, fenilo, indolilo, metilsulfuro, tiol, hidroxifenilo, cianofenilo, amino e hidroxycarbonilo;

X^1 representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -CO-, alqueno de C_{2-4} , alqueno de C_{2-4} , o alquilo de C_{1-4} -NR³-, en donde
 5 el alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

X^2 representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} -CO-, alqueno de C_{2-4} , alqueno de C_{2-4} , o alquilo de C_{1-4} -NR⁷-, en donde
 10 el alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;

R^1 y R^8 representan cada uno de manera independiente hidrógeno, Het¹⁴, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} -, alquilo de C_{1-6} -, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-carbonilo-, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-sulfonilo, alcoxi de C_{1-6} - sustituido con halo o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o donde
 15 sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R^2 y R^9 representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , Het³, Het⁴-alquilo de C_{1-4} -, Het⁵- alquilcarbonilo de C_{1-4} -, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-alquilo de C_{1-4} -carbonilo- o fenilo
 opcionalmente sustituidos con uno o donde sea posible dos o más
 20 sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C_{1-4} ;

R^3 y R^7 representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het⁶, Het⁷-alquilo de C_{1-4} -, alquilcarbonilo de C_{2-4} - opcionalmente sustituidos con Het⁸-alquilaminocarbonilo de C_{1-4} -, alquilsulfonilo de C_{2-4} -,

alquilo de C₁₋₄ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄ -;

- R⁴, R⁵, R⁶ y R¹⁰ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o
- 5 alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, Het⁹ o alquilo de C₁₋₄;
- Het¹ y Het² representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹ y Het² son sustituidos de manera opcional con amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo- alquilo de C₁₋₄,
- 10 fenilo, fenilo-alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ - mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

- Het³ y Het⁶ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo en donde el Het³ y Het⁶ son sustituidos de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más
- 15 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo- alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo- alquilo de C₁₋₄ -;
- Het⁴, Het⁷ y Het⁹ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁴, Het⁷ y Het⁹ son sustituidos de manera opcional con uno o
- 20 donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo- alquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo- alquilo de C₁₋₄ -;

- Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het⁵ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄;
- Het¹⁰, Het¹¹ y Het¹³ representan cada uno de manera independiente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹⁰, Het¹¹ y Het¹³ son opcionalmente sustituidos con amino, hidroxialquilo de C₁₋₄ -, fenilo, fenilalquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄-oxialquilo de C₁₋₄-, amino-carbonylo- o mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-;
- Het¹² representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo en donde el Het¹² es opcionalmente sustituido con amino, hidroxialquilo de C₁₋₄ -, fenilo, fenilalquilo de C₁₋₄ -, alquilo de C₁₋₄-oxialquilo de C₁₋₄-, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonylo-;
- Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; imidazolidinilo; pirrolilo; 2,3,4-triazapirrolilo; 1,2,3-triazolilo; pirazolilo; o piperidinilo en donde el Het¹⁴ es sustituido de manera opcional con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄-, alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄.

- 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque
- m representa 1; n representa 1; Z representa N o C, en particular N;
- Y representa $\text{—NR}^2\text{—}$ alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—CO—NR}^4\text{—}$, $\text{—alquilo de C}_{1-4}\text{—NR}^9\text{—alquilo de C}_{1-4}\text{—}$, alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—CO—Het}^{10}\text{—}$, $\text{—Het}^{11}\text{—CO—}$ alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—}$, $\text{—Het}^{12}\text{—}$ alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—}$, $\text{—CO—Het}^{13}\text{—}$ alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—}$, $\text{—CO—NR}^{10}\text{—}$ alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—}$, $\text{—Het}^1\text{—}$ alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—CO—NR}^5\text{—}$, $\text{—Het}^2\text{—CO—NR}^6\text{—}$ en donde el enlazador — alquilo de C_{1-6} en $\text{—NR}^2\text{—}$ alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—CO—NR}^4\text{—}$ o $\text{—Het}^1\text{—}$ alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{—CO—NR}^5\text{—}$ es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más
- 10 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metoxi, aminocarbonilo, halo, cianofenilo y fenilo;
- X^1 representa un enlace directo, $\text{—alquilo de C}_{1-4}\text{—}$, alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{—}$ o alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{—NR}^3\text{—}$;
- X^2 representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{—}$, alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{—CO—}$, alquilo de C_{2-4} , alquilo de C_{2-4} o alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{—NR}^7\text{—}$ en donde el alquilo de C_{2-4} es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes de halo;
- R^1 representa hidrógeno, Het^{14} o halo;
- R^2 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{2-4} o $\text{Het}^4\text{—}$ alquilo $\text{C}_{1-4}\text{—}$;
- 20 R^3 y R^7 representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- R^8 representa hidrógeno;

- R^9 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ; en particular R^9 representa, hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo; más en particular hidrógeno, metilo o etilo; R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 5 Het^1 y Het^2 representan cada uno de manera independiente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het^1 o Het^2 es opcionalmente sustituido con hidroxilo; en particular Het^1 representa pirrolidinilo o piperazinilo y Het^2 representa piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo en donde el pirrolidinilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo;
- 10 Het^4 representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} ; Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} y Het^{13} representan cada uno de manera independiente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} y Het^{13} son opcionalmente sustituidos con hidroxilo; en particular Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} y Het^{13} representan piperazinilo;
- 15 Het^{14} representa morfolinilo; pirrolidinilo; pirrolilo; 1,2,3-triazolilo; 2,3,4-triazapirrolilo; piperidinilo o piperazinilo en donde el Het^{14} es opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} .

- 3.- Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además porque m representa 1; n representa 1; Z
- 20 representa N o C, en particular N;

Y representa $-NR^2-$ alquilo de C_{1-6} -CO- NR^4- , - Het^{11} -CO-alquilo de $C_{1-6}-$, -CO- Het^{13} -alquilo de $C_{1-6}-$, -CO- NR^{10} - alquilo de $C_{1-6}-$, - Het^1 - alquilo de C_{1-6} -CO- NR^5- , o - Het^2 -CO- NR^6- en donde el enlazador —alquilo de C_{1-6} en $-NR^2-$

alquilo de C_{1-6} -CO-NR⁴- o -Het¹-alquilo de C_{1-6} -CO-NR⁵- es opcionalmente sustituido con hidroxil;

X¹ representa -alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4} - o alquilo de C_{1-4} -NR³;

X² representa un enlace directo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de

5 C_{1-4} -NR⁷-;

R¹ representa hidrógeno o halo;

R⁸ representa hidrógeno o halo;

R² representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o Het⁴-alquilo de C_{1-4} ;

R³ y R⁷ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo

10 de C_{1-4} ;

R⁴, R⁵, R⁶ y R¹⁰ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

Het¹ y Het² representan cada uno de manera independiente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het¹ o Het² es opcionalmente sustituido

15 con hidroxil;

Het⁴ representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} ;

Het¹¹ representa piperidinilo o piperazinilo; en particular piperazinilo;

Het¹³ representa piperidinilo o piperazinilo; en particular piperazinilo.

4.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque m representa 1; n representa 1; Z representa N o C;

Y representa -alquilo de C_{1-4} -NR⁹-alquilo de C_{1-4} -, -NR²-alquilo de C_{1-6} -CO-NR⁴-, -Het¹-alquilo de C_{1-6} -CO-NR⁵- o Het²-CO-NR⁶- en donde el enlazador

alquilo de C₁₋₆ en -Y- es opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo o fenilo;

X¹ representa alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄-; en particular etilo o etoxi;

X² representa alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, o —NR⁷-alquilo de C₁₋₄; en particular propilo, -NR⁷-etilo- o NR⁷-propilo;

R¹ representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

R² representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₂₋₄;

R⁴ representa hidrógeno; R⁵ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

R⁹ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

Het¹ representa piperazinilo o piperidinilo;

Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo en donde el Het² es opcionalmente sustituido con hidroxilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,
12~]heptacos-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-19-in-16-ona;
(19Z)-19-cloro-14-metil-3,5,7,14,17,22,27-
heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacos-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,19,21,23-decaen-16-ona;

- 14-metil-3,5,7,14,17,22,27-
heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),
2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
1,8,10,12,17,22,26,32-octaaza
- 5 pentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]tritriaconta-3(33),4,6,9(32),10,12,
14(31),15,17-nonaen-23-ona;
1,8,10,12,17,22,25,31-octaazapentaciclo
[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,
17-nonaen-23-ona;
- 10 17-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1
~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-15-ona;
18-metil-3,5,7,15,18,23,28-heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa
-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,20,22,27-
- 15 octaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,
11,21,23-nonaen-16-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,21,23,28-octaazatetraciclo[20.3.1.1~
2,6~.1~8,12~]octacosa-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
18-etil-3,5,7,15,18,23,28-heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8, 12~]octacosa-
- 20 1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
5-cloro-1,8,10,12,17,22,30- heptaazapentaciclo
[22.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~] hentriaconta-
3(31),4,6,9(30),10,12,14(29),15,17-nonaen-23-ona;

- 5-cloro-1,8,10,12,17,22,25,31-octaazapentaciclo
[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
10-cloro-14-metil-3,5,7,14,17,22,27-
- 5 heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
10-cloro-14-etil-3,5,7,14,17, 22,27-
heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8
(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
- 10 incluyendo las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente
aceptables y las formas estereoquímicamente activas de los mismos.
- 6.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque el compuesto se selecciona de las sales de
ácido trifluoroacético de
- 15 18-etil-3,5,7,15,18,23,28-heptaazatetraciclo[20.3.1.1~ 2,6~.1~8,12~]octacosa-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,21,23,28-
octaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
- 20 1,8,10,12,17,22,25,31-octaazapentaciclo
[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-3(32),4,6,9
(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;

14-metil-3,5,7,14,17,20,22,27-

octaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,
21,23-nonaen-16-ona;

14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1

5 ~2,6~.1~8,12~]heptacosa-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;

1,8,10,12,17,22,26,32- octaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]
tritriaconta-3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-nonaen-23-ona.

✓

7.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicamento.

10

✓

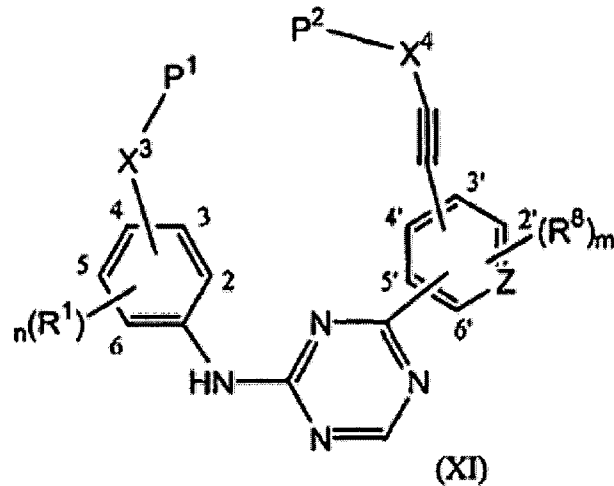
8.- Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para la
prevención o tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad
de GSK-3.

15

9.- Una composición farmacéutica que comprende un
compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10.- Un intermediario de fórmula (XI)

5



las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas
10 estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde

n representa un entero de 1 a 4; m representa un entero de 1 a 4;

Z representa N o C;

P_1 y P_2 representan cada uno de manera independiente hidroxilo, halo,
hidroxicarbonilo-, halocarbonilo-, alquiloxicarbonilo de C_{1-6} - o alquiloxicarbonilo
15 de C_{1-6} -alquilo de C_{1-4} -;

X^3 representa alquilo de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6} - NR^{20} ;

X^4 representa alquilo de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6} - NR^{21} ;

R^1 y R^8 representan cada uno de manera independiente hidrógeno, ciano,
halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} -, alquilo de C_{1-6} -, mono- o di(alquilo de C_{1-4})
20 amino-carbonilo-, mono- o di(alquilo de C_{1-4}) amino-sulfonilo, alcoxi de C_{1-6} -
sustituido con halo o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o donde
sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R^{20} y R^{21} representan cada uno de manera independiente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het^{20} , Het^{21} -alquilo de C_{1-4} -, alquenilcarbonilo de C_{2-4} - opcionalmente sustituidos con Het^{22} - alquilaminocarbonilo de C_{1-4} -, alquenilsulfonilo de C_{2-4} -, alquilo de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} - o fenilo opcionalmente sustituido con uno o
 5 donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo de C_{1-4} -;

Het^{20} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde el Het^{20} es opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4}
 10 alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo- alquilo de C_{1-4} -;

Het^{21} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo piperazinilo o piperidinilo en donde el Het^{21} es opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4}
 alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo- alquilo de C_{1-4} -;

15 Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperidinilo en donde el Het^{22} es opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4}
 alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo- alquilo de C_{1-4} -.

11.- Un intermediario de conformidad con la reivindicación 10,
 20 caracterizado además porque n representa 1; m representa 1; Z representa N o C, en particular N;

P_1 y P_2 representan cada uno de manera independiente hidroxilo, alquilo de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6} - alquilo de C_{1-4} -;

X^3 representa - alquilo de C_{1-4} - o alquilo de $C_{1-4}-NR^{20}-$;

X^4 representa - alquilo de C_{1-4} - o alquilo de $C_{1-4}-NR^{21}-$;

R^1 representa hidrógeno o halo; R^8 representa hidrógeno;

R^{20} y R^{21} representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo

5 de C_{1-4} .

NY 12.- Un intermediario de conformidad con la reivindicación 10 u 11, para uso como un medicamento.

JK 13.- Uso de un intermediario de conformidad con la reivindicación 10 u 11, en la fabricación de un medicamento para la
10 prevención o tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK-3.

14.- Una composición farmacéutica que comprende un intermediario de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11.

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-12-20-985
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PCT/EP2006/063555

VIII 2-1	Declaración: Derecho para solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, de solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis,1(a)(ii), en un caso en que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada: Nombre (APELLIDO, Nombre)	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2006/063555 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-2-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, LOVE, Christopher, John
VIII-2-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELEN, Kristof
VIII-2-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna

VIII-2-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, WU, Tongfei
VIII-2-1(i) x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

VIII-4-1	Declaración: Inventoría (únicamente para la designación de los Estados Unidos de América) Declaración de inventoría (Reglas 4.17(iv) y 51bis.1(a)(iv) para la designación de los Estados Unidos de América:	Mediante el presente declaro que creo que soy el inventor original, primero y único (si sólo se menciona un inventor a continuación) o conjunto (si se menciona más de un inventor a continuación) de la materia objeto que se reivindica y para la cual se busca una patente. Esta declaración se dirige a la solicitud internacional PCT/EP2006/063555 (si se proporciona declaración según la Regla 26ter) Mediante el presente declaro que mi residencia, dirección de correo y ciudadanía son como se declara junto a mi nombre. Mediante el presente declaro que he revisado y entiendo los contenidos de la solicitud internacional anteriormente identificada, incluyendo las reivindicaciones de dicha solicitud. He identificado en la solicitud de dicha solicitud, en cumplimiento con la Regla 4.10 PCT, cualquier reivindicación de prioridad extranjera y he identificado a continuación, bajo el encabezamiento "Solicitudes Anteriores" por número de
----------	---	--

		solicitud, país o Miembro de la Organización Mundial del Comercio, día, mes y año de radicación, cualquier solicitud para un certificado de patente o inventor radicado en un país diferente a los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier solicitud internacional del PCT que designe al menos un país diferente a los Estados Unidos de América, que tiene una fecha de radicación anterior a la de la solicitud en la cual se reivindica prioridad extranjera.
VIII-4-1 -1	Solicitudes anteriores:	

	Mediante el presente reconozco el deber de revelar información que es conocida por mí que es importante para la patentabilidad según se define en 37 C.F.R. § 1.56, incluyendo solicitudes para continuación en parte, información importante que estuvo disponible entre la fecha de radicación de la solicitud anterior y la fecha de radicación internacional del PCT de la solicitud de continuación en parte. Mediante el presente declaro que todas las declaraciones hechas en el presente de mi propio conocimiento son verdaderas y que todas las declaraciones hechas sobre información y creencia creo que son verdaderas; y además que estas declaraciones fueron hechas con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionadas y semejantes son castigables con multa o prisión o ambos según la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que dichas declaraciones falsas intencionadas pueden poner en riesgo la validez de la solicitud o patente que se expida sobre ella.
--	--

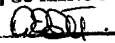
VIII-4-1 -1-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	ROMBOUTS, Frederik Jan, Rita
VIII-4-1 -1-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Antwerpen, Bélgica
VIII-4-1 -1-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -1-4	Ciudadanía:	BE
VIII-4-1 -1-5	Firma del inventor: (La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1- 1-6	Fecha:	-7 JUL 2006

VIII-4-1 -2-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	LOVE, Christopher, John
VIII-4-1 -2-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Deurne, Bélgica
VIII-4-1 -2-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -2-4	Ciudadanía:	GB
VIII-4-1 -2-5	Firma del inventor: (La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 1-2-6	Fecha:	- 7 JUL 2006
VIII-4-1 -3-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	VAN EMELLEN, Kristof
VIII-4-1 -3-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Sint-Niklaas, Bélgica
VIII-4-1 -3-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -3-4	Ciudadanía:	BE
VIII-4-1 -3-5	Firma del inventor: (La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -3-6	Fecha:	- 7 JUL 2006

VIII-4-1 -4-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-4-1 -4-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Nijlen, Bélgica
VIII-4-1 -4-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -4-4	Ciudadanía:	BE
VIII-4-1 -4-5	Firma del inventor: (La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -4-6	Fecha:	- 7 JUL 2006
VIII-4-1 -5-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	WU, Tongfei
VIII-4-1 -5-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Turnhout, Bélgica
VIII-4-1 -5-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -5-4	Ciudadanía:	CN
VIII-4-1 -5-5	Firma del inventor: (La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -5-6	Fecha:	- 7 JUL 2006

VIII-3-1	Declaración: Derecho para reivindicar prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de radicación internacional, para reivindicar prioridad de la solicitud anterior especificada a continuación, cuando el solicitante no es el solicitante o cuando el nombre del solicitante ha cambiado desde la radicación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(iii) y 51bis,1(a)(iii) Nombre	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2006/063555 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a reivindicar prioridad de la solicitud anterior No. 05105927.7 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-3-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, LOVE, Christopher, John
VIII-3-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-3-1(i) x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 20 de diciembre de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

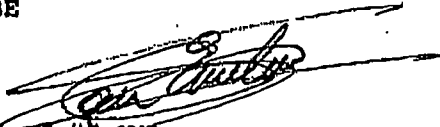
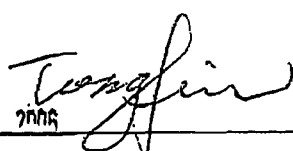
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

81
 (Case PRD 2491 PCT Janssen)

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 the international application No. PCT/EP2006/063555 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, LOVE, Christopher, John
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, WU, Tongfei
VIII-2-1(x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to international application PCT/EP2006/063555 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Antwerpen, Belgium
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date:	7 JUL 2006
VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	LOVE, Christopher, John
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Deurne, Belgium
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date	7 JUL 2006

VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	VAN EMELEN, Kristof
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Sint-Niklaas, Belgium
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date	7 JUL 2006
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Nijlen, Belgium
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date	7 JUL 2006
VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	WU, Tongfei
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Turnhout, Belgium
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date	7 JUL 2006

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 the international application No. PCT/EP2006/063555 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 05105927.7 by virtue of the following:
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, LOVE, Christopher, John
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-3-1(i) x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136215- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 16:36:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 240



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x] ✓ MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1 ✓
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1 ✓
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 1B ✓
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2 ✓

COMPLETA ☒ [x] INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ [] INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ [] INCOMPLETA ☐ []

Claudia M Neiva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia