



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-93116

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTOS DE PROFARMACO DE
PIRROLOTRIAZINA ANILINA UTILES COMO INHIBIDORES
DE CINASA⁷

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., SEPTIEMBRE 4, 2008

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-093116- -00000-0000

ación

Fecha: 2008-09-04 15:57:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 189

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE : X Patente de Invención X Capítulo I. Patente de Modelo de Utilidad Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Dirección: Route 206 and Province Line Road, Princeton, Nueva Jersey 08543, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-Mail:		IDENTIFICACION C.C. NIT C.E. Otro Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6 Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211 E-Mail: office.bogota@bakernet.com		IDENTIFICACION X C.C. NIT C.E. Otro Cual Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: LIU, Chunjian; LEFOTHERIS, Katerina; VRUDHULA, Vivekananda M. y LIN, James Dirección: Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, Estados Unidos de América; 92 Richmond Drive, Skillman, NJ 08558, Estados Unidos de América; 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492, Estados Unidos de América y Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, Estados Unidos de América; respectivamente Nacionalidad o Domicilio: Chino, Estadounidense, Estadounidense y Estadounidense, respectivamente		
5 PCT (85) Solicitud Internacional No. PCT/US2007/063250 Fecha 05-MAR-07 Publicación Internacional No. WO/2007/103839 Fecha 13-SEP-07			
6 Título (54) COMPUESTOS DE PROFARMACO DE PIRROLOTRIAZINA ANILINA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 29/00, C07C 11/00			
8 Prioridad SI X NO	(33) País de Origen US	(32) Fecha 07-MAR-06	(31) Número de Solicitud 60/779,851
9 Comprobante de pago No. 08-61888 Fecha 01-AGO-08			

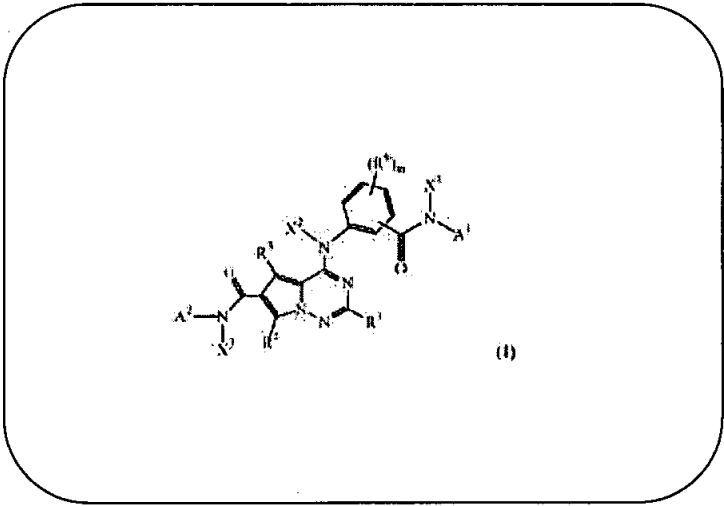
10

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
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Varios solicitud internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



00003

2008/01/14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-093116-00000-0000

Fecha: 2008-09-04 15:57:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 189

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 61,888
FECHA : AGOSTO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79632243	01/08/2008	28,350,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

POD-4002

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

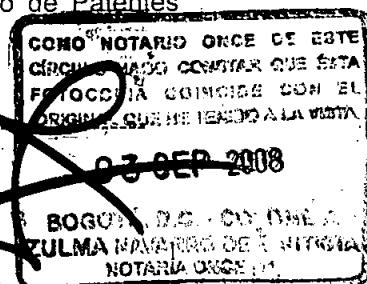
5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
DE INGLÉS AL ESPAÑOL Y VICEVERSA
DE ACUERDO CON LA RESOLUCIÓN N° 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



5

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN, Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

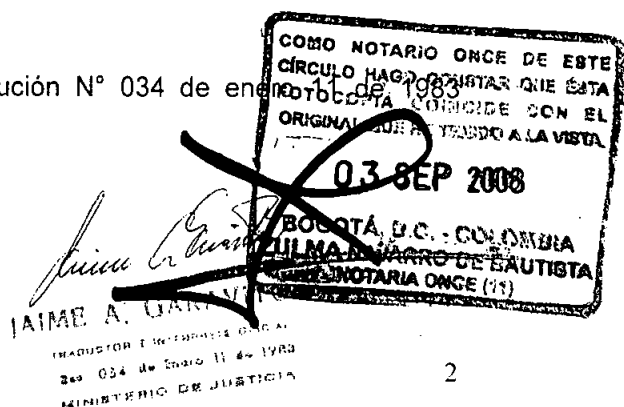
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

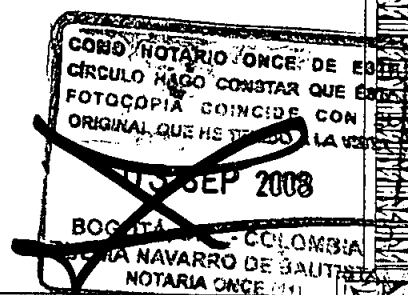
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow



POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power

Anastasia P. Winslow

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

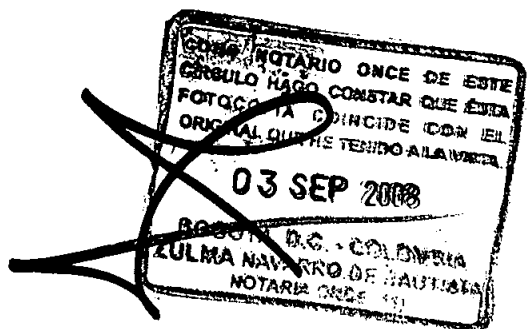
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder



FARMER & MCKENZIE

2

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country

act his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary rolled to grant the certification)

- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Sally B. Hansen
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

con sede en

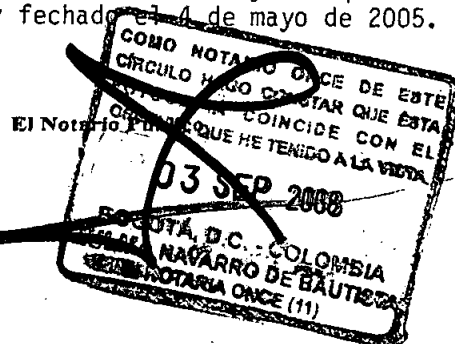
Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.



00009

VIII-2-1	Declaración: Derecho a solicitar y obtener una patente Declaración en cuanto el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, de solicitar y obtener una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en el que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada; Nombre (APELLIDO, Nombre)	Con relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene derecho a solicitar y obtener una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(iv)		Una cesión de LIU, Chunjian a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha febrero 07, 2007 (07.02.2007)
VIII-2-1(iv)		Una cesión de LEFOTHERIS, Katerina a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha febrero 07, 2007 (07.02.2007)
VIII-2-1(iv)		Una cesión de VRUDHULA, Vivekananda M. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha febrero 02, 2007 (02.02.2007)
VIII-2-1(iv)		Una cesión de LIN, James a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, de fecha febrero 06, 2007 (06.02.2007)

10628 PCT

5/7

PCT REQUEST

00010

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from LIU, Chunjian to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 05 February 2007 (05.02.2007)
VIII-2-1(i v)		an assignment from LEFOTHERIS, Katerina to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 07 February 2007 (07.02.2007)
VIII-2-1(i v)		an assignment from VRUDHULA, Vivekananda M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 02 February 2007 (02.02.2007)
VIII-2-1(i v)		an assignment from LIN, James to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 06 February 2007 (06.02.2007)

10628

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 September 2007 (13.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/103839 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) C07C 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/063250

(22) International Filing Date: 5 March 2007 (05.03.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60779,851 7 March 2006 (07.03.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIU, Chunjian [CN/US]; Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US). LEFTHERIS, Katerina [US/US]; Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US). VRUDHULA, Vivekananda M. [US/US]; 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). LIN, James [US/US]; Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US).

(74) Agents: WANG, Joseph C. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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, SI, 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, MT, 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).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

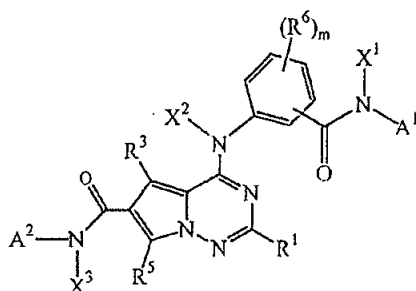
Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:

5 June 2008

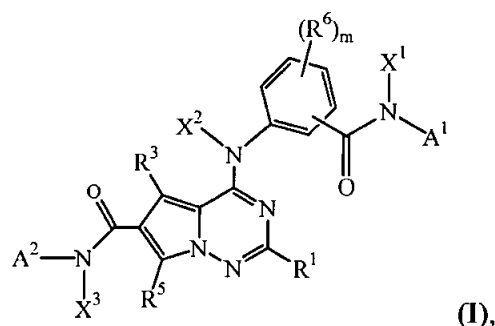
(54) Title: PYRROLOTRIAZINE ANILINE PRODRUG COMPOUNDS USEFUL AS KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: Compounds having the Formula (I), including pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein at least one of X^1 , X^2 or X^3 is (i), and any remaining X^1 , X^2 or X^3 is hydrogen, which are useful as kinase inhibitors, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , A^2 and m are as described herein.

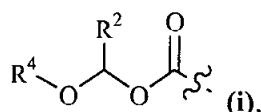
WO 2007/103839 A3

WE CLAIM:

1. A compound of Formula I:



- 5 or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein
at least one of X^1 , X^2 or X^3 is



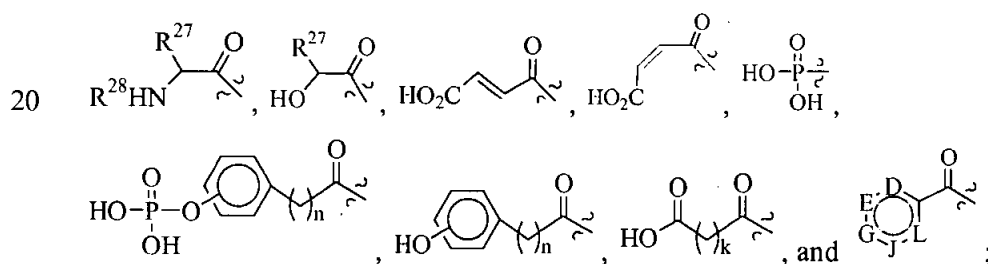
and any remaining X^1 , X^2 or X^3 is hydrogen;

- 10 A^1 and A^2 are each independently selected from optionally-substituted alkyl,
optionally-substituted cycloalkyl, optionally-substituted aryl, optionally-substituted
aralkyl, optionally-substituted heterocyclo and optionally-substituted heteroaryl;

- R^1 , R^3 and R^5 are each independently selected from hydrogen, optionally-
substituted alkyl, $-OR^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{14a}$, $-NR^{14}R^{14a}$, $-SO_2NR^{14}R^{14a}$,
15 $-NR^{14}SO_2NR^{14a}R^{14b}$, $-NR^{14a}SO_2R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14a}$, $-NR^{14}CO_2R^{14a}$,
 $-NR^{14}C(=O)NR^{14a}R^{14b}$, halogen, cyano, optionally-substituted cycloalkyl, optionally-
substituted aryl, optionally-substituted heterocyclo and optionally-substituted
heteroaryl;

R^2 is independently selected from hydrogen and optionally-substituted alkyl;

R^4 is independently selected from:



R⁶ is attached to any available carbon atom of the phenyl ring and at each occurrence is independently selected from optionally-substituted alkyl, halogen, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, hydroxy, alkoxy, alkanoyl, alkanoyloxy, thiol, alkylthio, ureido, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyl, carbamyl, alkoxycarbonyl, alkylthiono, arylthiono, arylsulfonylamine, alkylsulfonylamine, sulfonic acid, alkylsulfonyl, sulfonamido, phenyl, benzyl, aryloxy and benzyloxy, wherein each R⁶ group in turn may be further substituted by one to two R¹⁸;

R¹⁴, R^{14a} and R^{14b} are independently selected from hydrogen, optionally-substituted alkyl, optionally-substituted aryl, optionally-substituted cycloalkyl, optionally-substituted heterocyclo, and optionally-substituted heteroaryl, except when R¹⁴ is joined to a sulfonyl group, as in -S(=O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, and -NR^{14a}SO₂R¹⁴, then R¹⁴ is not hydrogen;

R¹⁸ is independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, amino, C₁₋₄alkylamino, aminoC₁₋₄alkyl, hydroxy, hydroxyC₁₋₄alkyl, alkoxy, C₁₋₄alkylthio, aryl, heterocyclo, (aryl)alkyl, aryloxy, and (aryl)alkoxy;

R²⁷ and R²⁸ are independently selected from hydrogen, optionally-substituted alkyl, optionally-substituted cycloalkyl, optionally-substituted aryl, optionally-substituted aralkyl, optionally-substituted heterocyclo and optionally-substituted heteroaryl;

one of D, E, G, J or L is =N- and each remaining D, E, G, J or L is =C-;

m is 0, 1, 2 or 3;

n is 0 or 1; and

k is 0, 1 or 2.

25

2. The compound of Claim 1, wherein k is 1 or 2.

3. The compound of Claim 1, wherein A¹ is selected from optionally-substituted C₁-C₆ alkyl, optionally-substituted C₁-C₆ cycloalkyl and optionally-substituted C₁-C₆ heteroaryl.

30

4. The compound of Claim 1, wherein A¹ is ethyl.

5. The compound of Claim 1, wherein A¹ is propyl.
6. The compound of Claim 1, wherein A¹ is cyclopropyl.
- 5 7. The compound of Claim 1, wherein A¹ is iso-oxazole.
8. The compound of Claim 1, wherein A² is selected from optionally substituted C₁-C₆ alkyl and optionally-substituted C₁-C₆ cycloalkyl.
- 10 9. The compound of Claim 1, wherein A² is ethyl.
10. The compound of Claim 1, wherein A² is propyl.
- 15 11. The compound of Claim 1, wherein A² is cyclopropyl.
12. The compound of Claim 1, wherein R¹, R³ and R⁵ are independently selected from hydrogen and optionally-substituted C₁-C₄ alkyl.
- 20 13. The compound of Claim 1, wherein R¹ and R⁵ are each hydrogen and R³ is methyl.
14. The compound of Claim 1, wherein R² is selected from hydrogen and C₁-C₄ alkyl.
- 25 15. A pharmaceutical composition, which comprises a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts thereof, as claimed in Claim 1, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents.
- 30

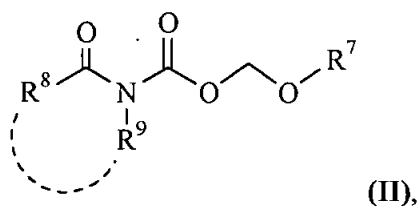
16. A method of treating an inflammatory disorder comprising administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition according to Claim 15.

5 17. The method of Claim 16, wherein the inflammatory disorder is selected from asthma, adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary inflammatory disease, diabetes, inflammatory bowel disease, Alzheimer's disease, osteoporosis, psoriasis, graft vs. host rejection, atherosclerosis, multiple myeloma, pain, myocardial ischemia and arthritis, including
10 rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, traumatic arthritis, rubella arthritis, gouty arthritis and osteoarthritis.

18. The compound of Claim 1, wherein the salts are selected from sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts, lithium salts, hydrogen chloride
15 salts and methane sulfonic acid salts.

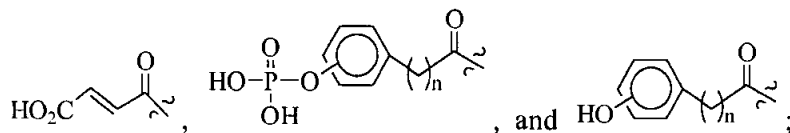
19. The use of a carbamate substituted pyrrolotriazine compound of Formula I of Claim 1 as a prodrug for releasing a parent drug containing the substituted pyrrolotriazine compound after removal of the carbamate moiety in
20 animals or humans.

20. A compound having the Formula II:



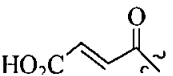
or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

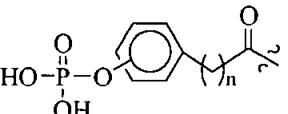
25 R^7 is independently selected from:



R^8 and R^9 are independently selected from optionally-substituted alkyl, optionally-substituted cycloalkyl, optionally-substituted aryl, optionally-substituted aralkyl, optionally-substituted heterocyclo and optionally-substituted heteroaryl, or R^8 and R^9 can be taken together to be optionally substituted lactam; and

5 n is 0 or 1.

21. The compound of Claim 20, wherein R^7 is .

22. The compound of Claim 20, wherein R^7 is .

10

23. The compound of Claim 20, wherein R^7 is .

00017

10628 - WO - PCT

PATENT COOPERATION TREA. .

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Attn. Wang, Joseph C.
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08453-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
BRIS PATENT
MAR 27 2008

Docketed Item claims Amended
Due Date 5/25/08

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

Date of mailing (day/month/year) 25/03/2008	
Applicant's or agent's file reference 10628 PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/063250	International filing date (day/month/year) 05/03/2007
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

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

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

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

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

4. Reminders

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Chantal Gottar
--	--------------------------------------

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no International search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

When?

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

Where not to file the amendments?

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

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

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

00019

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10628 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/063250	International filing date (day/month/year) 05/03/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/03/2006
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

03020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/063250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/53 A61P29/00 C07C11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P C07C

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/072030 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; CHEN BANG-CHI [US]; ZHAO RULIN [US]; SUN) 26 August 2004 (2004-08-26) claim 1	1-23
A	ALEXANDER J ET AL: "(ACYLOXY)ALKYL CARBAMATES AS NOVEL BIOREVERSIBLE PRODRUGS FOR AMINES: INCREASED PERMEATION THROUGH BIOLOGICAL MEMBRANES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 31, no. 2, 1988, pages 318-322, XP000651965 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2008

Date of mailing of the international search report

25/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, Claudia

03021

International Application No. PCT/US2007 /063250

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 16,17

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

03022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/063250

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 16, 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

03023

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2007/063250

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004072030 A	26-08-2004	AU 2004212435 A1	26-08-2004
		BR PI0407282 A	31-01-2006
		CA 2515218 A1	26-08-2004
		CN 1771234 A	10-05-2006
		EP 1590335 A2	02-11-2005
		JP 2006516653 T	06-07-2006
		KR 20050099525 A	13-10-2005
		MX PA05008183 A	05-10-2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/063250

International filing date (day/month/year)
05.03.2007

Priority date (day/month/year)
07.03.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/53 A61P29/00 C07C11/00

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

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

For further options, see Form PCT/ISA/220.

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Wolf, Claudia

Telephone No. +49 89 2399-8285



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2007/063250**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/063250

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 16,17

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16,17 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

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

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 16,17

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

80027

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/063250

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-23</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-23</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-23</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/063250

Re Item III.

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Claims 16 and 17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated in view of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT). For the assessment of the present claims 16 and 17 on the question whether they are patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V.

1. Reference is made to the following documents:

D1 : WO 2004/072030 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; CHEN BANG-CHI [US]; ZHAO RULIN [US]; SUN) 26 August 2004 (2004-08-26)

D2 : ALEXANDER J ET AL: "(ACYLOXY)ALKYL CARBAMATES AS NOVEL BIOREVERSIBLE PRODRUGS FOR AMINES: INCREASED PERMEATION THROUGH BIOLOGICAL MEMBRANES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 31, no. 2, 1988, pages 318-322, XP000651965 ISSN: 0022-2623

2. In the light of the cited prior art the subject matter claimed appears to be novel and to involve an inventive step (Articles 33(2) and (3) PCT).

D1 discloses pyrrolotriazines and prodrugs thereof which exhibit utility as kinase inhibitors. The compounds of D1 do not exhibit the structural portion X as claimed in the present application.

D2 discloses prodrugs for amines having a similar structural carbamate portion as the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/063250

N-X portion of the presently claimed compounds. However, the substituents R⁴ contained in the presently claimed X-portion are structurally different than in the compounds of D2 (see compounds (4), pages 319ff).

3. For the assessment of the inventive step of the subject matter claimed D1 and D2 in combination appear to be relevant.

The technical problem underlying the present application was the provision of further compounds exhibiting utility as kinase inhibitors.

A person skilled in the art faced with the task of solving said technical problem would not have arrived at the claimed compounds without inventive ingenuity. From D1 it is known that certain pyrrolotriazines exhibit the desired activity, certain prodrugs are also known from D1. D2 discloses that certain carbamates are useful as prodrugs. However, the structural difference of the claimed compounds when compared to the compounds in D1 and the carbamates in D2 is considered to be major. D1 in combination with D2 do not disclose any incentive which would directly and unambiguously lead the skilled person faced with the the above technical problem to the presently claimed solution.

The intermediates claimed in claims 20-23 are only patentable together with the patentable main claim.

Re Item VIII.

The non-limitative term "optionally substituted" in the claims render the scope of the main claim unclear and encompasses possibilities not yet explored by the Applicant and which therefore may not be able to solve the technical problem of the present application (Article 6 PCT in combination with Article 33(3) PCT).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT

00032

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del agente 10628 PCT	PARA ACCION ADICIONAL	véase Forma PCT/ISA/220 así como también, donde sea aplicable, el artículo 5 posterior.
No. de solicitud internacional PCT/US2007 /063250	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05/03/2007	Fecha de prioridad (la más reciente) (día/mes/año) 07/03/2006
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Una copia está siendo transmitida a la Oficina Internacional		
Este Reporte de Búsqueda Internacional consiste de un total de <u>5</u> hojas. ☒ También está acompañado por una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo en base de ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, que es el idioma de una traducción E elaborada para los propósitos de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)). b. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, véase Cuadro No. I. 2. ☒ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son investigables (véase Cuadro II). 3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (véase Cuadro III). 4. Con respecto al título, ☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante. ☐ esta Autoridad ha establecido que el texto se lee como sigue: 5. Con respecto al resumen, ☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante ☐ esta Autoridad ha establecido que el texto es, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro No. IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta Autoridad. 6. Con respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque al solicitante le faltó sugerir una figura. ☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención. b. ☐ ninguna de las figuras debe publicarse con el resumen.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US2007/063250

A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA

INV. C07D487/04 A61K31/53 A61P29/00 C07C11/00

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

C07D A61K A61P C07C

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):

EPO-Interno, Datos CHEM ABS

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante a la Reivindicación No.
A	WO 2004/072030 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; CHEN BANG-CHI [US]; ZHAO RULIN [US]; SUN) Agosto 26, 2004 (2004-08-26) reivindicación 1	1-23
A	ALEXANDER J Y OTROS: "(ACILOXI)ALQUIL CARBAMATOS COMO NUEVOS PROFARMACOS BIOREVERSIBLES PARA AMINAS: PERMEACION INCREMENTADA A TRAVES DE MEMBRANAS BIOLOGICAS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 31, no. 2, 1988, páginas 318-322 XP000651965 ISSN: 0022-2623 documento completo	1-23



Documentos adicionales se listan en la continuación del bloque C



Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados

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

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación (es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

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

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

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Marzo 12, 2008

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

25/03/2008

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/
Oficina Europea De Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk,
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Funcionario Autorizado

Wolf, Claudia

03034

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACION DE PCT/ISA/210

Continuación de Cuadro II.1

Aunque las reivindicaciones 16 y 17 están dirigidas a un método para el tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y basado en los efectos alegados del compuesto/composición

Continuación de Cuadro II.1

Reivindicaciones Nos.: 16, 17

Regla 39.1 (iv) PCT – Método para el tratamiento del cuerpo humano o de animal mediante terapia

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia

No. de solicitud internacional
PCT/US2007/063250

Recuadro II Observaciones en donde no se encontraron ciertas reivindicaciones (Continuación del punto 2 de la primera página)

El Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 16-17
porque se refieren al contenido no requerido a ser buscado por esta Autoridad, principalmente:
ver hoja de INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no condescienden con los requerimientos prescritos a tal grado que no se puede llevar a cabo ninguna Búsqueda Internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no se han redactado de acuerdo con la segunda y tercera frases de la Regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones en donde falta la unidad de la invención (Continuación del punto 3 de la primera página)

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☐ Cuando todas las cuotas de búsqueda adicionales requeridas sean pagadas a tiempo por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones que se pueden buscar.
2. ☐ Cuando se puedan buscar todas las reivindicaciones investigables sin esfuerzo justificando una cuota adicional, esta Autoridad no solicitará el pago de ninguna cuota adicional.
3. ☐ Cuando solamente se paguen a tiempo algunas de las cuotas de búsqueda adicionales por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre solamente esas reivindicaciones para las cuales se pagaron las cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ No se pagaron a tiempo las cuotas adicionales requeridas por el solicitante. En consecuencia, este Reporte de Búsqueda Internacional está restringido a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Observaciones sobre la protesta

- ☐ Las cuotas de búsqueda adicionales estuvieron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Ninguna protesta acompañó el pago de cuotas de búsqueda adicionales.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: ADMINISTRACIÓN DE LA BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

00037

Destinatario: ver forma PCT/ISA/210		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 43bis.I del PCT)																									
		Fecha de expedición (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210																									
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario ver forma PCT/ISA/220		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN ver párrafo 2 siguiente																									
Solicitud internacional N° PCT/US2007/06350	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05.03.2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07.03.2006																									
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV. C07D487/04 A61K31/53 A61P29/00 C07C11/00																											
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY																											
1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Recuadro I</td> <td>Base de esta opinión</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Recuadro III</td> <td>No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Recuadro V</td> <td>Declaración motivada según la Regla 43bis.I.(a) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial: citas y explicaciones en apoyo de esta declaración</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro VII</td> <td>Defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Recuadro VIII</td> <td>Observaciones relativas a la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.Ibis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales. Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde. Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220. 3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.				☒	Recuadro I	Base de esta opinión	☐	Recuadro II	Prioridad	☒	Recuadro III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial	☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención	☒	Recuadro V	Declaración motivada según la Regla 43bis.I.(a) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial: citas y explicaciones en apoyo de esta declaración	☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados	☐	Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional	☒	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional
☒	Recuadro I	Base de esta opinión																									
☐	Recuadro II	Prioridad																									
☒	Recuadro III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial																									
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Recuadro V	Declaración motivada según la Regla 43bis.I.(a) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial: citas y explicaciones en apoyo de esta declaración																									
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional																									
☒	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional																									
Nombre y dirección postal de ISA: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +9 89 2399 - 4465		Fecha de terminación de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario autorizado Wolf, Claudia Teléfono No. +49 89 2399-8285																								

020038

Recuadro No. I Bases de la opinión

1. Con respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido sobre las bases de:
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en cual se presentó
 - ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, que es el idioma de una traducción elaborada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).
2. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o aminoácido** descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión se ha establecido sobre las bases de:
 - a. tipo de material:
 - ☐ una lista de secuencias
 - ☐ el (los) cuadro(s) relacionado(s) con la lista de secuencias
 - b. formato del material:
 - ☐ en papel
 - ☐ en forma electrónica
 - c. hora de presentación/preparación:
 - ☐ contenida en la solicitud internacional según presentada
 - ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma electrónica.
 - ☐ preparada subsiguientemente a esta Autoridad para los propósitos de la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso de más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o cuadro relacionado con la misma que se ha presentado o elaborado, se prepararon las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales son es idéntica a aquella de la solicitud según presentada o no va más allá de la solicitud según presentada, según sea apropiado.
4. Comentarios adicionales:

Recuadro No. III No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reclamada parece que es novedosa, para involucrar un paso inventivo (para ser no obvio), o para ser industrialmente aplicable no se han examinado con respecto a:

☐ la solicitud internacional completa,

☒ reivindicaciones Nos. 16, 1

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 16, 17 con respecto a la aplicabilidad industrial (Regla 67.1 (iv) PCT) se refieren al siguiente tema que no requiere de un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja aparte

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no se puede formar ninguna opinión significativa. (*especificar*):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. están tan inadecuadamente soportadas por la descripción que se podría formar ninguna opinión significativa

☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para la solicitud completa o dichas reivindicaciones Nos. 16, 17

☐ el listado de la secuencia de nucleótido o aminoácido no cumple con el estándar provisto por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐

no ha sido provista

☐

no cumple con el estándar

la forma legible por computadora

☐

no ha sido provista

☐

no cumple con el estándar

☐ los cuadros relacionados con el listado de la secuencia de nucleótido o aminoácido, si están solamente en una forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas

☐ Ver página aparte para detalles adicionales.

Cuadro No. V Declaración concluida bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, paso de la invención o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

1. Declaración		
Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	<u>1-23</u>
	No: Reivindicaciones	
Paso de la invención (PI)	Si: Reivindicaciones	<u>1-23</u>
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (AI)	Si: Reivindicaciones	<u>1-23</u>
	No: Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

ver hoja aparte

Cuadro No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o en la cuestión de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja aparte

Re Punto III

Regla 39.1 (iv) PCT – Método para el tratamiento del cuerpo humano o de animal mediante terapia.

Las reivindicaciones 16 y 17 se refieren al tema considerado por esta Autoridad a ser cubierto por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión en vista del tema de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 16 y 17 en la cuestión de si son patentables, no existe un criterio unificado en los Estados Contrayentes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable el tema de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Punto V.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2004/072030 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; CHEN BANG-CHI [US]; ZHAO RULIN [US]; SUN) Agosto 26, 2004 (2004-08-26)
D2: ALEXANDER J Y OTROS: "(ACILOXI)ALQUIL CARBAMATOS COMO NUEVOS PROFARMACOS BIOREVERSIBLES PARA AMINAS: PERMEACION INCREMENTADA A TRAVES DE MEMBRANAS BIOLOGICAS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 31, no. 2, 1988, páginas 318-322 XP000651965 ISSN: 0022-2623

2. En luz de la técnica anterior citada el tema reivindicado parece ser nuevo y que involucra un paso inventivo (Artículos 33(2) y (3) PCT).

D1 describe pirrolotriazinas y sus profármacos que exhiben utilidad como inhibidores de cinasa. Los compuestos de D1 no exhiben la porción X estructural como se reivindica en la presente solicitud.

D2 describe profármacos para aminas que tienen una porción carbamato estructural similar

a la porción N-X de los compuestos actualmente reivindicados. Sin embargo, los sustituyentes R⁴ contenidos en la porción X presentemente reivindicada son estructuralmente diferentes en los compuestos de D2 (ver compuestos (4), páginas 319ff).

3. Para la evaluación del paso inventivo del tema reivindicado, D1 y D2 en combinación parecen ser relevantes.

El problema técnico subyacentes de la presente solicitud fue la provisión de compuestos adicionales que exhiban utilidad como inhibidores de cinasa.

Un experto en la técnica que enfrenta la tarea de resolver dicho problema técnico no habría llegado a los compuestos reivindicados sin ingenuidad inventiva. De D1 se sabe que ciertas pirrolotriazinas exhiben la actividad deseada, ciertos profármacos también se conocen de D1. D2 describe que ciertos carbamatos son útiles como profármacos. Sin embargo, la diferencia estructural de los compuestos reivindicados cuando se comparan con los compuestos en D1 y los carbamatos en D2 se considera como siendo mayor. D1 en combinación con D2 no describen ningún incentivo que conduciría directa y no ambiguamente al experto en la técnica que enfrenta el problema técnico anterior para la solución actualmente reivindicada.

Los intermediarios reivindicados en las reivindicaciones 20-23 solamente son patentables juntos con la reivindicación principal patentable.

Re Punto VIII

El término no limitativo "opcionalmente sustituido" en las reivindicaciones hace el alcance de la reivindicación principal dudoso y abarca posibilidades aún no exploradas por el Solicitante y el cual por consiguiente no sería capaz de resolver el problema técnico de la presente solicitud (Artículo 6 PCT en combinación con el Artículo 33(3) PCT).

Docket No: 10628

INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

International Application No.: PCT/US2007/063250
International Filing Date: 05 March 2007
Priority Date: 07 March 2006
Applicant: Bristol-Myers Squibb Company

For: PYRROLOTRIAZINE ANILINE PRODRUG
COMPOUNDS USEFUL AS KINASE INHIBITORS

International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
CH-1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No. 41-22 338 8720

92 BIS CHANGE

SIR:

Please amend the records in the above international application to correct the address of applicant /inventor Katerina Leftheris as follows:

92 Richmond Drive
Skillman, New Jersey 08558
United States of America

Please note that the 30-month priority date is **September 7, 2008**. Accordingly, we would appreciate it if the change was recorded before that date. Please issue form PCT/IB/306 and forward it to us as soon as possible.

Respectfully submitted,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

By: Laurelee A. Duncan
Laurelee A. Duncan, Attorney for Applicants
Reg. No. 44,096
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
Telephone: (609) 252-5323

Dated: August 12, 2008

cc: PCT Legal at the USPTO
Facsimile No. 571-273-0459

OFICINA INTERNACIONAL DE WIPO

Solicitud Internacional No. : PCT/US2007/063250
 Fecha de presentación Internacional : Marzo 5, 2007
 Fecha de prioridad : Marzo 7, 2006
 Solicitante : Bristol-Myers Squibb Company
 Para : COMPUESTOS DE PROFARMACO DE
 PIRROLOTRIAZINA ANILINA UTILES
 COMO INHIBIDORES DE CINASA

Oficina Internacional de WIPO
 34, chemin de Colombettes
 CH-1211 Ginebra 20, Suiza

CAMBIO 92 BIS

SEÑOR:

Favor de enmendar los registros en la solicitud internacional anterior para corregir la dirección del solicitante/inventor Katerina Leftheris como sigue:

92 Richmond Drive
 Skillman, New Jersey 08558
 Estados Unidos de América

Favor de observar que la fecha de prioridad de 30 meses es **Septiembre 7, 2008**. Por consiguiente, apreciaríamos que el cambio se registre antes de esa fecha. Favor de emitir la forma PCT/IB/306 y enviárnosla lo antes posible.

Respetuosamente sometido

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Por: _____
 Laurelee A. Duncan, Abogado de los Solicitantes
 Reg. No. 44,096
 Apartado Postal 4000
 Princeton, New Jersey 08543-4000
 Teléfono: (609) 252-5323

Fechada: Agosto 21, 2008
 cc: Legal PCT en la USPTO
 Fax No. 571-273-0459

00045

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

WANG, Joseph C.
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
19 August 2008 (19.08.2008)Applicant's or agent's file reference
10628 PCTInternational application No.
PCT/US2007/063250

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
05 March 2007 (05.03.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

LEFTHERIS, Katerina
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

LEFTHERIS, Katerina
92 Richmond Drive
Skillman, NJ 08558
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Sason Elisabeth

Facsimile No. +41 22 338 90 90

e-mail pt07.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 07

Form PCT/IB/306 (July 2008)

I/DRGDY8CM0

00046

RECEIVED
BMS PATENT LAW

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/063250

10628-WO-PCT

MAY 24 2007

From the INTERNATIONAL BUREAU

Docketed Item PCT
Due Date JW
Attorney E
NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

WANG, Joseph C.
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 09 May 2007 (09.05.2007)	
Applicant's or agent's file reference 10628 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/063250	International filing date (day/month/year) 05 March 2007 (05.03.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 March 2006 (07.03.2006)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 March 2006 (07.03.2006) ✓	60/779,851 ✓	US	20 April 2007 (20.04.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Philippe Becamel Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 74 12
---	--

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

(19) Organización De Propiedad Intelectual Mundial
Oficina internacional43) Fecha de publicación internacional
Septiembre 13, 2007 (13.09.2007)

PCT

(10) Número De Publicación Internacional
WO 2007/103839 A3(51) Clasificación de patente internacional:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)(21) Número de aplicación internacional:
PCT/US2007/063250(22) Fecha de presentación internacional:
Marzo 5, 2007 (05.03.2007)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
60/779,851 Marzo 7, 2006 (07.03.2006) US(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Apartado Postal 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para EUA solamente): **LIU, Chunjian** [CN/US]; Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **LEFOTHERIS, Katerina** [US/US]; Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **VRUDHULA, Vivekananda M.** [US/US]; 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **LIN, James** [US/US]; Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US).(74) Agentes: **WANG, Joseph C.** y otros; Bristol-Myers Squibb Company, Apartado Postal 4000, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa, para cada clase de protección nacional): 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, GT, 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, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO, (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (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).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- según el derecho del solicitante para solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))
- según el derecho del solicitante a reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicada:

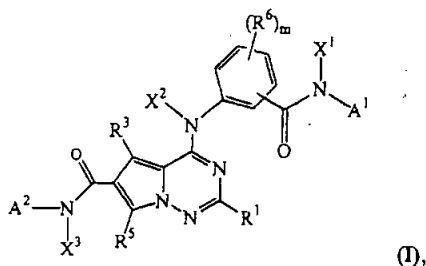
- con reporte de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volverlo a publicar en el caso de la recepción de las enmiendas.

Fecha de publicación del reporte de búsqueda

Junio 5, 2008

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al inicio de cada punto regular del Boletín Oficial PCT

(54) Título: COMPUESTOS DE PROFARMACO DE PIRROLOTRIAZINA ANILINA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA

(57) Resumen: Compuestos que tienen la Fórmula (I), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde al menos uno de X¹, X² ó X³ es (i), y cualquier X¹, X² ó X³ restante es hidrógeno, los cuales son útiles como inhibidores de cinasa, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A¹, A² y m son como se describen en la presente.

COMPUESTOS DE PROFARMACO DE PIRROLOTRIAZINA ANILINA UTILES COMO
INHIBIDORES DE CINASA

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a compuestos de
pirroлотriazina, más particularmente, a profármacos de
compuestos de pirroлотriazina anilina útiles para el
tratamiento de condiciones asociadas con cinasa p38. La
invención adicionalmente pertenece a composiciones
10 farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo
con la invención, útiles para el tratamiento de condiciones
asociadas con cinasa p38 y métodos para inhibir la actividad de
cinasa p38 en un mamífero.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Un gran número de citocinas participan en la
respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . La
sobreprroducción de citocinas tales como IL-1 y TNF- α está
implicada en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo
enfermedad de intestino inflamatorio, artritis reumatoide,
20 psoriasis, esclerosis múltiple, apoplejía por endotoxina,
osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, e insuficiencia cardiaca
congestiva, entre otras [Henry y col., *Drugs Fut.*, 24:1345-1354
(1999); Salituro y col., *Curr. Med. Chem.*, 6:807-823 (1999)].
La evidencia en pacientes humanos indica que los antagonistas
25 de proteína de citocinas son efectivos en el tratamiento de

enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, anticuerpo monoclonal a TNF- α (Enbrel)[Rankin y col., *Br. J. Rheumatol.*, 34:334-342 (1995)], y proteína de fusión de receptor-Fc TNF- α soluble (Etanercept)[Moreland y col., *Ann. Intern. Med.*, 130:478-486 (1999)].

La biosíntesis del TNF- α ocurre en muchos tipos celulares en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso, ó trauma. Los mediadores importantes de la producción de TNF- α son las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAP, por sus siglas en inglés), y en particular, cinasa p38. Estas cinasas se activan en respuesta a varios estímulos de estrés, incluyendo pero no limitado a citocinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y choque osmótico. La activación de p38 requiere la fosforilación dual por cinasas MAP cinasa en contra corriente (MKK3 y MKK6) en treonina y tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isozimas p38.

Existen cuatro isoformas conocidas de p38, por ejemplo, p38- α , p38 β , p38 γ , y p38 δ . Las isoformas α y β se expresan en células inflamatorias y son mediadores clave de la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en células resulta en niveles reducidos de expresión de TNF- α . Además, la administración de inhibidores p38 α y β en modelos de enfermedad inflamatoria en animales ha probado que tales inhibidores son efectivos en el tratamiento de aquellas

enfermedades. Como consecuencia, las enzimas p38 cumplen un papel importante en los procesos inflamatorios mediados por IL-1 y TNF- α . Los compuestos que reportan inhibir la cinasa p38 y citocinas tales como IL-1 y TNF- α para el uso en el tratamiento

5 de enfermedades inflamatorias se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,277,989 y 6,130,235 de Scios, Inc; Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,147,080 y 5,945,418 de Vertex Pharmaceuticals Inc; Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,251,914, 5,977,103 y 5,658,903 de Smith-Kline Beecham Corp.;

10 Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,932,576 y 6,087,496 de G.D. Searle & Co.; WO 00/56738 y WO 01/27089 de Astra Zeneca; WO 01/34605 de Johnson & Johnson; WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de cinasa p38); WO 00/56738 (derivados de piridina y pirimidina para el mismo propósito);

15 WO 00/12497 (discute la relación entre inhibidores de cinasa p38); y WO 00/12074 (compuestos piperazina y piperidina útiles como inhibidores de p38).

La presente invención proporciona ciertos profármacos de compuestos pirrolotriazina, particularmente, compuestos

20 pirrolotriazina anilina útiles como inhibidores de cinasa, particularmente cinasas p38 α y β . Los compuestos pirrolotriazina útiles como inhibidores de tirosina cinasa se describen en la solicitud de patente de los Estados Unidos Serie No. 09/573,829, presentada el 18 de Mayo de 2000,

25 asignada al presente cesionario. Los métodos de tratamiento de

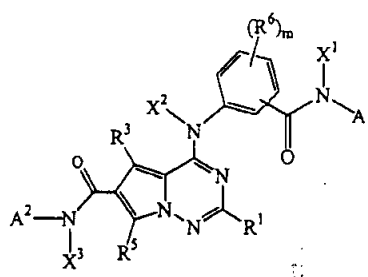
condiciones asociadas con cinasa p38 así como los compuestos pirrolotriazina útiles para este propósito se describen en la solicitud de patente de los Estados Unidos Serie No. 10/036,293, asignada al presente cesionario y que tiene
5 inventores comunes con esta, la cual reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 60/249,877, presentada el 17 de Noviembre de 2000, y Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 60/310,561, presentada el 7 de Agosto de 2001. Los compuestos pirrolotriazina sustituidos con un
10 grupo ácido que reportan tener actividad inhibitoria de sPLA_2 se describen en WO 01/14378 A1 de Shionogi & Co., Ltd, publicada el 1 de Marzo de 2001 en Japonés. Cada una de las solicitudes de patente, patentes, y publicaciones referidas aquí se incorporan aquí por referencia.

15 Las estrategias ó metodologías del profármaco se pueden usar para mejorar marcadamente las propiedades de un fármaco ó para superar una deficiencia inherente en las propiedades farmacéuticas ó farmacocinéticas de un fármaco. Los profármacos son nuevas entidades químicas las cuales, en la
20 administración al paciente, regeneran la molécula de origen dentro del cuerpo. Un gran número de estrategias de profármaco existen las cuales proporcionan opciones en modulación de las condiciones para regeneración del fármaco de origen, las propiedades físicas, farmacéuticas, ó farmacocinéticas del
25 profármaco, y la funcionalidad a la cual las modificaciones del

profármaco se pueden unir. Sin embargo, ninguna de las tecnologías existentes enseña ó sugiere los profármacos específicos del presente descubrimiento. Es frecuentemente difícil y no directa la identificación de profármacos con propiedades deseadas.

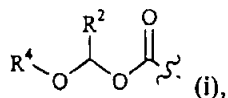
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En una modalidad, la invención actual pertenece a compuestos de la fórmula I:



incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

al menos uno de X^1 , X^2 ó X^3 es



y cualquier X^1 , X^2 ó X^3 restante es hidrógeno;

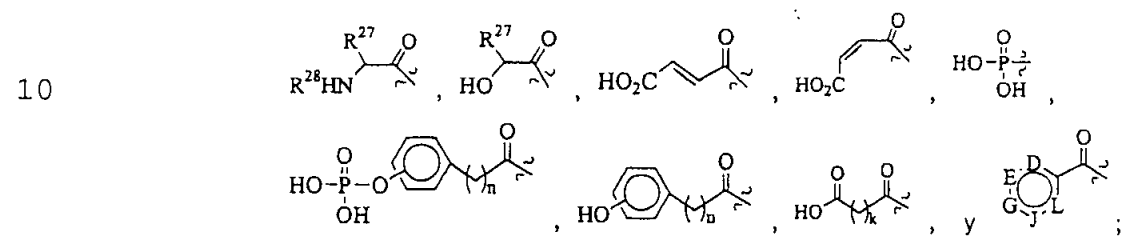
A^1 y A^2 son cada uno independientemente seleccionados de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^1 , R^3 y R^5 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -

OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R^{14a}, -NR¹⁴R^{14a}, -SO₂NR¹⁴R^{14a}, -NR¹⁴SO₂NR^{14a}R^{14b},
 NR^{14a}SO₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)R^{14a}, -NR¹⁴CO₂R^{14a}, -NR¹⁴C(=O)NR^{14a}R^{14b},
 halógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido
 5 y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R² es independientemente seleccionado de hidrógeno y
 alquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es independientemente seleccionado de:



R⁶ se une a cualquier átomo de carbono disponible del
 anillo fenilo y en cada caso es independientemente seleccionado
 15 de alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, trifluorometoxi,
 trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, alcanoiloxi, tiol,
 alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo,
 carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltiono, ariltiono,
 arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico,
 20 alquisulfonilo, sulfonamido, fenilo, bencilo, ariloxi y
 benciloxi, en donde cada grupo R⁶ a su vez puede ser
 adicionalmente sustituido por uno ó dos R¹⁸;

R¹⁴, R^{14a} y R^{14b} se seleccionan independientemente de
 hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo
 25 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente

sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, excepto cuando R^{14} se une a un grupo sulfonilo, como en $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, y $-NR^{14a}SO_2R^{14}$, entonces R^{14} no es hidrógeno;

5 R^{18} se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , alcoxi, alquiltio de C_{1-4} , arilo, heterociclo, (aril)alquilo, ariloxi, y (aril)alcoxi;

10 R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 uno de D, E, G, J ó L es =N- y cada D, E, G, J ó L restante es =C-;

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0 ó 1; y

k es 0, 1 ó 2.

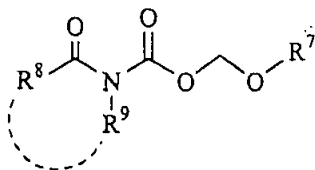
20 La invención adicionalmente pertenece a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula I, y a métodos de tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de cinasa p38 (α y β), que comprenden administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente efectiva de un
25 compuesto de la fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente

aceptables del mismo, y uno ó más portadores, excipientes ó diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En todavía otra modalidad, el presente caso es un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica como se especifica en la presente.

En aún otra modalidad, la invención actual se dirige al uso de un compuesto pirrolotriazina sustituido con carbamato de la fórmula I como un profármaco para liberar un fármaco de origen que contiene el compuesto pirrolotriazina sustituido después de la eliminación de la porción carbamato en animales ó humanos.

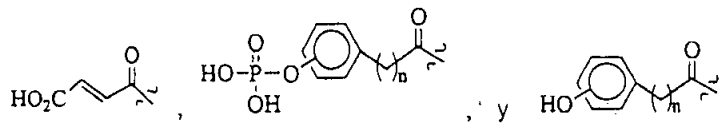
En otra modalidad, la invención actual es para un compuesto que tiene la fórmula II:



(II),
ó sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en

donde

R⁷ se selecciona independientemente de:



R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de alquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido
y heteroarilo opcionalmente sustituido, ó R^8 y R^9 se pueden
5 tomar en conjunto para ser lactama opcionalmente sustituida; y
n es 0 ó 1.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Este descubrimiento se refiere a un procedimiento de
profármaco el cual mejora la exposición máxima y/o la capacidad
10 de incrementar múltiples exposiciones (por ejemplo, múltiples
exposiciones de fármaco mayores que EC_{50} ó EC_{90}) en
intensificaciones de dosis de miembros eficaces de una clase
previamente descrita de inhibidores de cinasa p38. Los
mejoramientos ofrecidos por el profármaco son benéficos, ya que
15 permiten que los niveles de fármaco en el cuerpo sean
incrementados, lo cual proporciona mayor eficacia.

Puesto que los compuestos de la presente invención
pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, se presentan
como mezclas de diaestereómeros y enantiómeros, la presente
20 invención incluye las formas diaestereoisoméricas y
enantioméricas individuales de los compuestos de la Fórmula I,
Fórmula II y Fórmula III, además de las mezclas de los mismos.

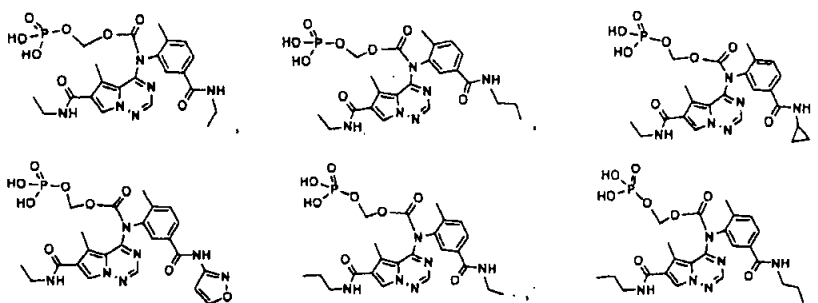
En una modalidad, esta invención se refiere a un
profármaco de carbamato de un compuesto pirrolotriazina. La porción
25 de carbamato incrementa la utilidad de los compuestos de origen

incrementando la absorción de los compuestos en el cuerpo.

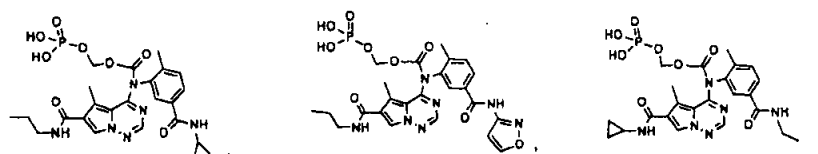
En otra modalidad, este descubrimiento describe profármacos de amidas los cuales son efectivos en el mejoramiento de la utilidad oral de las moléculas de origen en el cuerpo.

Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

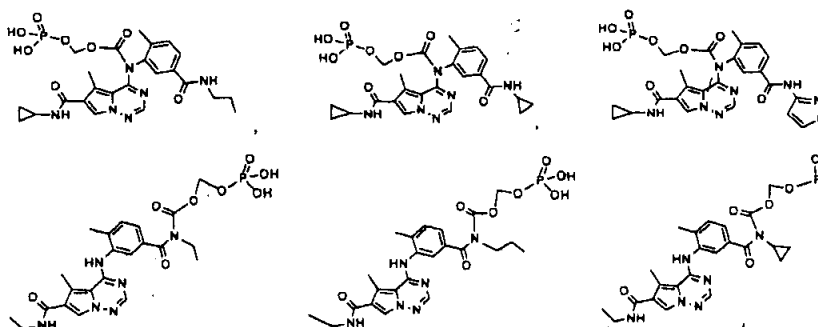
10



15

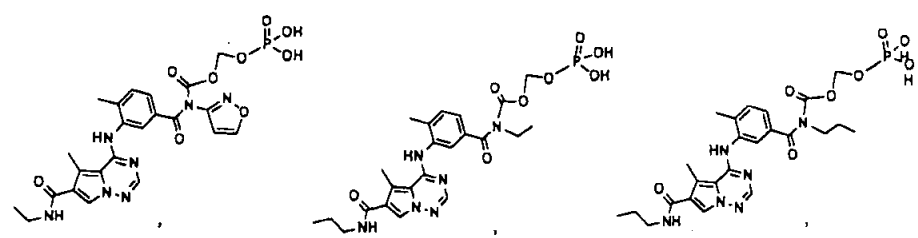


20

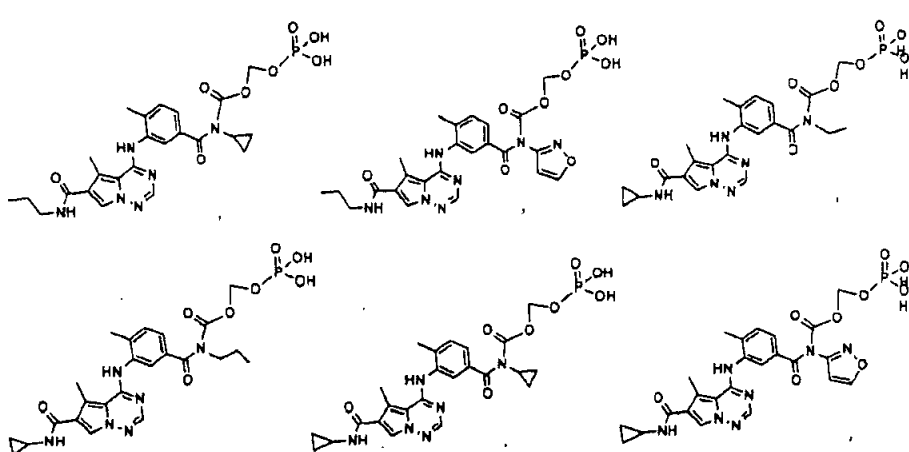


25

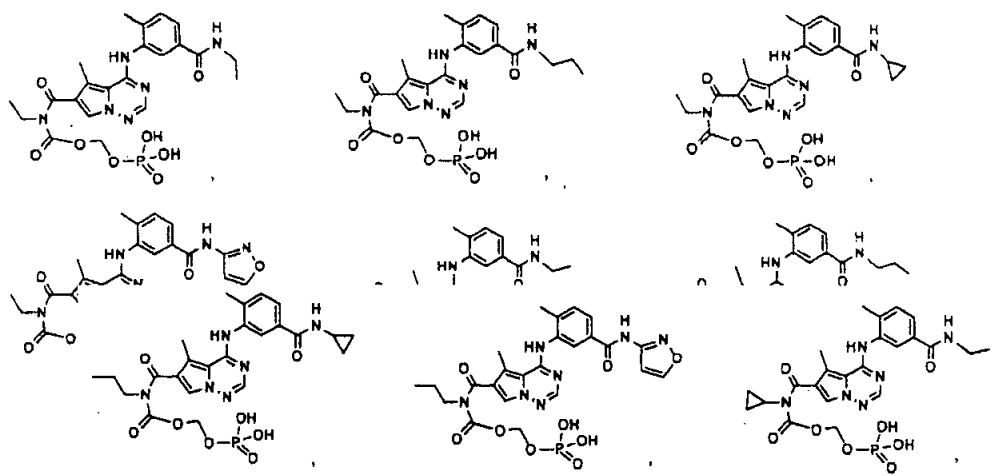
5



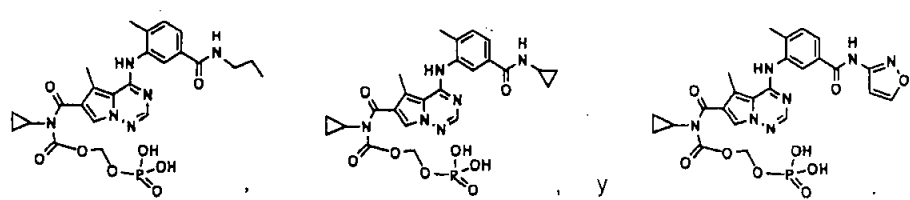
10



15

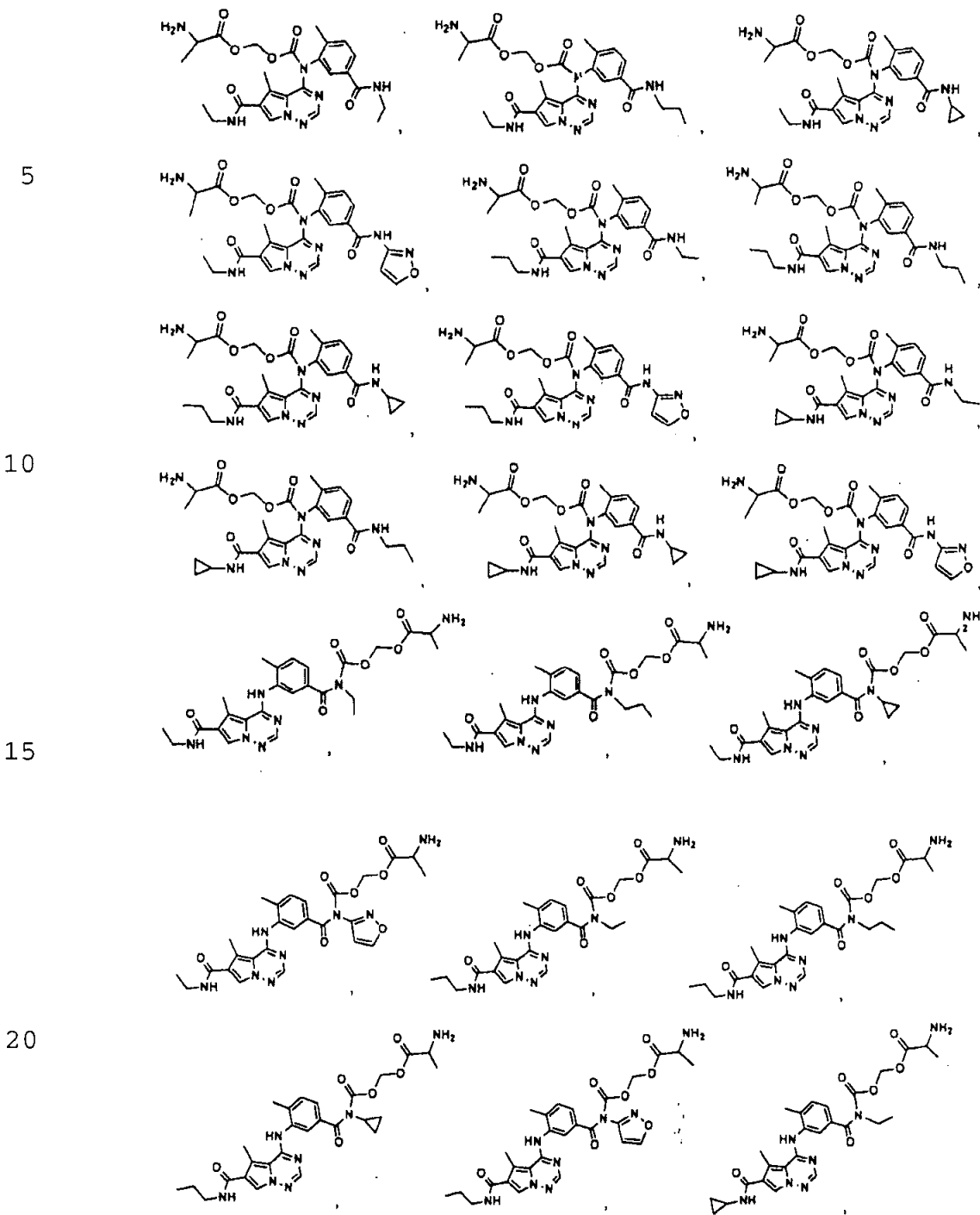


20

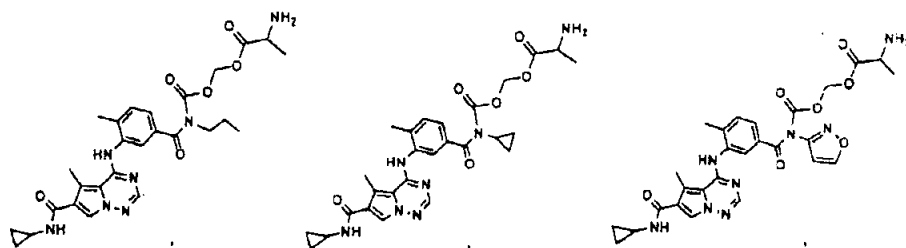


Una modalidad de la presente invención es para
25 compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que

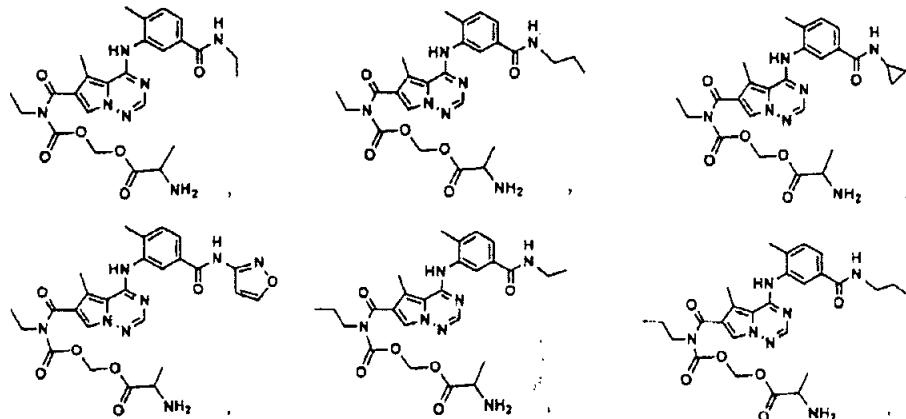
consiste de:



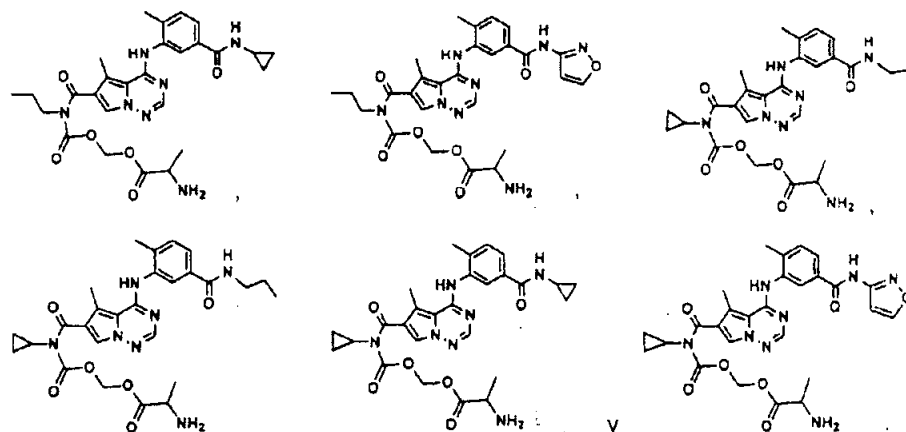
5



10



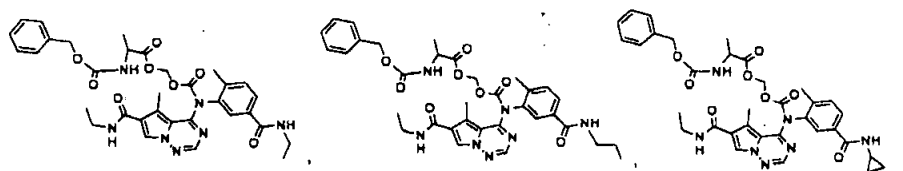
15



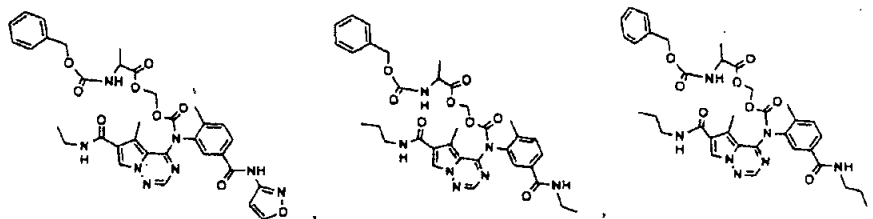
20

Una modalidad de la presente invención es para
compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que
consiste de:

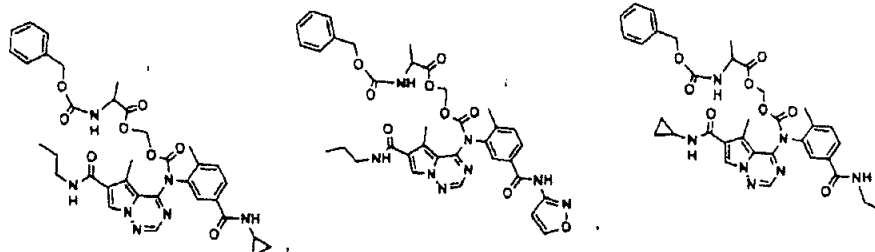
25



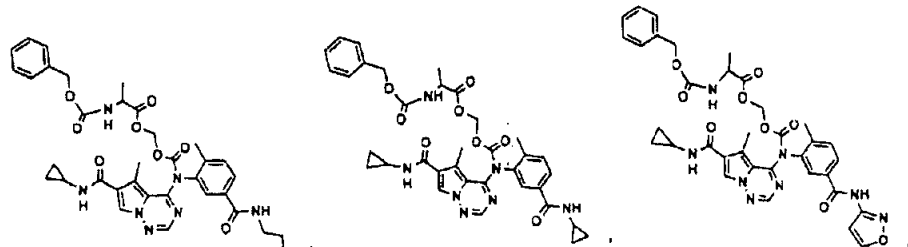
5



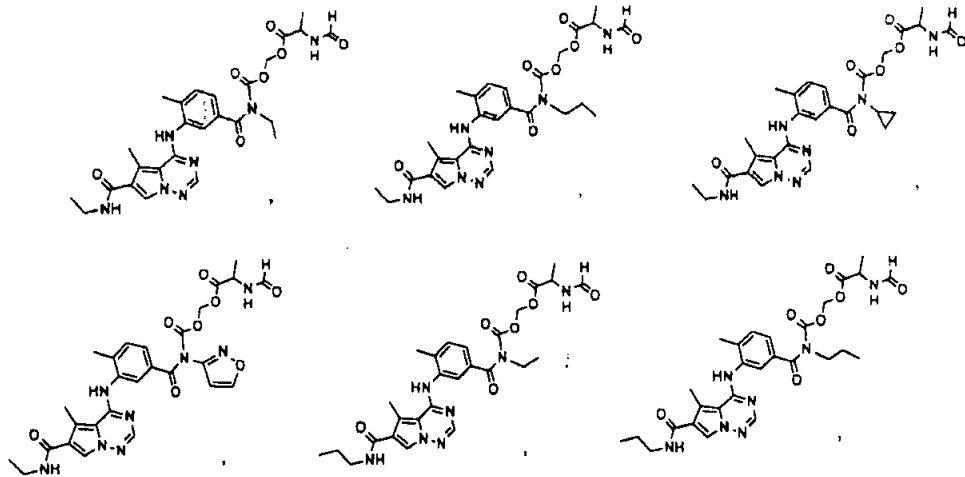
10



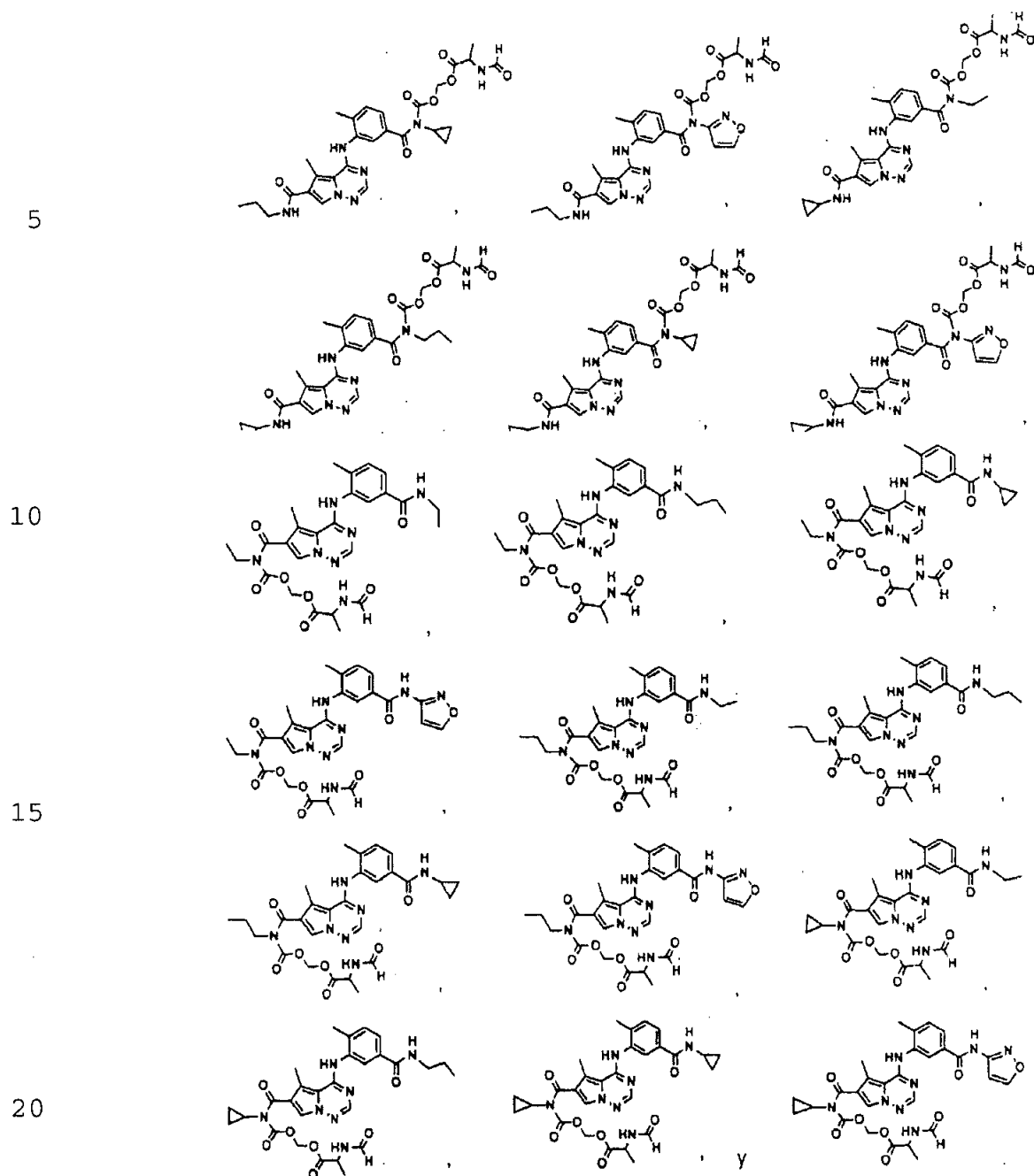
15



20



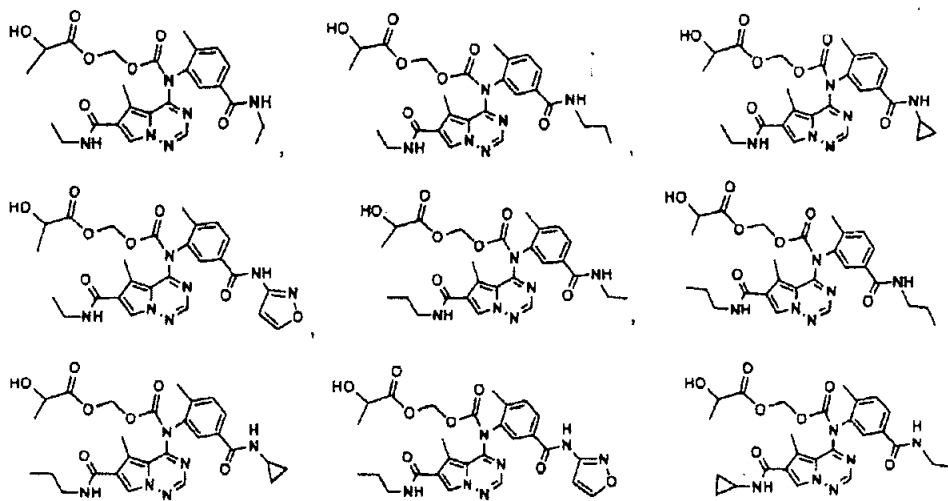
25



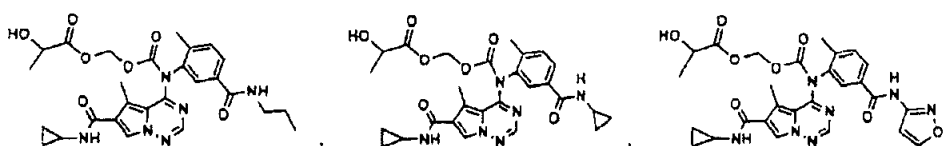
Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que
25 consiste de:

00003

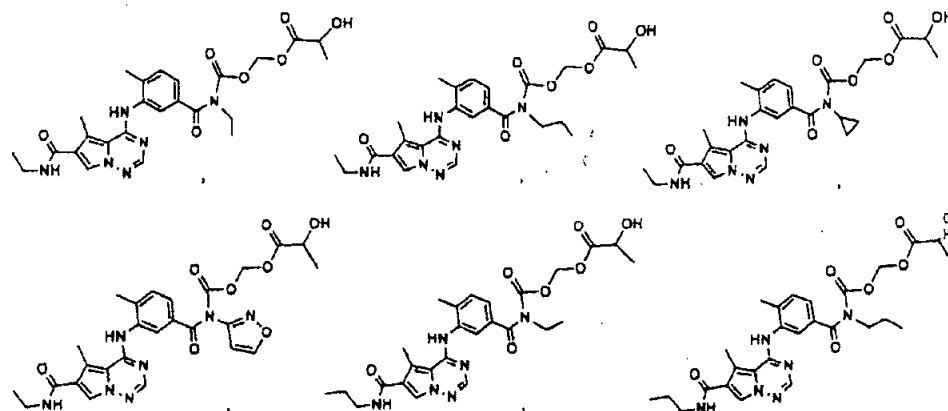
5



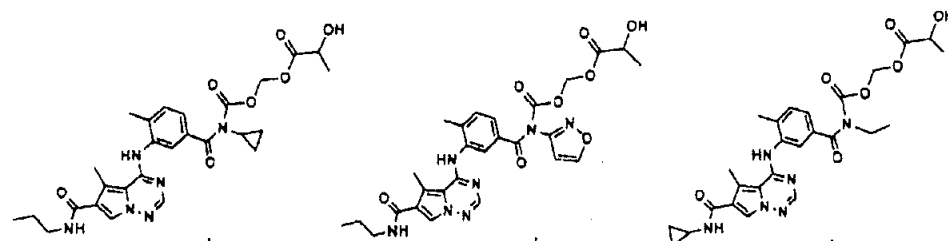
10



15

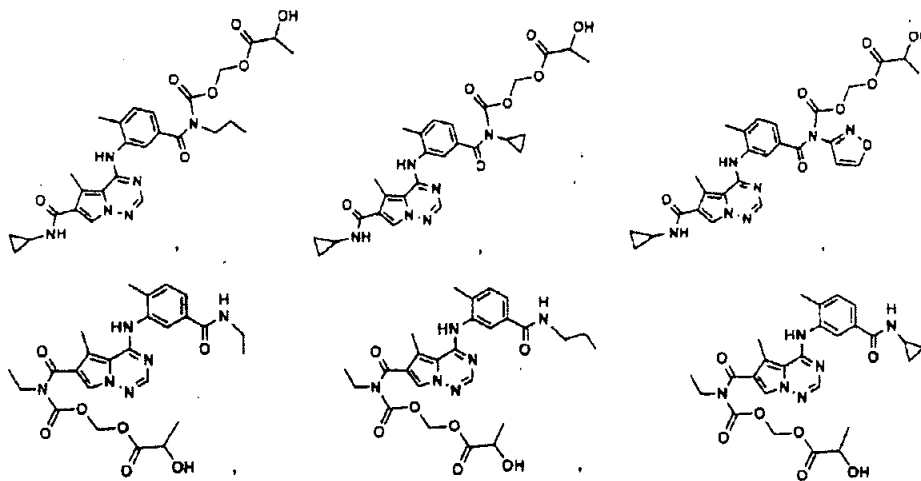


20

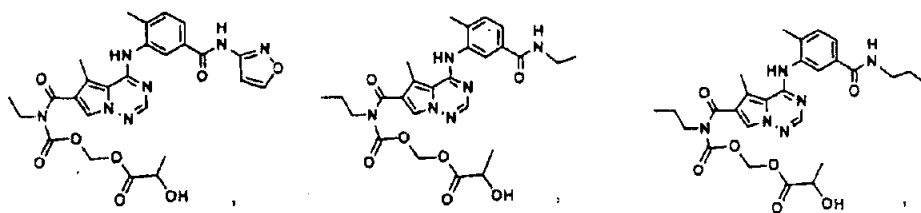


25

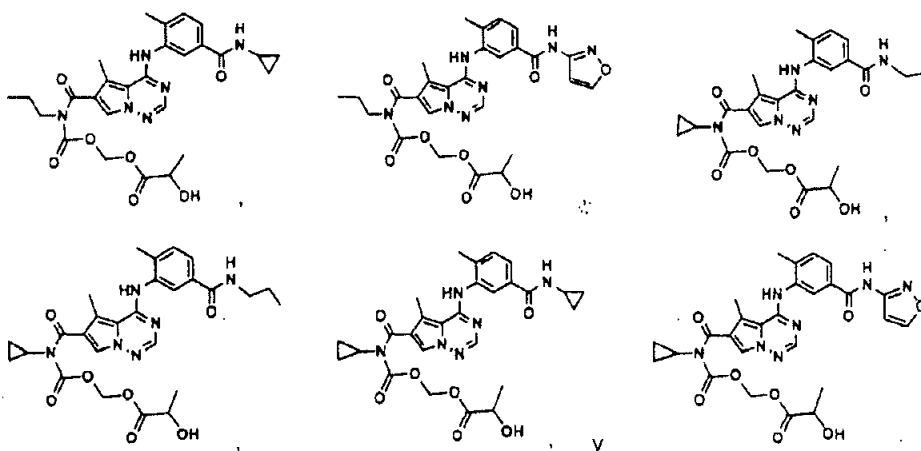
5



10



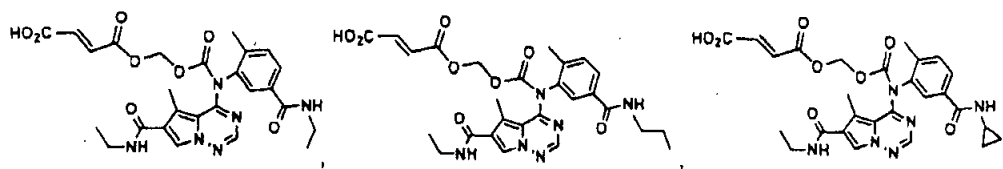
15

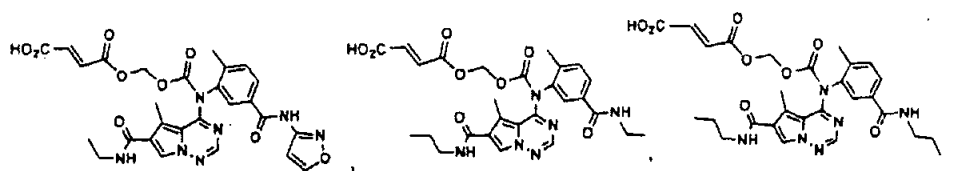


20

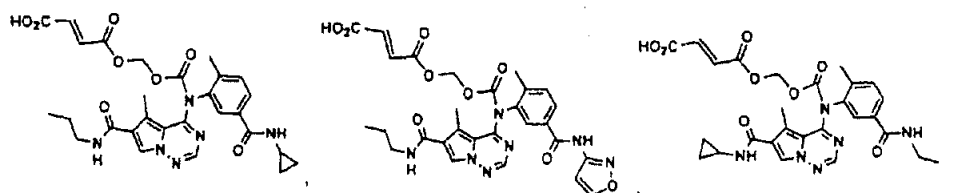
Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

25

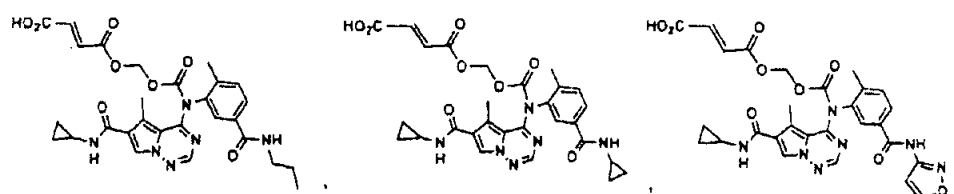




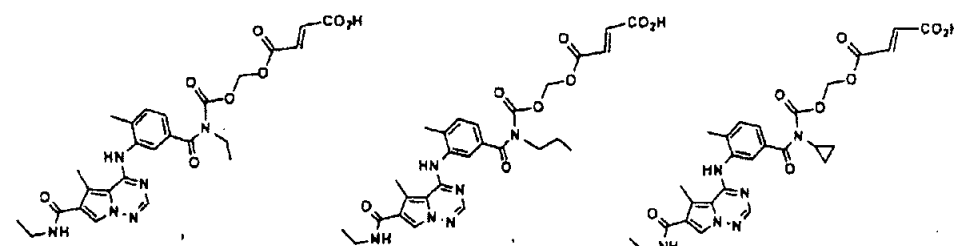
5



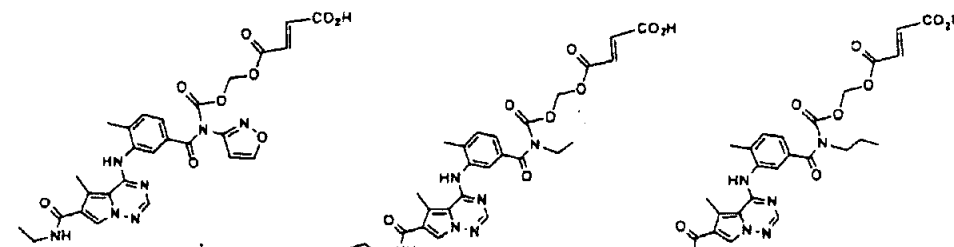
10



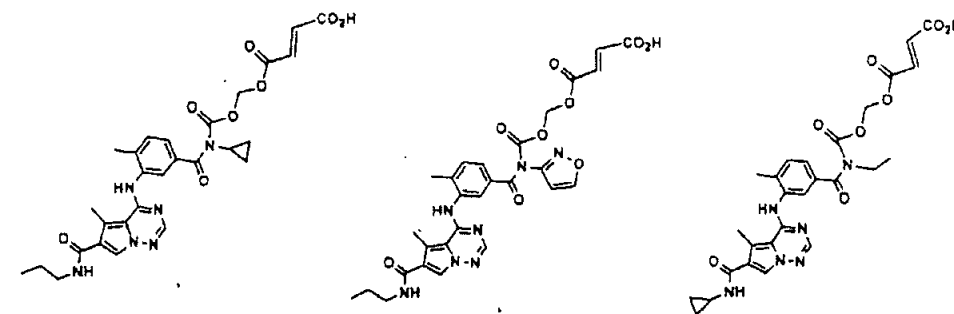
15



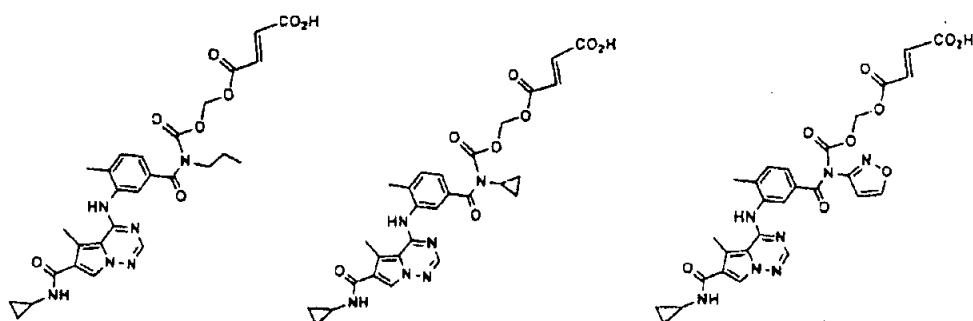
20



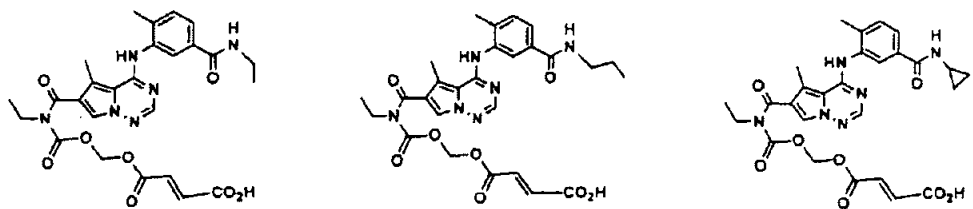
25



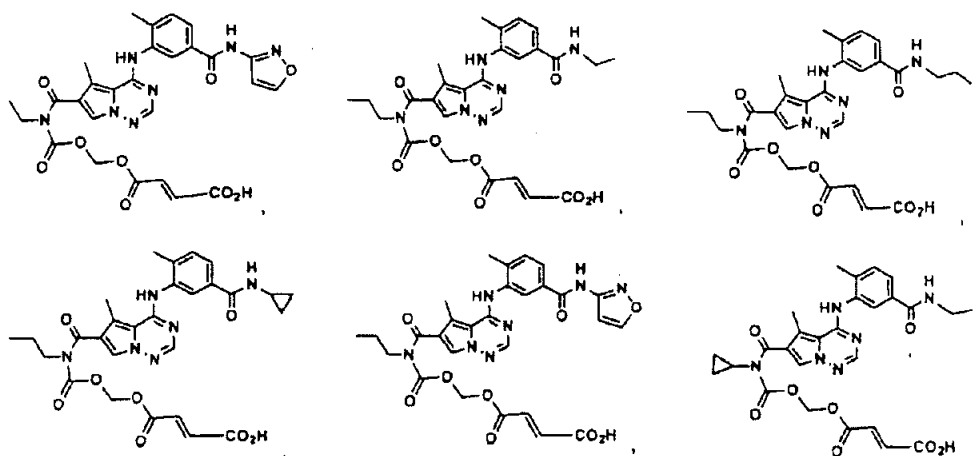
5



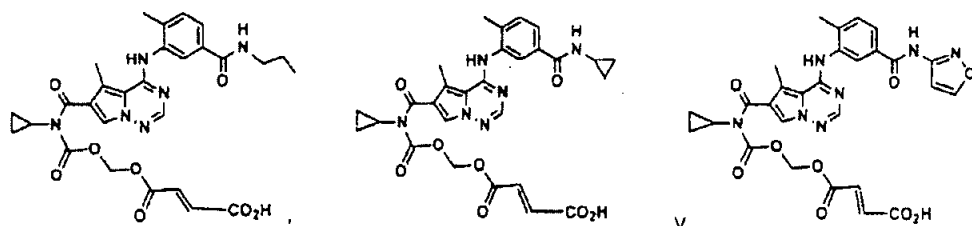
10



15



20

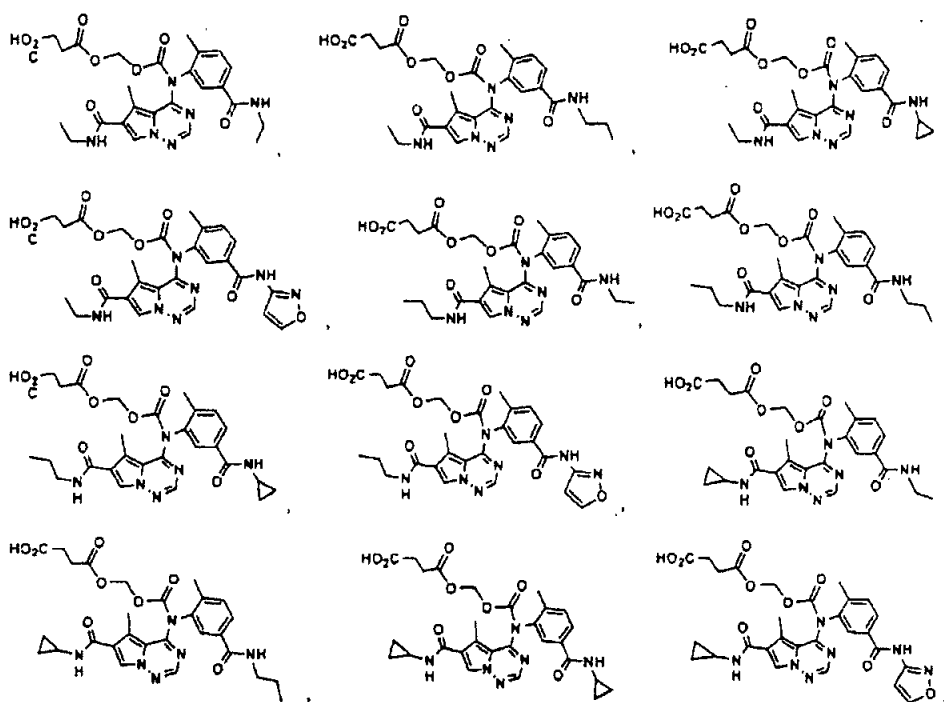


y

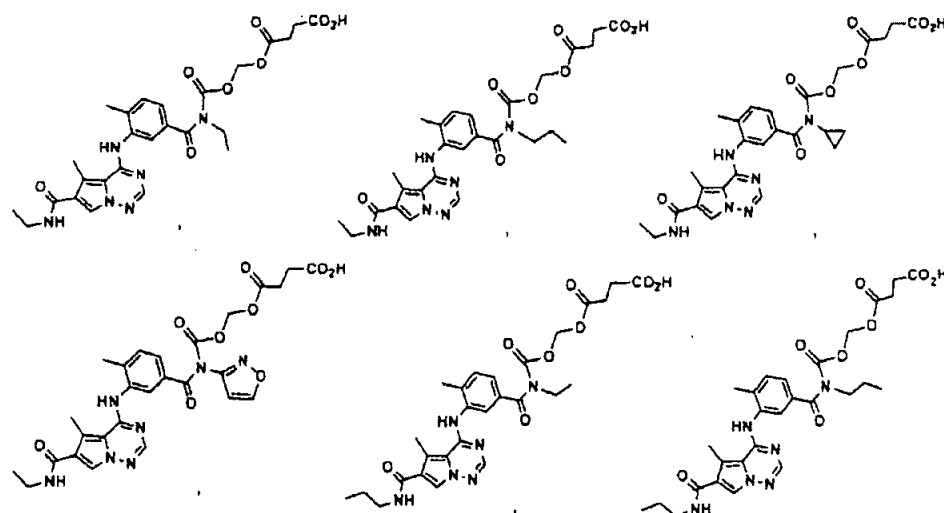
Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

25

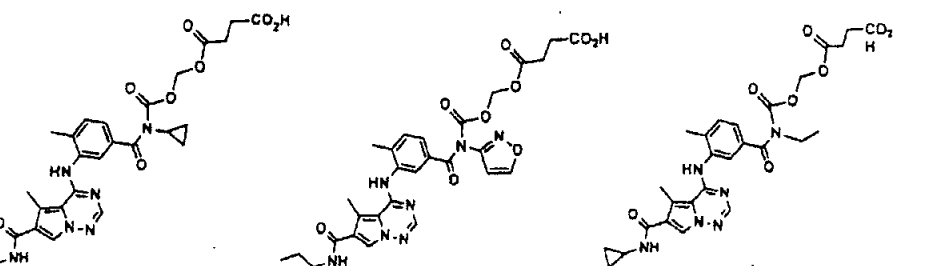
5



10



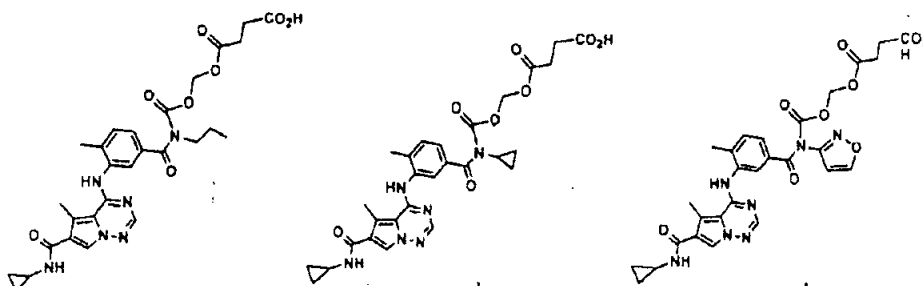
15



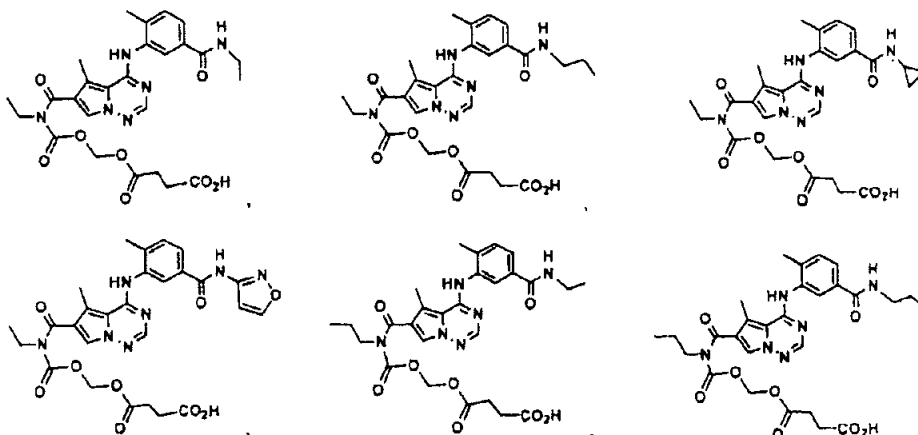
20

25

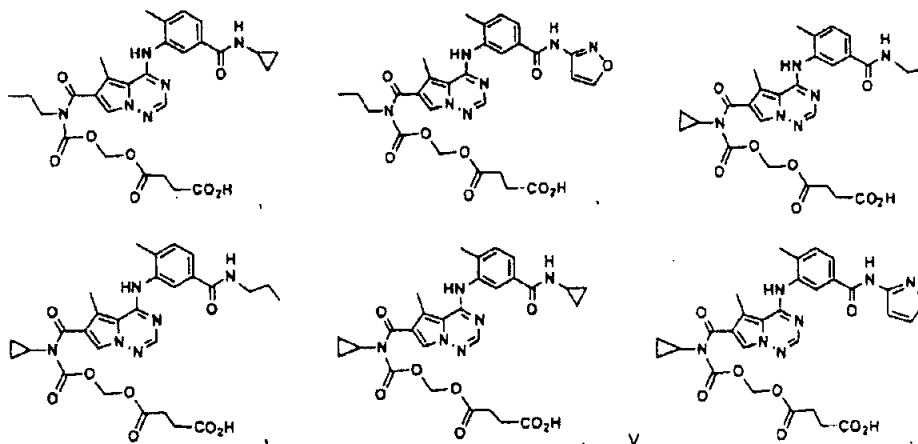
5



10



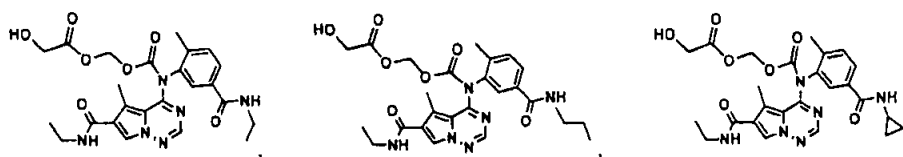
15



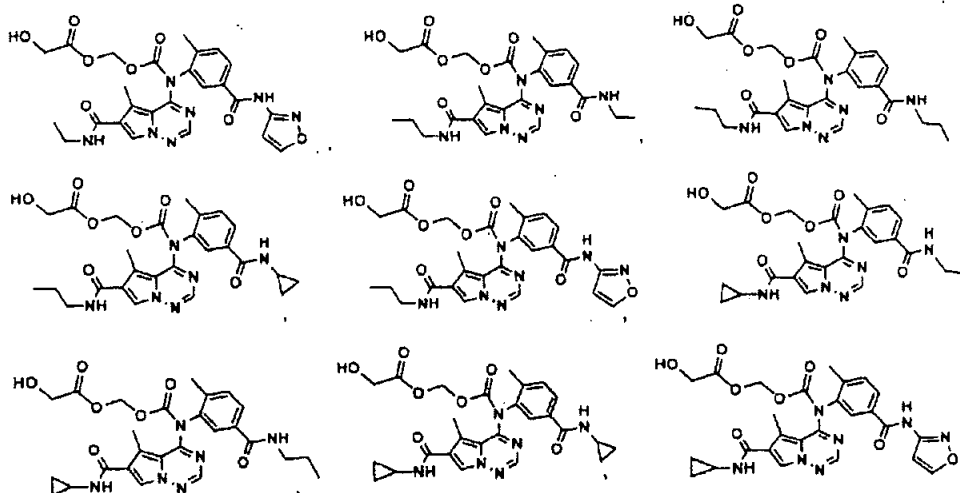
20

Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

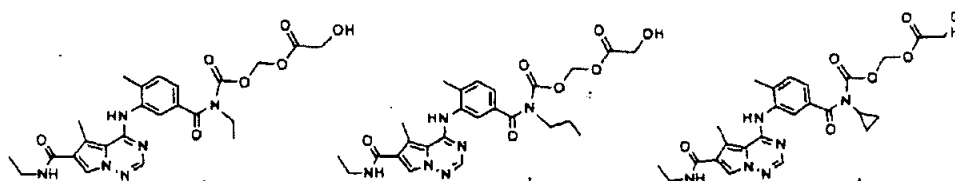
25



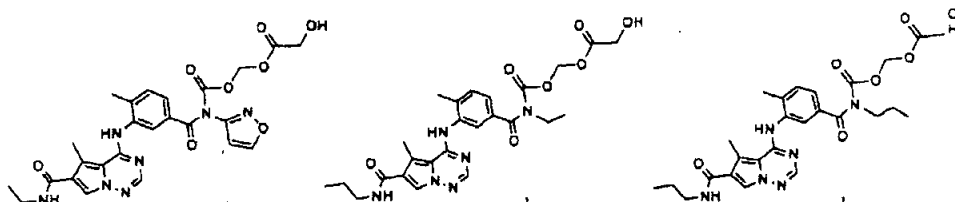
5



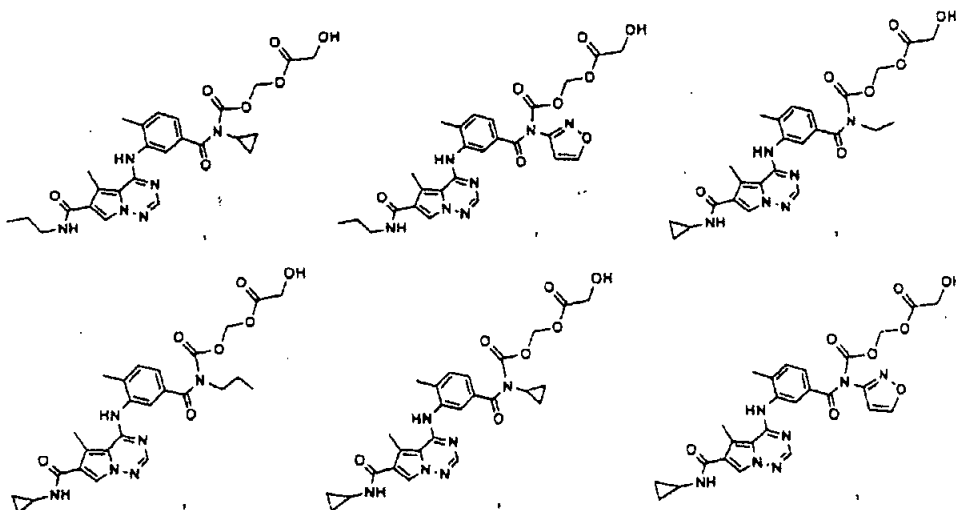
10



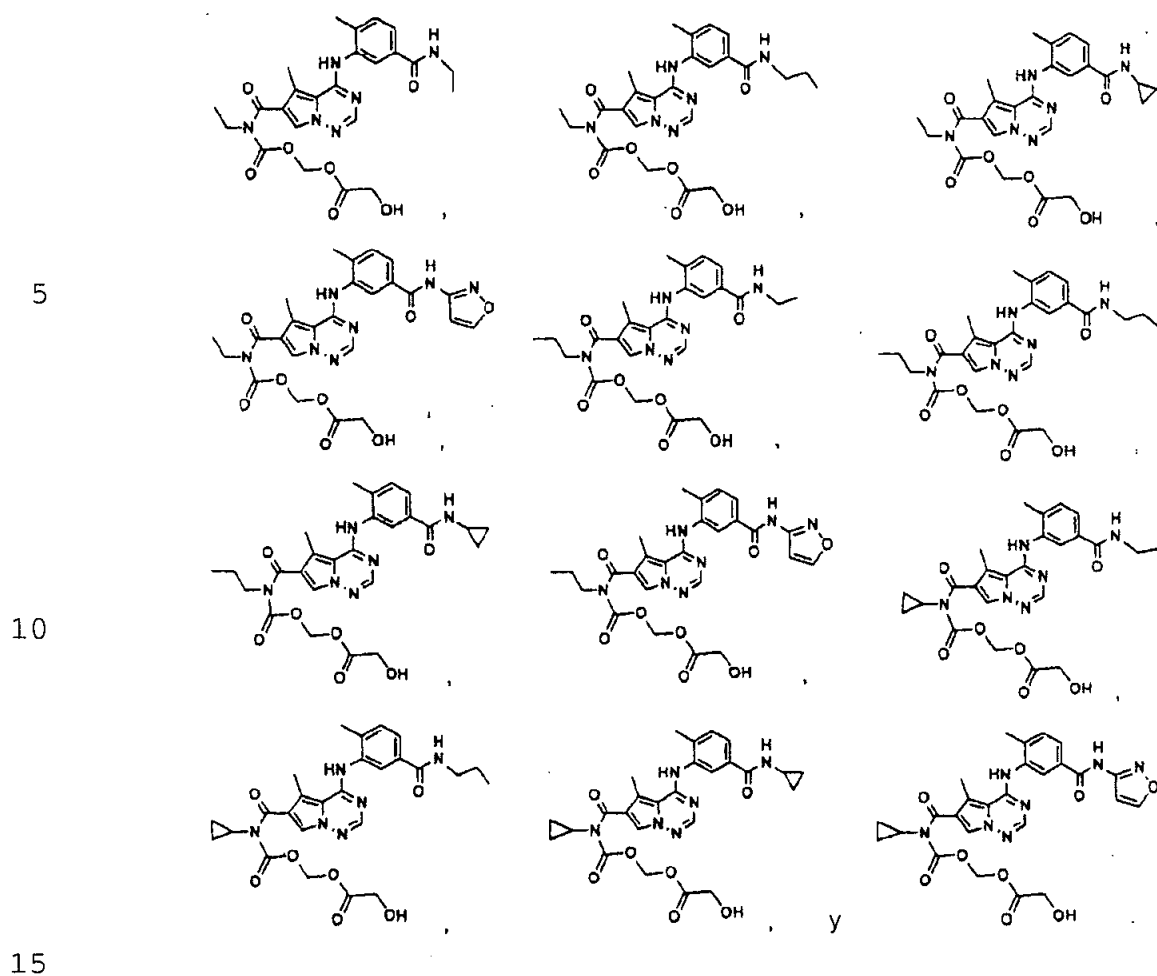
15



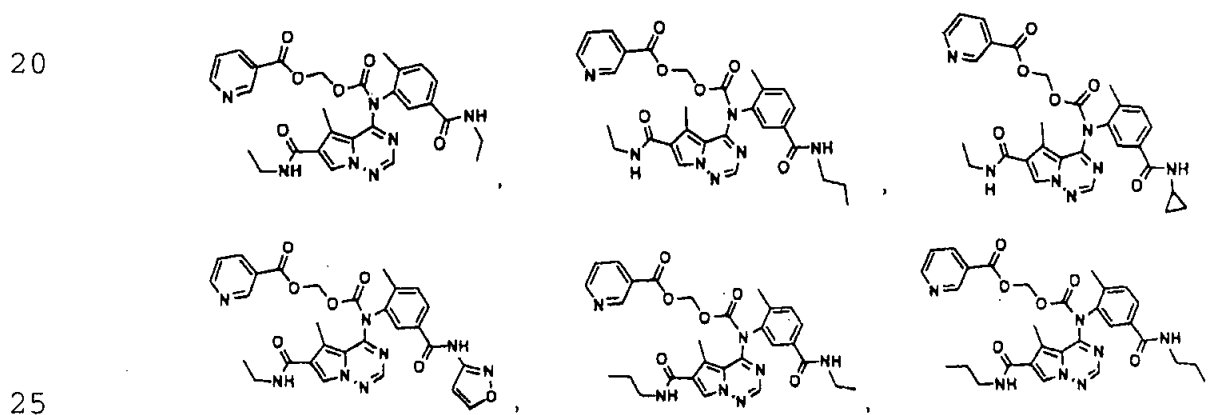
20

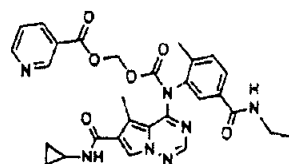
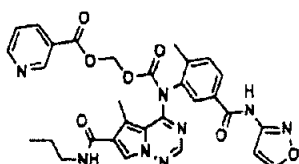
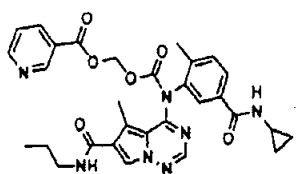


25

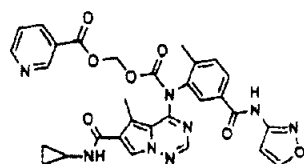
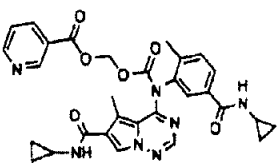
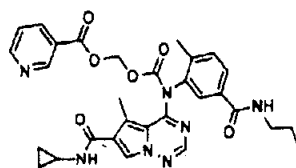


Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

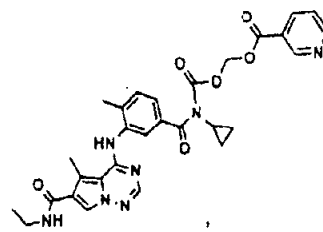
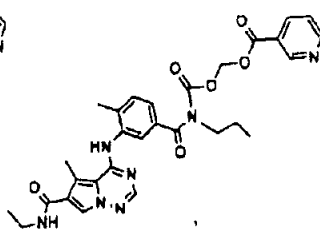
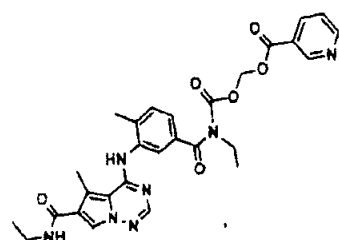




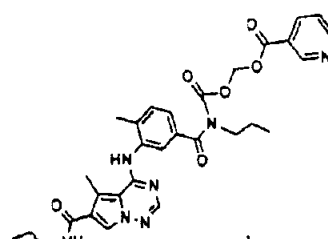
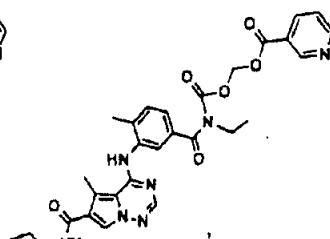
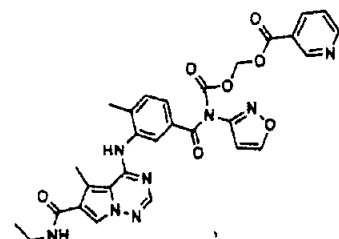
5



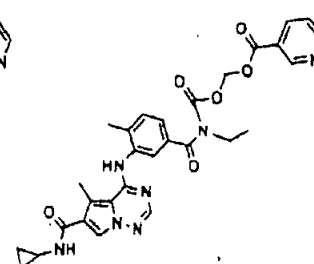
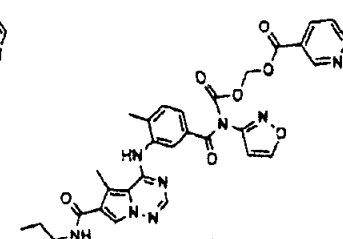
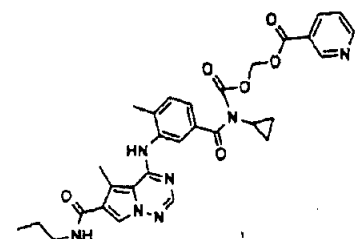
10



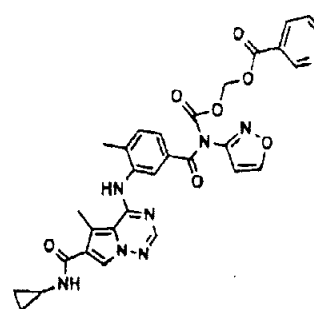
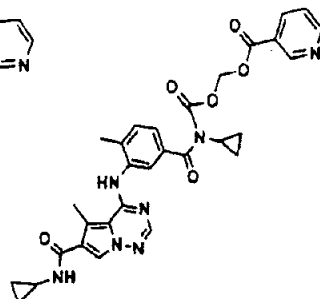
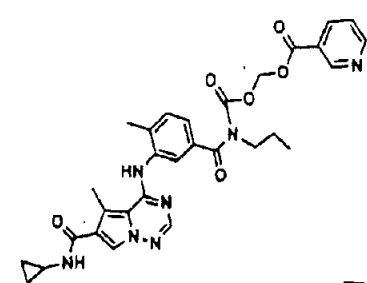
15



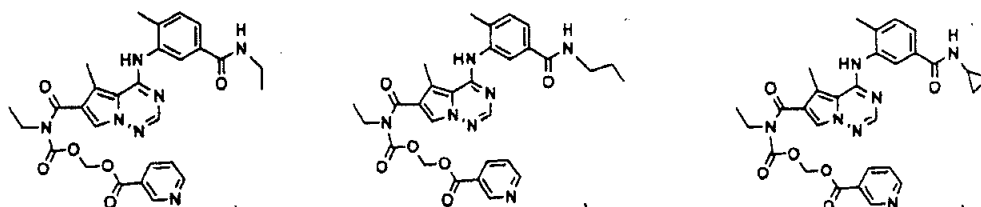
20



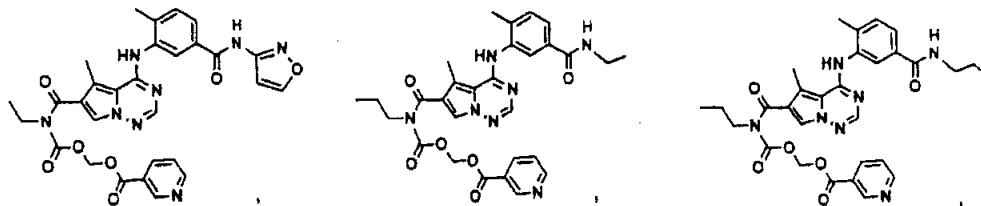
25



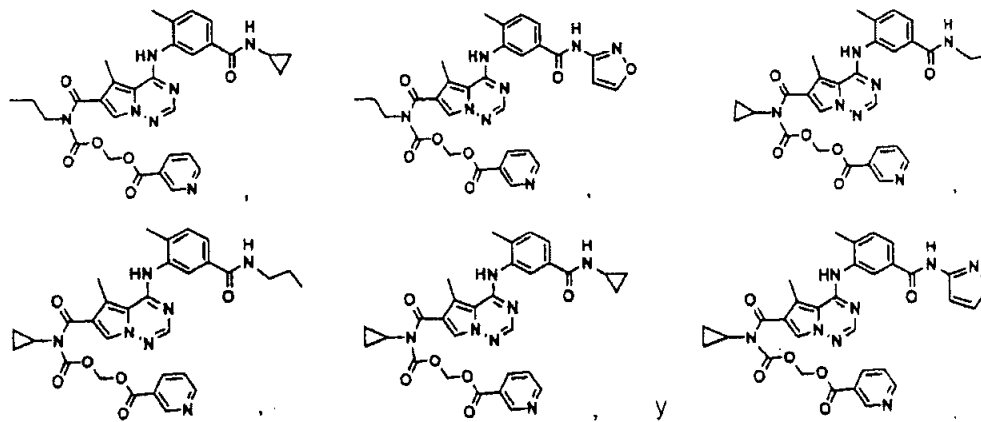
5



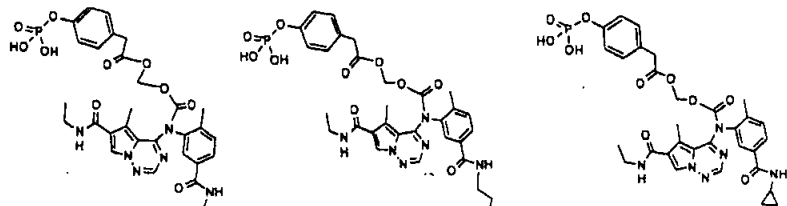
10



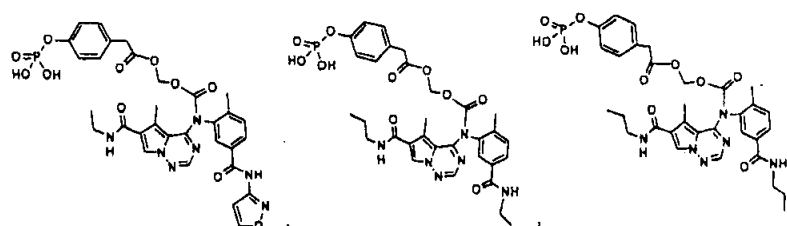
15



20

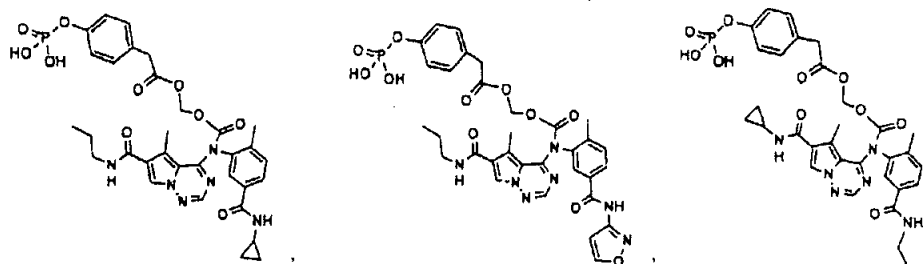


25

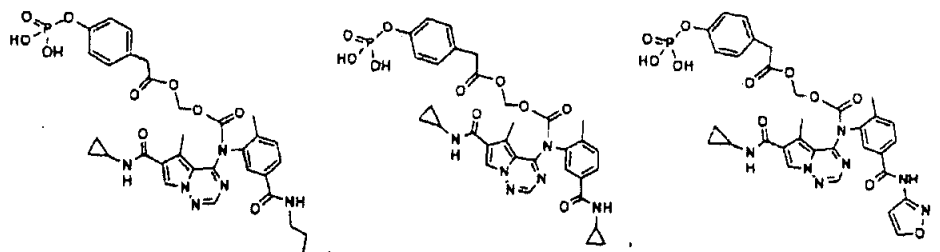


Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

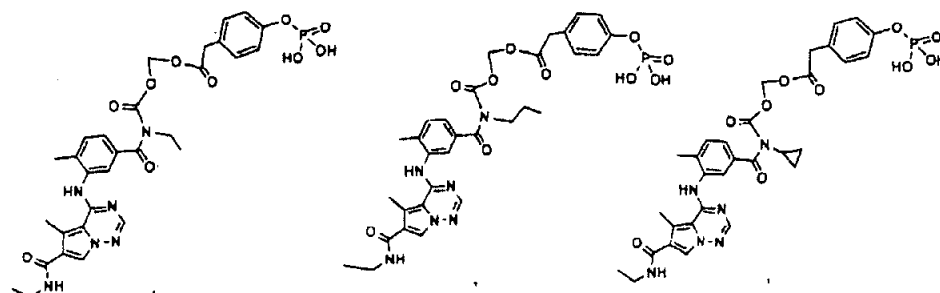
5



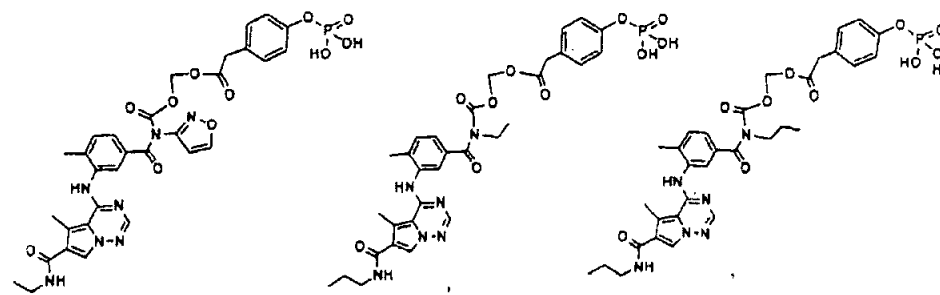
10



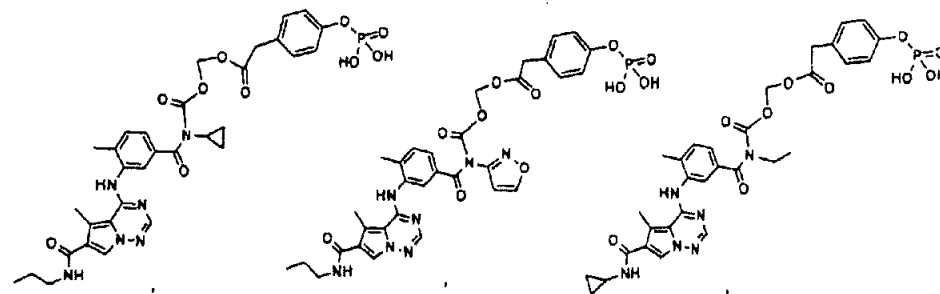
15



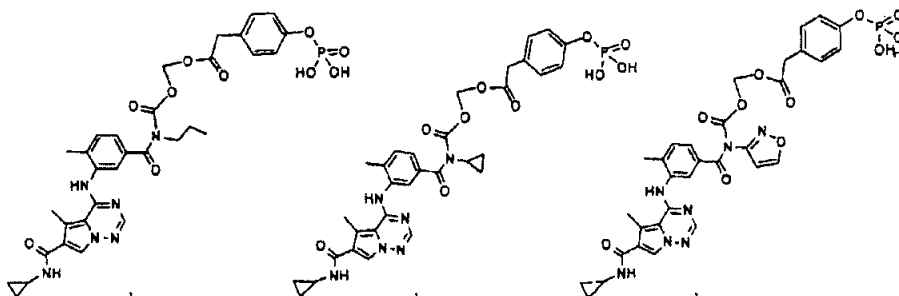
20



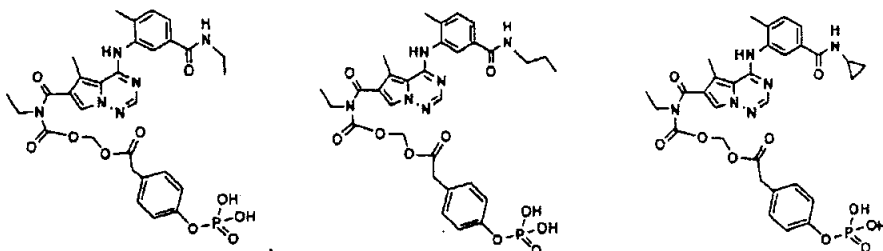
25



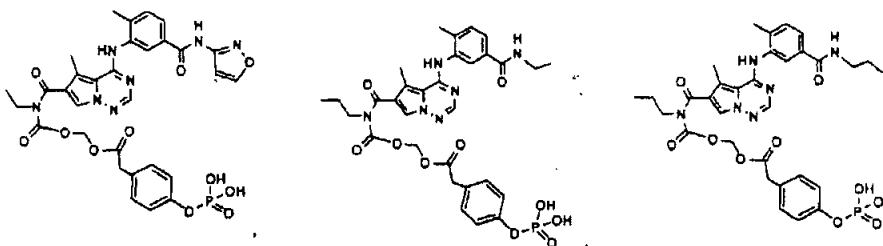
5



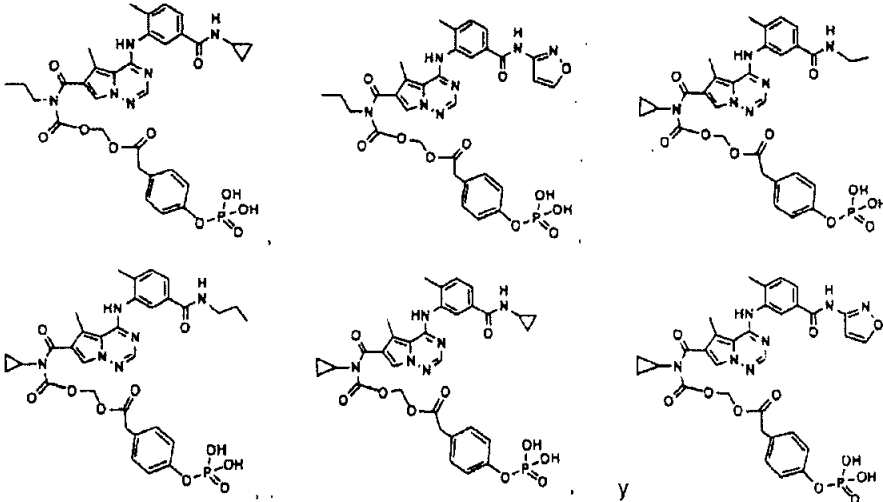
10



15

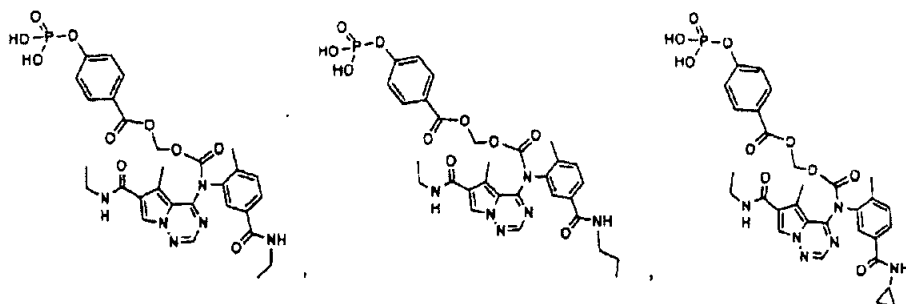


20

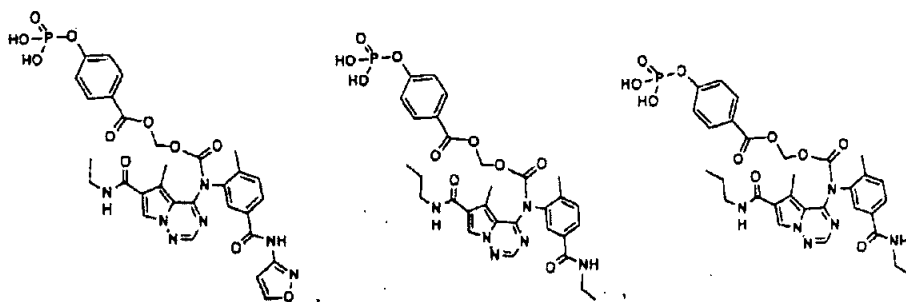


Una modalidad de la presente invención es para
compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que
25 consiste de:

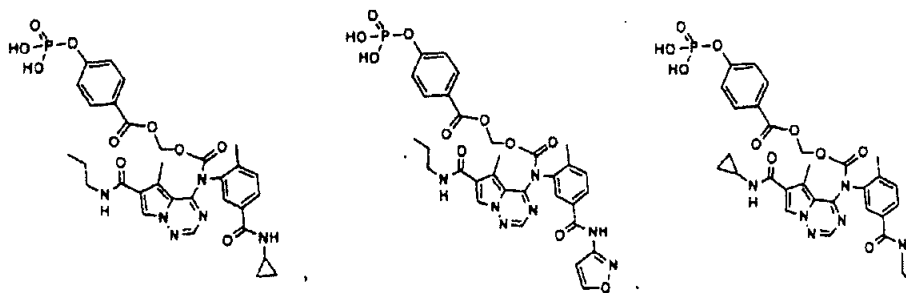
5



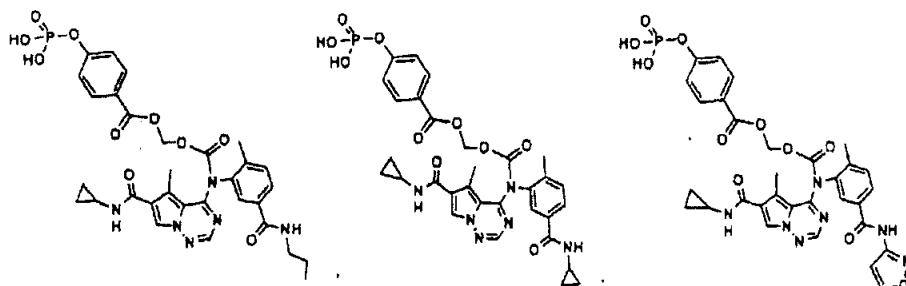
10



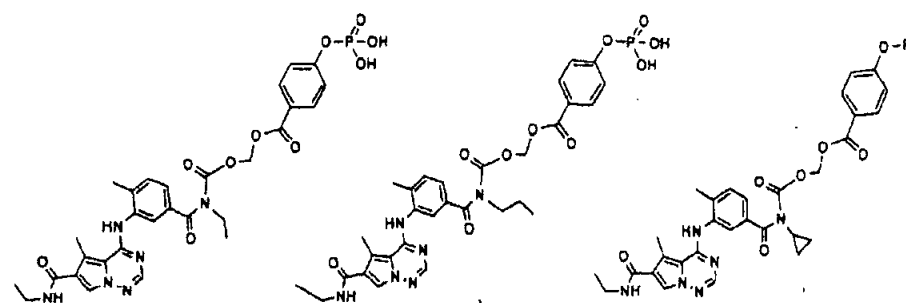
15



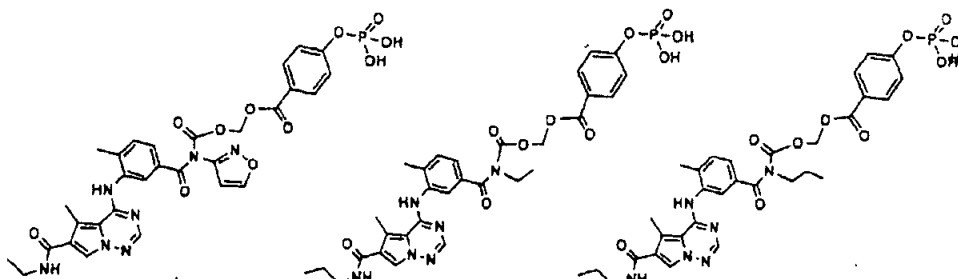
20



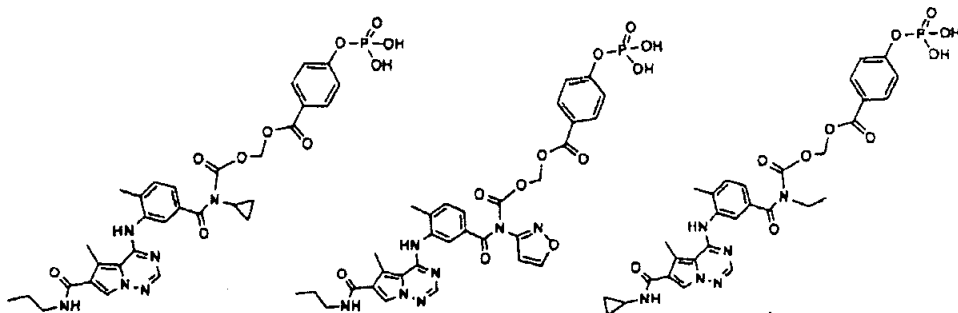
25



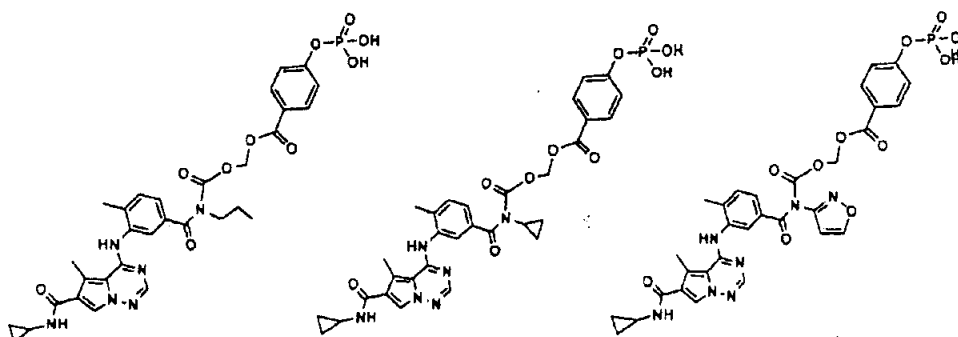
5



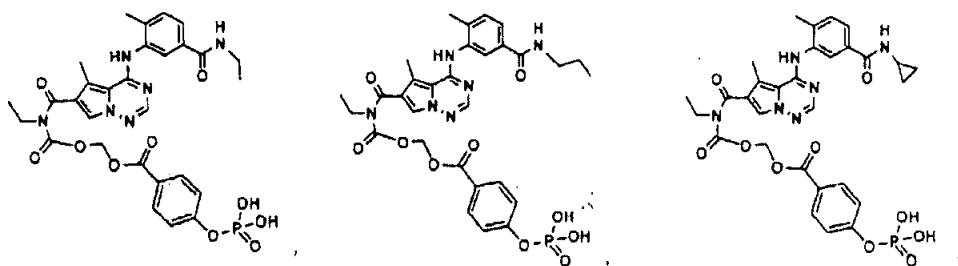
10



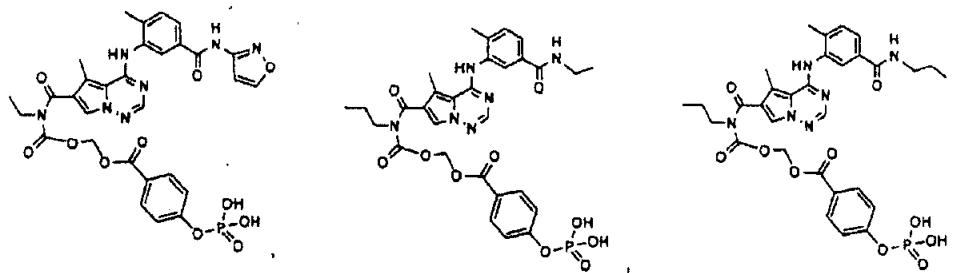
15



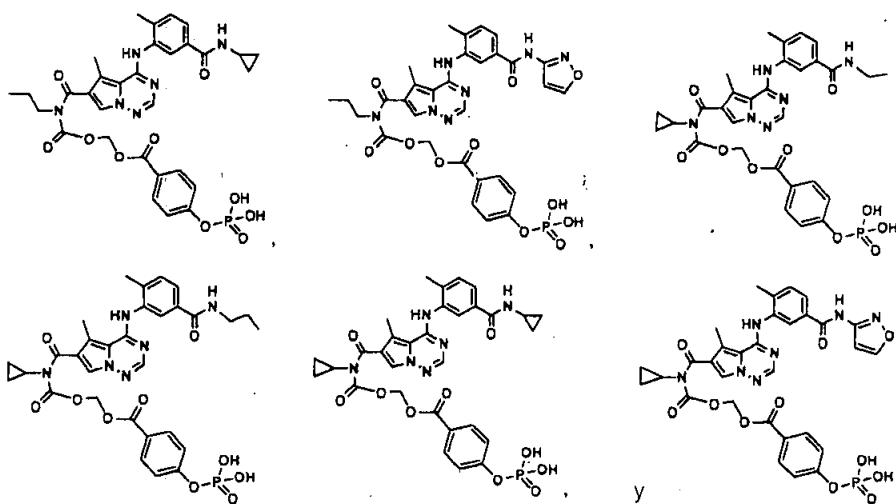
20



25



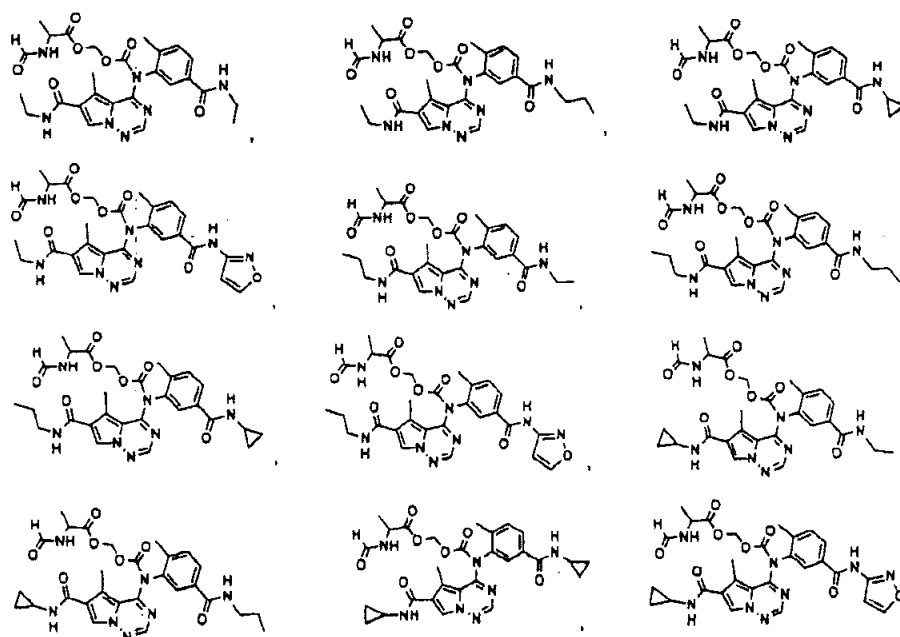
5



10

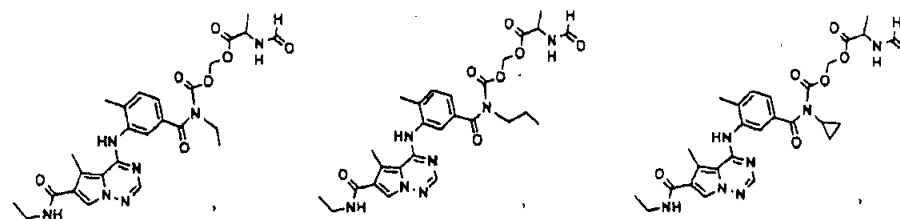
Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

15



20

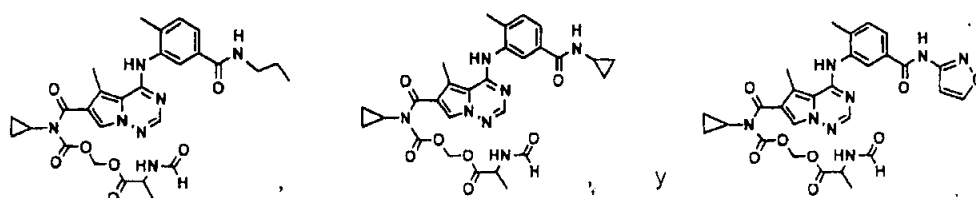
25



CC(C)C(=O)OCC(=O)Nc1ccoc1C(=O)Nc2cc(C)c(Nc3cc(C)c(C(=O)N)nn3)c(C)c2

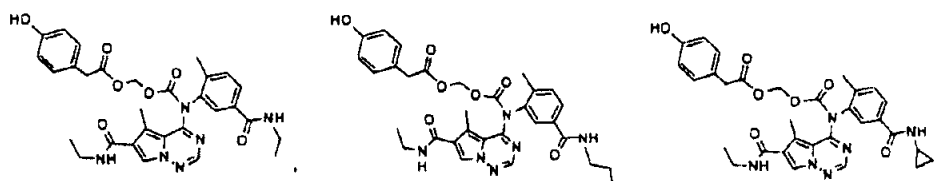
Chemical structure of compound 1, which is a complex molecule featuring a cyclopropyl group, a pyrazole ring, a benzene ring, and a carbamate group.

CC(C)NC(=O)OCCOC(=O)N(CCC)C(=O)c1ccc(C)cc1Nc2c(C)c3nn[nH]c3c2C(=O)N4C5CC5C4C[C@H](NC(=O)OCC(=O)N1C=CC=C1)C(=O)N2C(=O)c3ccc(NC(=O)c4c(C)nc5c4ncn5C6C7C8C7C8C6)cc3C2CCN(CC)C(=O)c1ccc(Nc2nc3c(ncn3C(=O)NCC)C(=O)OC(=O)C(=O)NCC)c(C)c1CCN(C)C(=O)c1cc(C)c2c(c1)cnc3c2ncn3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)Nc5ccoc5CCN(CC)C(=O)c1c(C)nc2nnc(NC(=O)c3ccc(C)cc3)c2c1C(=O)OC(=O)C(=O)NC(=O)C

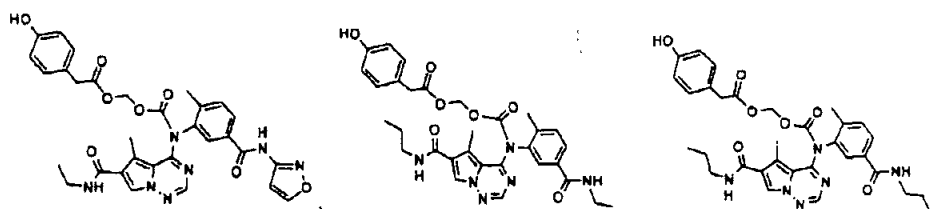


5 Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

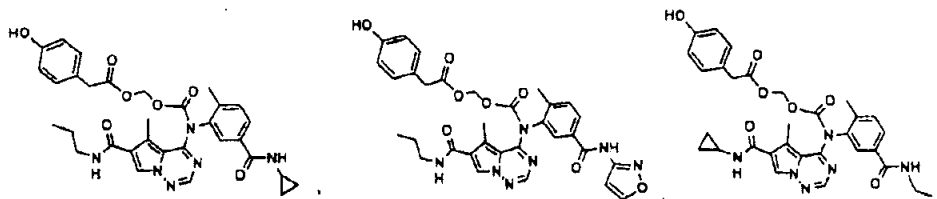
10



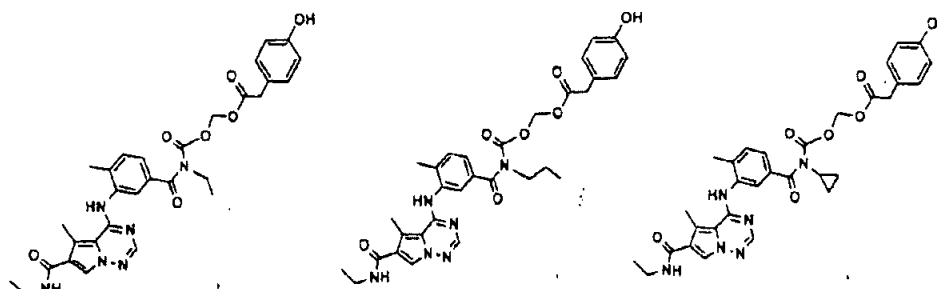
15



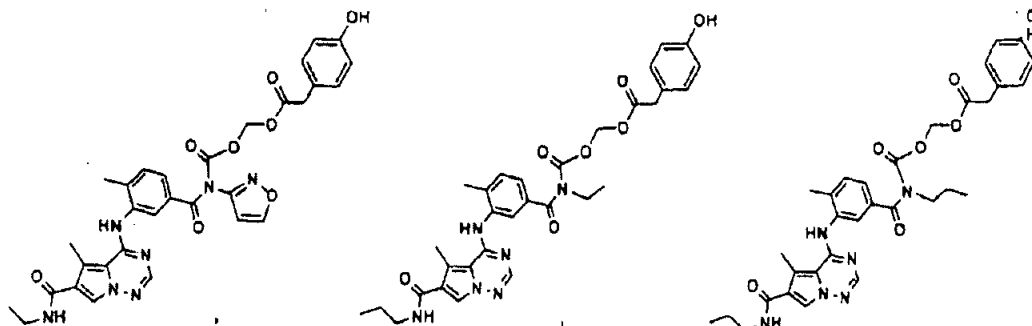
20



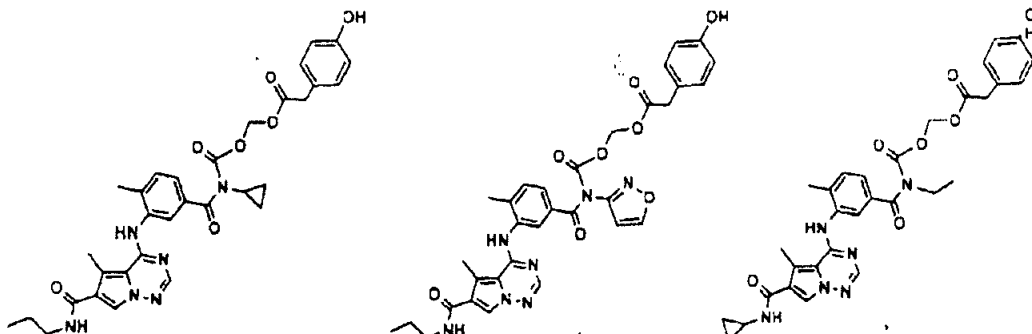
25



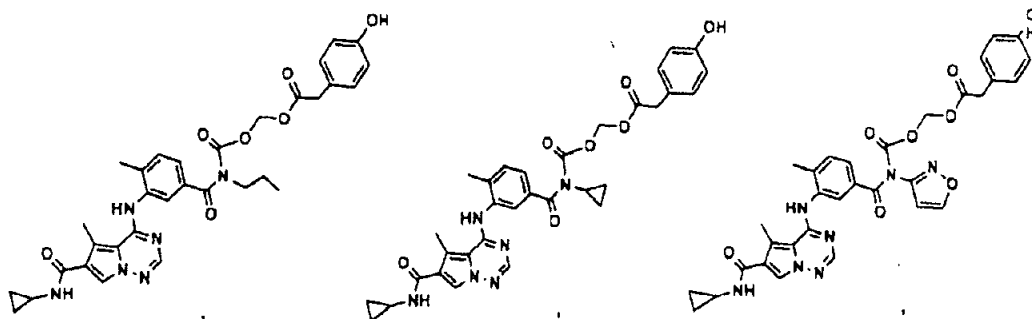
5



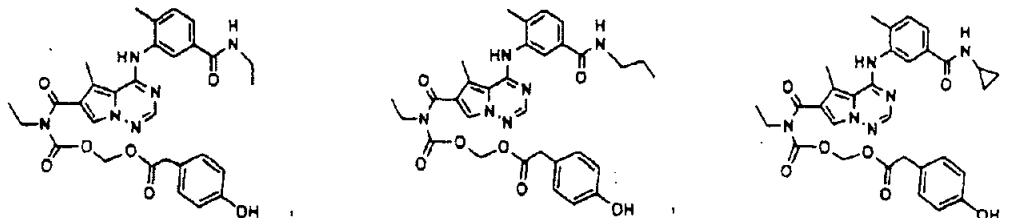
10



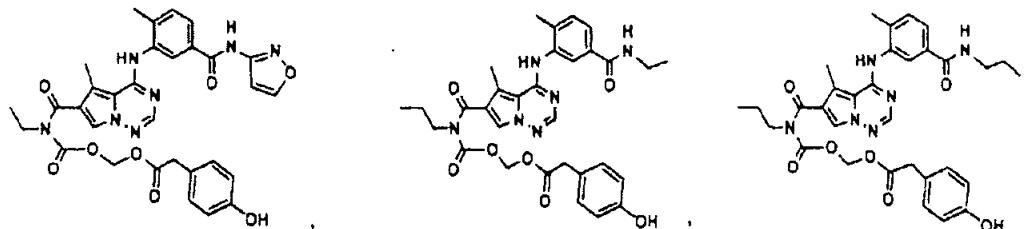
15



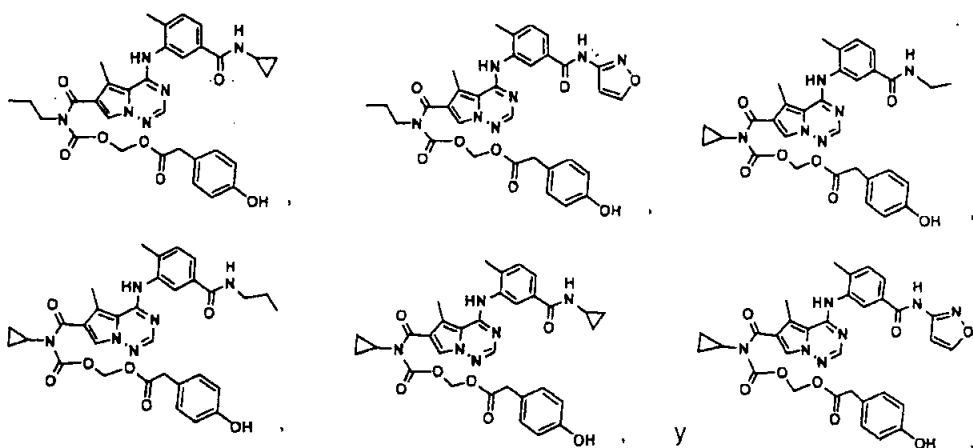
20



25



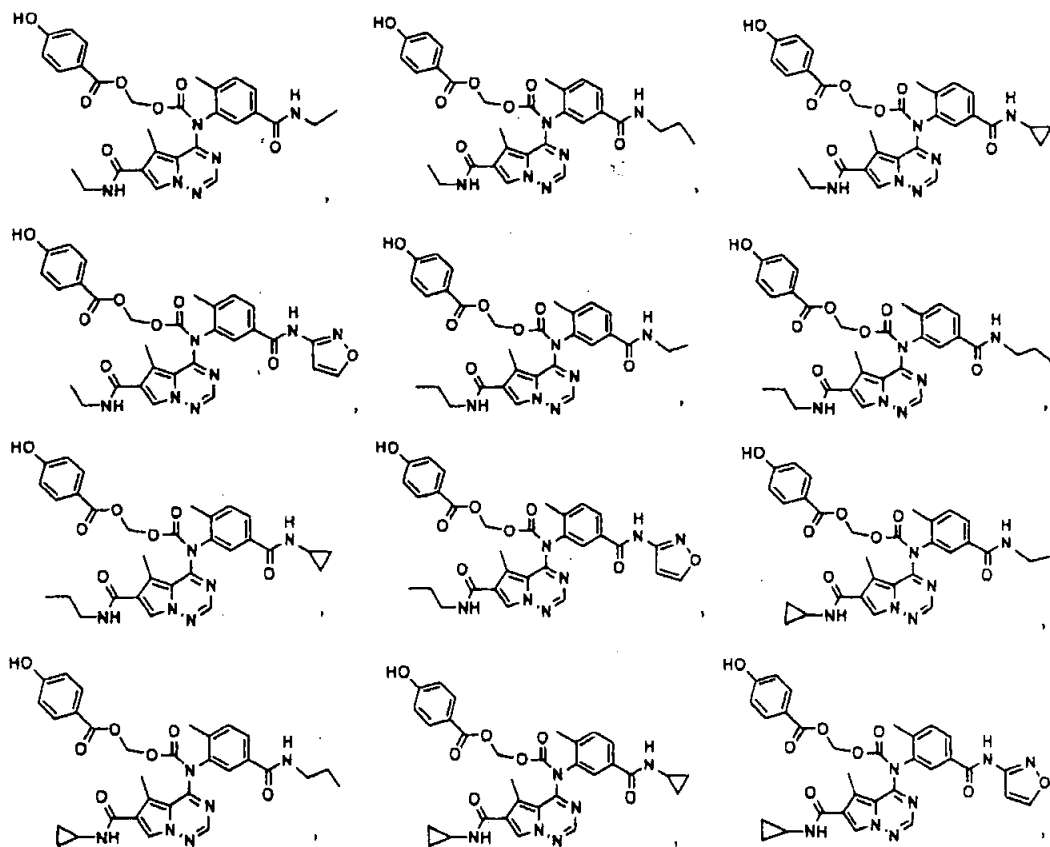
5



10

Una modalidad de la presente invención es para compuestos, y sales de los mismos, seleccionados del grupo que consiste de:

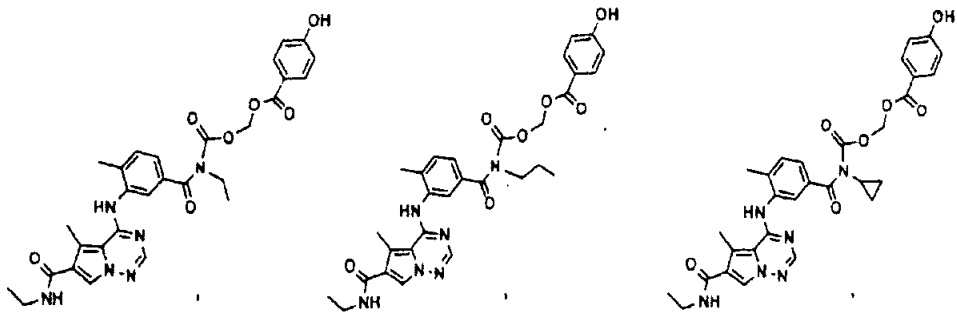
15



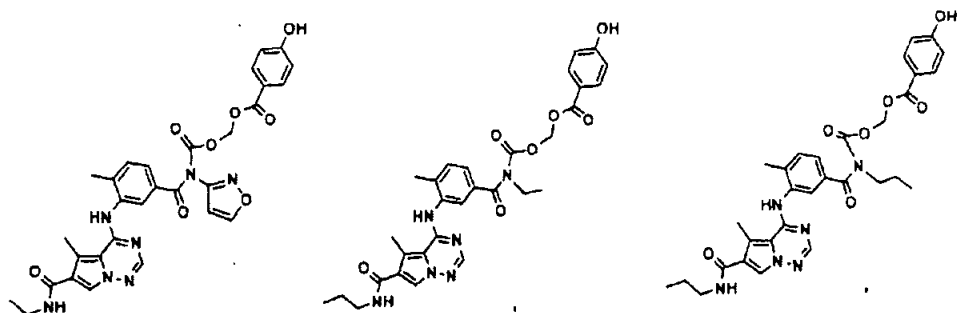
20

25

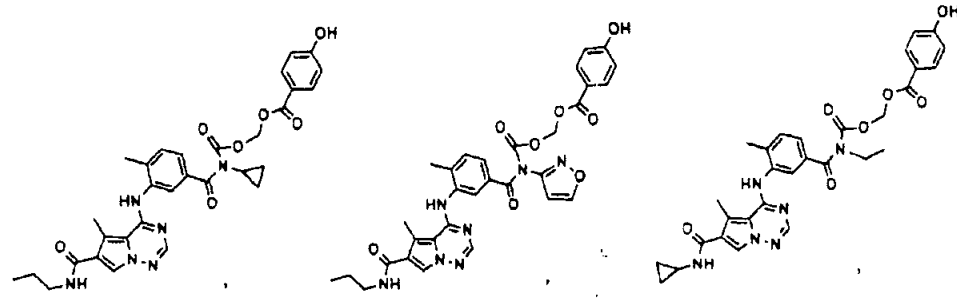
5



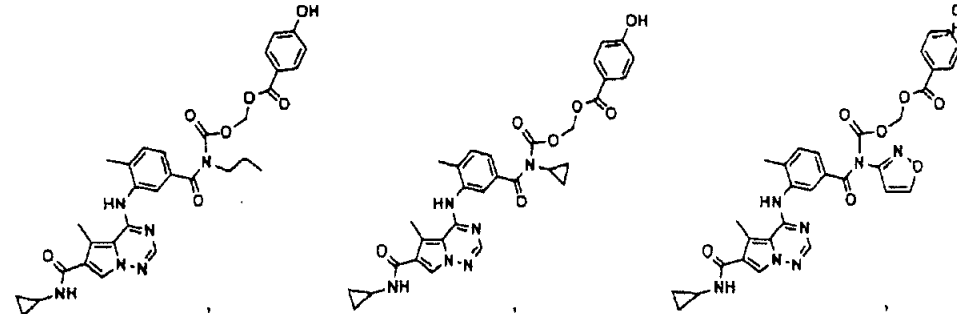
10



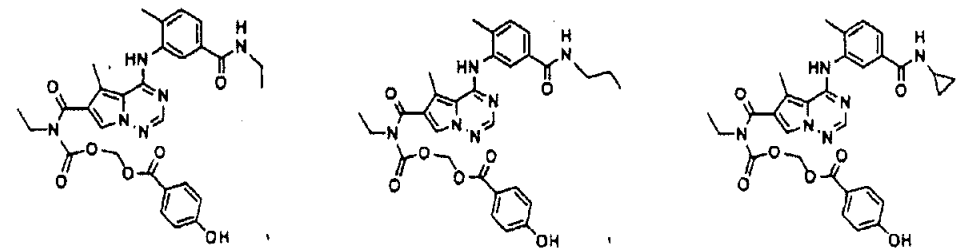
15

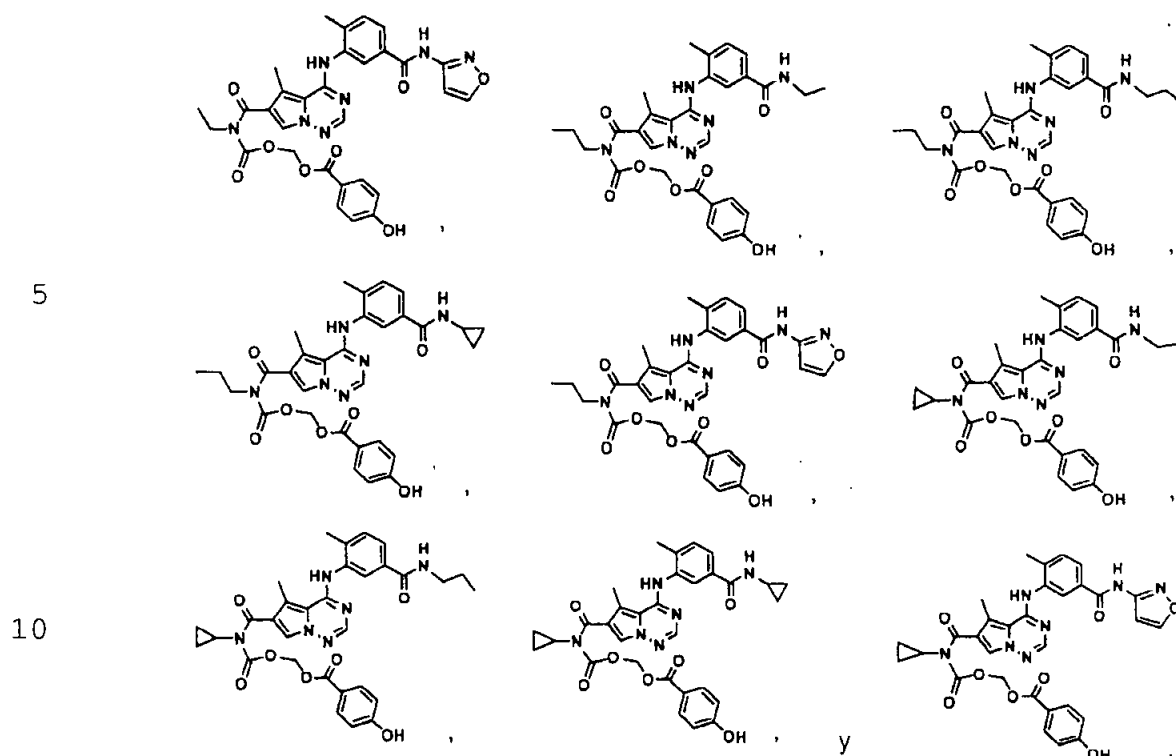


20



25





Con el profármaco del presente descubrimiento, más del fármaco será absorbido y alcanzará el objetivo, y el peso de píldora, costo para el paciente e intervalos de dosificación se podrán reducir. La siguiente discusión mostrará que los profármacos descritos en esta invención trabajan sorprendentemente bien. Liberan el fármaco de origen rápidamente y eficientemente y mejoran la exposición a niveles los cuales son mayores que los reportados por muchos profármacos.

Una estrategia de profármaco exitosa requiere que un sitio químicamente reactivo en una molécula sea modificado vía la adición de la porción de profármaco y que más tarde, bajo las condiciones deseadas en los pacientes, la porción de

profármaco se desenmascarará y liberará el fármaco de origen. La molécula de profármaco debe tener estabilidad adecuada en una forma de dosificación aceptable previo a la dosificación. Además, el mecanismo de liberación debe permitir que el
5 profármaco regenere el fármaco de origen eficientemente y con cinéticas que proporcionan niveles terapéuticos de fármaco de origen en el objetivo de enfermedad.

DEFINICIONES

A continuación se listan las definiciones de varios
10 términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos cuando se usan en toda esta especificación, a menos que se limite de otra forma en ejemplos específicos, ya sea individualmente ó como parte de un grupo grande.

15 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo no sustituido de cadena recta ó ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo no sustituido de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se usa un subíndice con
20 referencia a un alquilo u otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo puede contener. Por ejemplo, el término "alquilo de C₀₋₄" incluye un enlace y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo
25 alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados

de halógeno, hidroxí, alcoxi, ceto ($C=O$), alcanóilo, ariloxi, alcanóiloxi, NR_aR_b , alcanóilamino, aroilamino, aralcanóilamino, alcanóilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanóilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, 5 ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, $-SO_2NR_aR_b$, nitro, ciano, $-CO_2H$, $-CONR_aR_b$, alcoxycarbonilo, arilo, guanidino y heteroarilos ó heterociclos (tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares), en donde R_a y R_b 10 se seleccionan de hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterocicloalquilo. El sustituyente en el alquilo opcionalmente a su vez se puede sustituir adicionalmente, en este caso será sustituido con uno 15 ó más de alquilo de C_{1-4} , alquénilo de C_{2-4} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , hidroxí, hidroxí-alquilo de C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi, y/o benciloxi.

El término "alquénilo" se refiere a grupos 20 hidrocarburo de cadena recta ó ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 15 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un enlace doble, y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta cuatro enlaces dobles.

25 El término "alquénilo sustituido" se refiere a un

grupo alqueno sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados de aquellos citados anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta ó ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 15 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un enlace triple, y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta cuatro enlaces triples.

El término "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados de aquellos citados anteriormente para grupos alquilo.

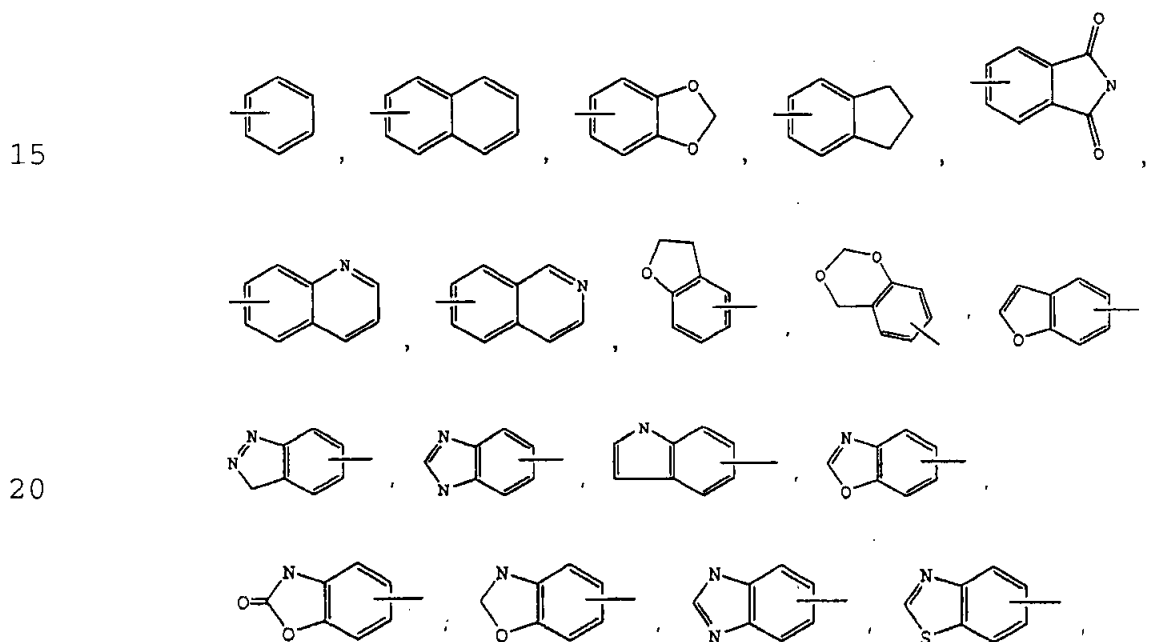
Cuando el término alquilo se usa en conexión con otro grupo, como en heterocicloalquilo ó cicloalquilalquilo, esto significa que el grupo identificado (primer nombrado) se enlaza directamente a través de un grupo alquilo el cual puede ser de cadena ramificada ó recta (por ejemplo, ciclopropil-alquilo de C₁₋₄ significa un grupo ciclopropilo enlazado a través de un grupo alquilo de cadena recta ó ramificada que tiene uno a cuatro átomos de carbono). En el caso de sustituyentes, como en "cicloalquilalquilo sustituido", la porción alquilo del grupo, además de ser de cadena ramificada ó recta, se puede sustituir como se citó anteriormente para grupos alquilo sustituidos y/o el primer grupo nombrado (por ejemplo, cicloalquilo) se puede

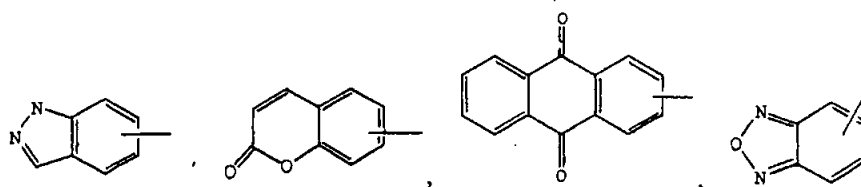
sustituir como se cita en la presente para este grupo.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halo" se refiere a fluoró, cloro, bromo y yodo.

5 El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo sustituido ó no sustituido aromáticos monocíclicos ó bicíclicos que tienen 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, y bifenilo. Los grupos arilo opcionalmente pueden incluir uno a tres anillos
10 adicionales (ya sea cicloalquilo, heterociclo ó heteroarilo) fusionados a estos.

Los ejemplos incluyen:

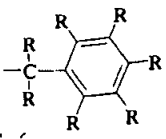


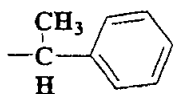


5 y similares. Cada anillo del arilo se puede sustituir
opcionalmente con uno o tres grupos R_c , en donde R_c en cada caso
se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, halógeno,
trifluorometoxi, trifluorometilo, $-SR$, $-OR$, $-NRR'$, $-NRSO_2R'$, $-$
10 SO_2R , $-SO_2NRR'$, $-CO_2R'$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NRR'$, $-OC(=O)R'$, $-$
 $OC(=O)NRR'$, $-NRC(=O)R'$, $-NRCO_2R'$, fenilo, cicloalquilo de C_{3-7} ,
y heterociclo ó heteroarilo de cinco ó seis miembros, en donde
cada R y R' se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo
sustituido, alqueno, alqueno sustituido, fenilo,
cicloalquilo de C_{3-7} , y heterociclo ó heteroarilo de cinco ó
15 seis miembros, excepto en el caso de un grupo sulfonilo,
entonces R no va a ser hidrógeno. Cada sustituyente R_c
opcionalmente a su vez se puede sustituir adicionalmente por
uno ó más (preferiblemente 0 a 2) grupos R_d , en donde R_d se
selecciona de alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , halógeno,
20 haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino de C_{1-4} ,
amino-alquilo de C_{1-4} , hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C_{1-4} ,
alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, y
benciloxi.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo
25 enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como

bencilo, en donde el grupo alquilo puede ser de cadena ramificada ó recta. En el caso de un "aralquilo sustituido", la porción alquilo del grupo además de ser de cadena ramificada ó recta, se puede sustituir como se citó anteriormente para grupos alquilo sustituido y/o la porción arilo se puede sustituir como se cita en la presente para arilo. Por consiguiente, el término "bencilo opcionalmente

sustituido" se refiere al grupo , en donde cada grupo R puede ser hidrógeno ó también se puede seleccionar de R_c como se definió anteriormente, a su vez es opcionalmente sustituido con uno ó más R_d . Al menos dos de estos grupos "R" deberán ser hidrógeno y preferiblemente al menos cinco de los grupos "R" son hidrógeno. Un grupo bencilo preferido involucra la porción alquilo siendo ramificada para definir



El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático sustituido ó no sustituido por ejemplo, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros ó tricíclico de 10 a 15 miembros, el cual tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno ó dos átomos de oxígeno ó azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número

total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro ó menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados, ó insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre se pueden opcionalmente oxidar y los átomos de nitrógeno se pueden opcionalmente cuaternizar. Los grupos heteroarilo los cuales son bicíclicos ó tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo, ó anillos, fusionado puede ser aromático ó no aromático. El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno ó carbono disponible de cualquier anillo. Opcionalmente se puede sustituir con uno a tres (preferiblemente 0 a 2) grupos R_c , como se definió anteriormente para arilo, el cual a su vez se puede sustituir con uno ó más (preferiblemente 0 a 2) grupos R_d , también como se citó anteriormente.

Los grupos heteroarilo monocíclico ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo,

oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo (por ejemplo, ) , tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclico ejemplares incluyen

indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxaxolilo,
benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,
isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizininilo,
benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo,
5 cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo,
furopiridinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y
similares.

Los grupos heteroarilo tricíclico ejemplares incluyen
carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo,
10 fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de
anillo de hidrocarburo cíclico no aromático saturado ó
parcialmente insaturado, preferiblemente que contiene 1 a 3
anillos y 3 a 7 átomos de carbono por anillo, el cual puede ser
15 sustituido ó no sustituido y/o el cual puede ser fusionado con
un anillo carbocíclico de C₃-C₇, un anillo heterocíclico, ó el
cual puede tener un puente de 3 a 4 átomos de carbono. Los
grupos cicloalquilo incluyendo cualquiera de los átomos de
carbono ó nitrógeno disponibles en cualquiera de los anillos
20 fusionados ó puenteados opcionalmente pueden tener 0 a 3
(preferiblemente 0-2) sustituyentes seleccionados de grupos R_c,
como se citó anteriormente, y/o de ceto (donde sea apropiado)
el cual a su vez se puede sustituir con uno a tres grupos R_d,
también como se citó anteriormente. Por consiguiente, cuando se
25 establece que un puente de carbono-carbono se puede sustituir

opcionalmente, se entiende que los átomos de carbono en el anillo puenteado opcionalmente se pueden sustituir con un grupo R_c , el cual preferiblemente se selecciona de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , y alcoxi de C_{1-4} . Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicicloheptano, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren cada uno a un grupo cíclico no aromático completamente saturado ó parcialmente insaturado, el cual puede ser sustituido ó no sustituido, por ejemplo, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, ó tricíclico de 10 a 15 miembros, el cual tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también opcionalmente se pueden oxidar y los heteroátomos de nitrógeno también opcionalmente se pueden cuaternizar. Preferiblemente dos heteroátomos adyacentes no son simultáneamente seleccionados de oxígeno y nitrógeno. El grupo heterocíclico se puede unir en cualquier átomo de nitrógeno ó carbono. Los grupos heterociclo

opcionalmente pueden tener 0 a 3 (preferiblemente 0-2) sustituyentes seleccionados de ceto ($C=O$), y/o uno ó más grupos R_c , como se citó anteriormente, el cual a su vez se puede sustituir con uno a tres grupos R_d , también como se citó
5 anteriormente.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo,
10 isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-
15 piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo, y triazolilo, y similares.

20 Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo,
25 cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo,

pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo ó furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, 5 benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotiopiranil sulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, 10 ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

También se incluyen heterociclos pequeños, tales como epóxidos y aziridinas.

15 A menos que se indique de otra forma, cuando se hace referencia a un arilo específicamente nombrado (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) ó heteroarilo (por ejemplo, indolilo), la referencia se propone que incluya anillos que 20 tienen 0 a 3, preferiblemente 0-2, sustituyentes seleccionados de aquellos citados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, como sea apropiado. Adicionalmente, cuando se hace referencia a un grupo heteroarilo ó heterociclo específico, la referencia se propone 25 que incluya aquellos sistemas que tienen el número máximo de

enlaces dobles no acumulativos ó menos del número máximo de enlaces dobles. Por consiguiente, por ejemplo, el término "isoquinolina" se refiere a isoquinolina y tetrahidroisoquinolina.

5 Adicionalmente, se deberá entender que un experto en el campo puede hacer selecciones apropiadas para los sustituyentes para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo para proporcionar compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables
10 y/o compuestos intermediarios útiles en la producción de compuestos farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, por ejemplo, en los compuestos de la fórmula (I), cuando B es un anillo ciclopropilo, preferiblemente el anillo tiene no más de dos sustituyentes, y preferiblemente los sustituyentes no
15 comprenden nitro (NO_2), más de un grupo ciano, ó tres grupos halógeno. De manera similar, cuando m es 3, preferiblemente R_6 , los sustituyentes en el anillo de fenilo A, no son todos nitro, y así sucesivamente.

El término "heteroátomos" deberá incluir oxígeno,
20 azufre y nitrógeno.

El término "haloalquilo" significa un alquilo que tiene uno ó más sustituyentes halo.

El término "perfluorometilo" significa un grupo metilo sustituido por uno, dos ó tres átomos de fluoro, por
25 ejemplo CH_2F , CHF_2 y CF_3 . El término "perfluoroalquilo"

significa un grupo alquilo que tiene de uno a cinco átomos de fluoro, tal como pentafluoroetilo.

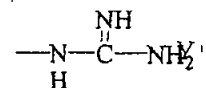
El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno ó más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye $-\text{OCF}_3$.

El término "carbocíclico" significa un anillo monocíclico ó bicíclico saturado ó insaturado en el cual todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por consiguiente, el término incluye anillos de cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede ser sustituido en cual caso los sustituyentes se seleccionan de aquellos citados anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando el término "insaturado" se usa en la presente se refiere a un anillo ó grupo, el anillo ó grupo puede estar completamente insaturado ó parcialmente insaturado.

Las definiciones para los diversos otros grupos que se citaron anteriormente en conexión con alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, y así sucesivamente, son como sigue: alcoxi es $-\text{OR}^e$, alcanilo es $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, ariloxi es $-\text{OAr}$, alcaniloxi es $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^e$, amino es $-\text{NH}_2$, alquilamino es $-\text{NHR}^e$ ó $-\text{N}(\text{R}^e)_2$, arilamino es $-\text{NHAr}$ ó $-\text{NR}^e\text{Ar}$, aralquilamino es $-\text{NH-R}^f\text{-Ar}$, alcanoilamino es $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{R}^e$, aroilamino es $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{Ar}$, aralcanoilamino es $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{R}^f\text{-Ar}$, tiol es $-\text{SH}$, alquiltio es $-\text{SR}^e$, ariltio es $-\text{SAr}$, aralquiltio es $-\text{S-R}^f\text{-Ar}$, alquiltiono es $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, ariltiono es $-\text{S}(=\text{O})\text{Ar}$, aralquiltiono

es $-S(=O)R^f-Ar$, alquilsulfonilo es $-SO_{(q)}R^e$, arilsulfonilo es $-SO_{(q)}Ar$, arilsulfonilamina es $-NHSO_{(q)}Ar$, alquilsulfonilamina es $-NHSO_2R^e$, aralquilsulfonilo es $-SO_{(q)}R^fAr$, sulfonamido es $-SO_2NH_2$, sulfonamida sustituida es $-SO_2NHR^e$ ó $-SO_2N(R^e)_2$, nitro es $-NO_2$, carboxi es $-CO_2H$, carbamilo es $-CONH_2$, carbamilo sustituido es $-C(=O)NHR^g$ ó $-C(=O)NR^gR^h$, alcoxycarbonilo es $-C(=O)OR^e$, carboxialquilo es $-R^f-CO_2H$, ácido sulfónico es $-SO_3H$, arilsulfonilamina es $-NHSO_{(q)}Ar$, guanidino es



ureido es $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ | \\ \text{H} \end{array}$, en donde R^e es alquilo ó alquilo sustituido como se definió anteriormente, R^f es alquileno ó alquileno sustituido como se definió anteriormente, R^g y R^h se seleccionan de alquilo, alquilo sustituido, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo, Ar es un arilo como se definió anteriormente, y q es 2 ó 3.

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

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales las cuales también están dentro del alcance de esta invención. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas, fisiológicamente aceptables) son preferidas, aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en aislamiento ó purificación de los compuestos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formar

sales con hidróxidos de metal álcali tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; con hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; con bases orgánicas tales como trietanolamina, tributilamina y piridina trietanolamina; y con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Tales sales se pueden formar como es conocido por aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con una variedad de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen aquellas formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metansulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico y varios otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Tales sales se pueden formar como se conoce por aquellos expertos en la técnica. Las formas de sal de los compuestos pueden ser ventajosas para mejorar la velocidad de disolución del compuesto y biodisponibilidad oral.

Además, se pueden formar zwitteriones ("sales internas").

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención actual están contemplados, ya sea en una mezcla ó en

forma pura ó sustancialmente pura. La definición de los compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen actividad
5 especificada. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación ó cristalización de derivados diastereoméricos ó separación por cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener de
10 los racematos a partir de métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguida por cristalización.

Generalmente es conocido en la técnica que cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente
15 bioactivo ó genitor (por ejemplo, el compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención.

Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

a) *Design of prodrugs*, editado por H. Bundgaard,
20 (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," de H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991);
25 y

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, pp. 1-38 (1992), cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia.

5 Se deberá entender adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la fórmula I también están con el alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

UTILIDAD

10 Los compuestos de la invención son profármacos que liberan inhibidores selectivos de la actividad de cinasa p38, y en particular, isoformas p38 α y p38 β . Por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de cinasa p38. Tales
15 condiciones incluyen enfermedades en las cuales los niveles de citocina se modulan como una consecuencia de la señalización intracelular vía P38, y en particular, enfermedades que se asocian con una sobreproducción de citocinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- α . Como se usa en la presente, los términos "tratar" ó
20 "tratamiento" abarcan cualquiera ó ambas medidas responsivas y profilaxis, por ejemplo, medidas designadas para inhibir ó retardar el comienzo de la enfermedad ó trastorno, lograr una reducción completa ó parcial de los síntomas ó estado de enfermedad, y/o aliviar, mejorar, disminuir, ó curar la
25 enfermedad ó trastorno y/o sus síntomas. Cuando se hace

referencia en la presente a la inhibición de "cinasa p-38 α / β ", esto significa que cualquier cinasa p38 α y/o p38 β es inhibida. Por consiguiente, la referencia a un valor IC₅₀ para inhibir la cinasa p-38 α / β significa que el compuesto tiene tal efectividad para inhibir al menos una, ó ambas, cinasas p38 α y p38 β .

En vista de su utilidad como profármacos que liberan inhibidores de actividad de cinasa p-38 α / β , los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con p-38 incluyendo, pero no limitadas a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades víricas.

Más particularmente, las condiciones específicas ó enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda ó crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de intestino inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad

de injerto contra hospedador, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis

5 aguda, enfermedad de célula β pancreática; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis,

10 sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción del hueso, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a infección, formación mieloide, formación de tejido de cicatriz, colitis ulcerativa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con

15 mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico, y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales ó enfermedad neurodegenerativa originada por lesión traumática;

20 trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección de VIH y retinitis CMV, SIDA, ARC ó malignidad, y herpes; apoplejía,

25 isquemia del miocardio, isquemia en ataques al corazón por

apoplejía, hiposia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por
reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca,
agregación de plaqueta inducida por trombina, endotoxemia y/o
síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con
5 prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2.

Además, los inhibidores de p38 de esta invención
inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles
tal como prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2),
también referida como ciclooxigenasa-2 (COX-2). En
10 consecuencia, las condiciones asociadas con p-38 adicionales
incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor
neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor
dental y dolor de artritis. Los compuestos de la invención
también se pueden usar para tratar infecciones virales
15 veterinarias, tales como infecciones por lentivirus,
incluyendo, pero no limitado a virus de anemia infecciosa en
equinos; ó infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de
inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina, y
virus de inmunodeficiencia canina.

20 Cuando se usan en la presente los términos
"condición asociada con p38" ó "enfermedad ó trastorno asociado
con p38", se propone que abarque cada uno todas las condiciones
identificadas anteriormente cuando se repite en la longitud,
así como cualquier otra condición que es afectada por la
25 actividad de cinasa p38.

La presente invención por consiguiente proporciona métodos para tratar tales condiciones, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) ó una sal del mismo. Los métodos de tratamiento de las condiciones asociadas con cinasa p38 pueden comprender administrar compuestos de la fórmula (I) solos ó en combinación entre si y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales condiciones. Ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides, rolipram, calfostin, CSAID, [1,2-A]quinoxalinas de imidazo 4-sustituidas como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,200,750; Interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de translocación nuclear, tal como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios sin esteroides (NSAID, por sus siglas en inglés) tal como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona ó dexametasona; agentes antivíricos tal como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tal como tenidap, anticuerpos anti-TNF ó receptor TNF soluble, y rapamicina (sirolimus ó Rapamune) ó derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se

emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) ó cuando se determine de otra forma por uno de experiencia ordinaria en la técnica. En los métodos de la presente invención, tales otros
5 agentes terapéuticos se pueden administrar previo a, simultáneamente con, ó después de la administración de los compuestos de la invención.

La presente invención también proporciona
10 composiciones farmacéuticas capaces de tratar las condiciones asociadas con cinasa p-38, incluyendo condiciones mediadas por TNF- α , IL-1, y/o IL-8, como se describió anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describió anteriormente y se pueden
15 formular, por ejemplo, empleando vehículos ó diluyentes sólidos ó líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con las técnicas
20 tales como aquellas bien conocidas en la materia de formulación farmacéutica.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la condición a ser tratada, la cual puede depender de la necesidad de
25 tratamiento de sitio específico ó cantidad de fármaco a ser

suministrado. La administración tópica generalmente es preferida para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistemático es preferido para condiciones cancerígenas ó pre-cancerígenas, aunque otros modos de suministro se contemplan. Por ejemplo, los compuestos se pueden suministrar oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, ó formulaciones líquidas incluyendo jarabes; tópicamente, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles ó ungüentos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular ó intraesternal ó técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones ó suspensiones acuosas ó no acuosas inyectables estériles); nasalmente tal como por pulverización de inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema ó ungüento; rectalmente tal como en la forma de supositorios; ó liposomicamente. Se pueden administrar las formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos ó diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para la liberación inmediata ó liberación prolongada. La liberación inmediata ó liberación prolongada se puede lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas ó, particularmente en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos ó bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para administración

tópica incluyen un portador tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares de administración oral incluyen suspensiones las cuales pueden contener, por ejemplo, 5 celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico ó alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un mejorador de viscosidad, y edulcorantes ó agentes saborizantes tales como aquellos conocidos en la técnica; y tabletas de liberación inmediata las cuales pueden contener, 10 por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden suministrar 15 oralmente por administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con tabletas moldeadas, comprimidas, ó secadas por congelación. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También incluidos en tales formulaciones pueden 20 estar excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) ó polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico 25 (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación

tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes para la facilidad de fabricación y uso.

5 Las composiciones ejemplares para administración por inhalación ó aerosol nasal incluyen soluciones las cuales pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para mejorar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes de
10 solubilización ó dispersión tales como aquellos conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones ó suspensiones inyectables las cuales pueden contener, por ejemplo, diluyentes ó solventes
15 parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes de dispersión ó humectación y suspensión adecuados, incluyendo mono- ó diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido
20 oleico.

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios los cuales pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos ó polietilenglicoles,
25 los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias pero se licuan

y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención se puede determinar por uno de experiencia ordinaria en la técnica, e incluye cantidades de dosificación ejemplares
5 para un mamífero desde aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg del peso corporal de compuesto activo por día, que se puede administrar en una dosis única ó en la forma de dosis divididas individuales, tal como desde 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y frecuencia de dosificación
10 para cualquier sujeto particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de acción de este compuesto, las especies, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de
15 administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco, y severidad de la condición particular. Los sujetos preferidos de tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies mamíferas tales como humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por consiguiente, cuando
20 el término "paciente" se usa en la presente, este término se propone que incluya todos los sujetos, más preferiblemente especies mamíferas, que son afectados por la mediación de niveles de enzima p38.

Los compuestos de la fórmula (I), incluyendo los
25 compuestos descritos en los ejemplos de los mismos, se han

probado en uno ó más ensayos descritos posteriormente y han mostrado actividad como inhibidores de enzimas p38 α / β y TNF- α .

ENSAYOS BIOLOGICOS

Generación de Cinastas p38

5 Se clonaron ADNc de isozimas p38 α , β y γ de humanos por PCR. Estos ADNc se subclonaron en el vector de expresión pGEX (Pharmacia). La proteína de fusión GST-p38 se expresó en E. Coli y se purificó de aglomerados bacterianos por cromatografía de afinidad usando glutationa agarosa. Se activó
10 por incubación la proteína de fusión p38 con MKK6 constitutivamente activa. La p38 activa se separó de MKK6 por cromatografía de afinidad. La MKK6 constitutivamente activa se generó de acuerdo con Raingeaud y col. [*Mol. Cell. Biol.*, 1247-1255 (1996)].

15 **Producción de TNF- α por PBMC Estimuladas por LPS**

Se obtuvo la sangre total humana heparinizada de voluntarios saludables. Las células mononucleares de sangre periféricas (PBMC, por sus siglas en inglés) se purificaron a partir de sangre total humana por centrifugación de gradiente
20 de densidad Ficoll-Hypaque y se volvieron a suspender a una concentración de 5×10^6 /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contiene 10% de suero bovino fetal). Se incubaron 50 μ l de suspensión celular con 50 μ l de compuesto de prueba (concentración 4X en medio de ensayo que contiene 0.2% DMSO) en
25 placas de cultivo de tejido de 96 cavidades por 5 minutos a TA.

Luego se añadieron 100 μ l de LPS (200 ng/ml de existencias) a la suspensión celular y la placa se incubó por 6 horas a 37°C. Después de la incubación, el medio de cultivo se colectó y almacenó a -20°C. La concentración de TNF- α en el medio se
5 cuantificó usando un kit de ELISA estándar (Pharmingen-San Diego, CA). Las concentraciones de TNF- α y valores IC₅₀ para los compuestos de prueba (concentración del compuesto que inhibió la producción de TNF- α estimulada por LPS en 50%) se calcularon por análisis de regresión lineal.

10

Ensayo de p38

Los ensayos se realizaron en placas de 96 cavidades de fondo en forma de V. El volumen de ensayo final fue de 60 μ l preparado de tres adiciones de 20 μ l de enzima, sustratos (MBP y ATP) y compuestos de prueba en regulador de pH de ensayo
15 (Tris 50 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM y DTT 1 mM). Bacterianamente expresado, la p38 activada se pre-incubó con compuestos de prueba por 10 min previo al inicio de la reacción con sustratos. La reacción se incubó a 25°C por 45 min. y se terminó añadiendo 5 μ l de EDTA 0.5 M a cada muestra. La mezcla
20 de reacción se aspiró sobre un tapete de filtro pre-humedecido usando un Recolector de Células Skatron Micro96 (Skatron, Inc.), luego se lavó con PBS. El tapete de filtro luego se secó en un horno de microondas por 1 min, se trató con cera de cintilación MeltiLex A (Wallac), y se contó en un contador de
25 cintilación Microbeta Modelo 1450 (Wallac). Los datos de

inhibición se analizaron por regresión de mínimos cuadrados no lineal usando Prism (GraphPadSoftware). La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 1 μ M; [γ - ^{33} P]ATP, 3nM; MBP (Sigma, #M1891), 2 μ g/cavidad; p38, 10 nM; y DMSO, 0.3%.

5 **Producción de TNF- α por Ratones Estimulados por LPS**

Se inyectaron intraperitonealmente ratones (Balb/c hembras, 6-8 semanas de edad, Harlan Labs; n=8/grupo de tratamiento) con 50 μ g/kg de lipopolisacárido (LPS; cepa *E. coli* 0111:B4, Sigma) suspendido en solución salina estéril.

10 Noventa minutos más tarde, se sedaron los ratones por inhalación de CO₂:O₂ y una muestra de sangre se obtuvo. El suero se separó y se analizó para concentraciones de TNF-alfa por ensayo de ELISA comercial por las instrucciones del fabricante (R & D Systems, Minneapolis, MN).

15 Los compuestos de prueba se administraron oralmente varias veces antes de la inyección de LPS. Los compuestos se dosificaron ya sea como suspensiones ó como soluciones en varios agentes de solubilización ó vehículos.

ABREVIATURAS

20 Para fácil referencia, se emplean en la presente las siguientes abreviaturas, incluyendo en los métodos de preparación y ejemplos que siguen:

μ l = microlitro

ac. = acuoso

25 Boc = ter-butiloxicarbonilo

- Bz = bencilo
- DCE = 1,2-dicloroetano
- DCM = diclorometano
- DIPEA = diisopropiletilamina
- 5 DMF = dimetil formamida
- DMSO = dimetil sulfóxido
- EDC ó EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-
3-etilcarbodiimida
- Et = etilo
- 10 EtOAc = acetato de etilo
- EtOH = etanol
- g = gramo(s)
- HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-
il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- 15 HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- CLAR = cromatografía líquida de alta resolución
- Iso-P = isopropilo
- K₂CO₃ = carbonato de potasio
- KOH = hidróxido de potasio
- 20 l = litro
- CL/EM = cromatografía líquida de alta
resolución/espectrometría de masa
- m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico
- Me = metilo
- 25 MeOH = metanol

Meq = miliequivalente

Mg = miligramo(s)

Min = minuto(s)

ml = mililitro

5 mmoles = milimoles

moles = moles

pf = punto de fusión

EM = espectrometría de masa

NaH = hidruro de sodio

10 NaOH = hidróxido de sodio

RMN = resonancia magnética nuclear

Pd = paladio

Pd/C = paladio sobre carbón

Ph = fenilo

15 POCl₃ = oxiclорuro de fósforo

Pr = propilo

t. ret. = tiempo de retención en CLAR (minutos)

CLAR FI = CLAR de fase inversa

TA ó ta = temperatura ambiente

20 sat ó sat'd = saturado

t-Bu = butilo terciario

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

CCD = cromatografía de capa delgada

25 En los ejemplos, las designaciones asociadas con los

datos de CLAR reflejan las siguientes condiciones:

a. Columna: YMC ODSA S-5 5u C18 4.6 x 50 mm;
Solvente: solvente A = 10% MeOH/90% agua/0.1% THF, y solvente B
= 90% MeOH/10% agua/0.1% THF; Método: gradiente de 4 min;

5 b. Columna: YMC s5 ODS 4.6 x 50 mm; Solvente:
solvente A = 10% MeOH/90% agua/0.2% H₃PO₄, y solvente B = 90%
MeOH/10% agua/0.2% H₃PO₄; Método: gradiente de 4 min.

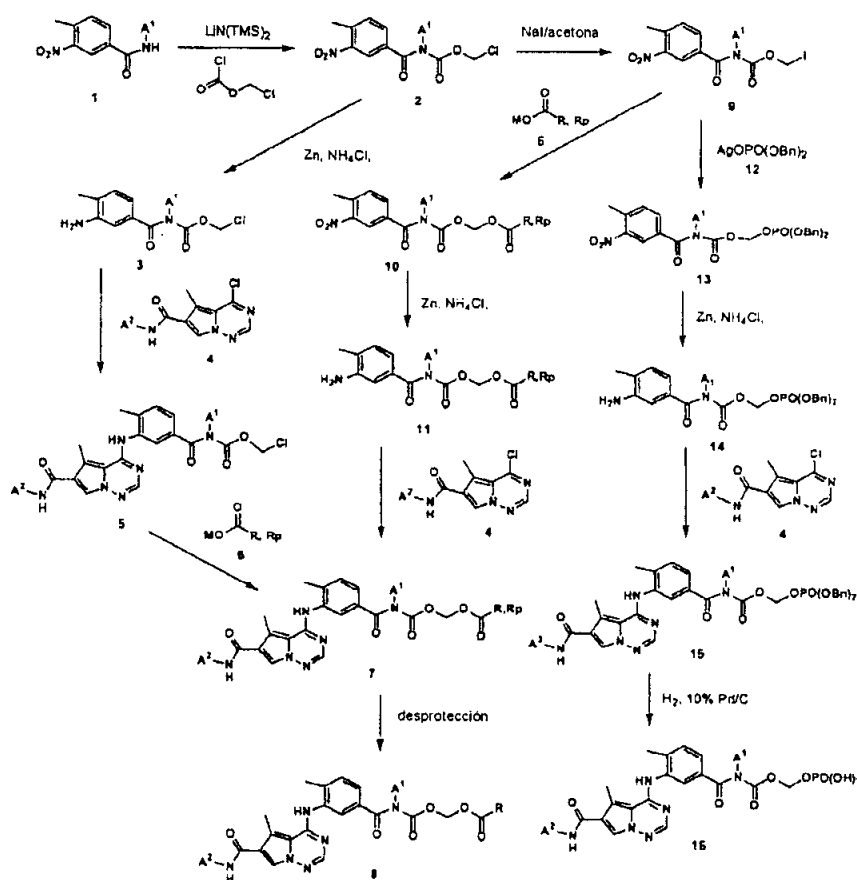
METODOS DE PREPARACION

10 Los compuestos de la fórmula I generalmente se pueden
preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y
el conocimiento de un experto en la técnica, y/o los métodos
descritos en las solicitudes de patente de los Estados Unidos
Series Nos. 10/036,293 y/o 09/573,829, incorporadas en la
presente para referencia. En los esquemas de reacción, los
15 grupos A¹ y A² son como se describe en la presente para los
compuestos de la fórmula (I), y estos grupos también son
adicionalmente ejemplificados en los ejemplos descritos
posteriormente en la presente.

20

25

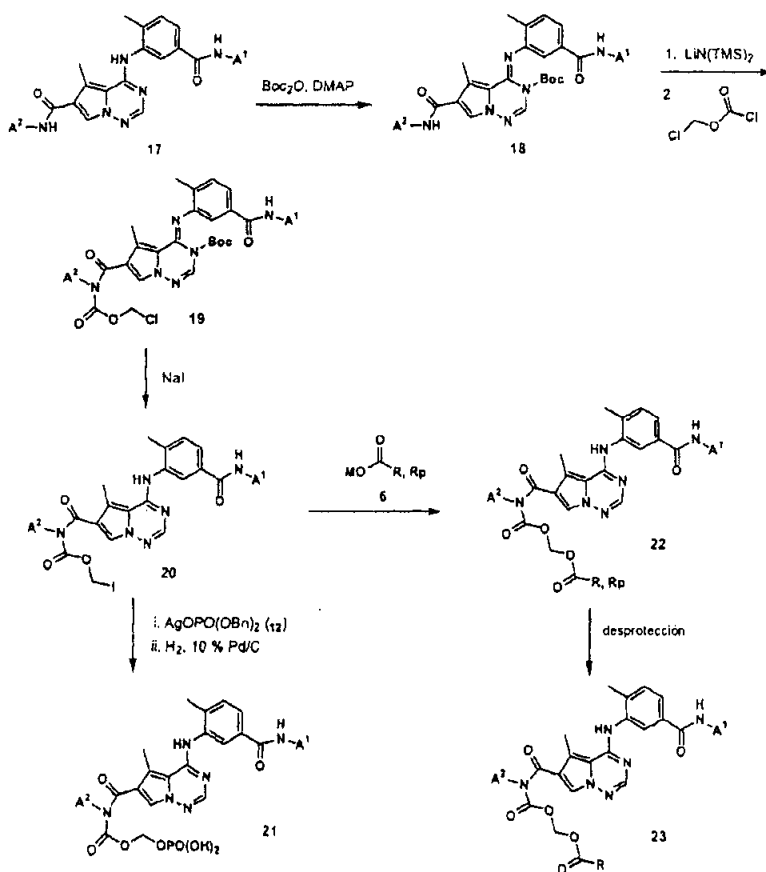
ESQUEMA DE REACCION 1



Existen tres átomos de nitrógeno en la molécula de fármaco de origen que se pueden usar para la construcción de profármacos. El Esquema de Reacción 1 resume la síntesis de los profármacos de carbamoilo donde el carbamoilo es construido en el nitrógeno de benzamido. El tratamiento de 4-metil-3-nitrobenzamida **1** con base fuerte tal como $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, seguido por éster clorometílico del ácido clorofórmico proporciona el carbamato **2**. La nitro reducción proporciona la anilina **3**, la cual reacciona con 4-cloro-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

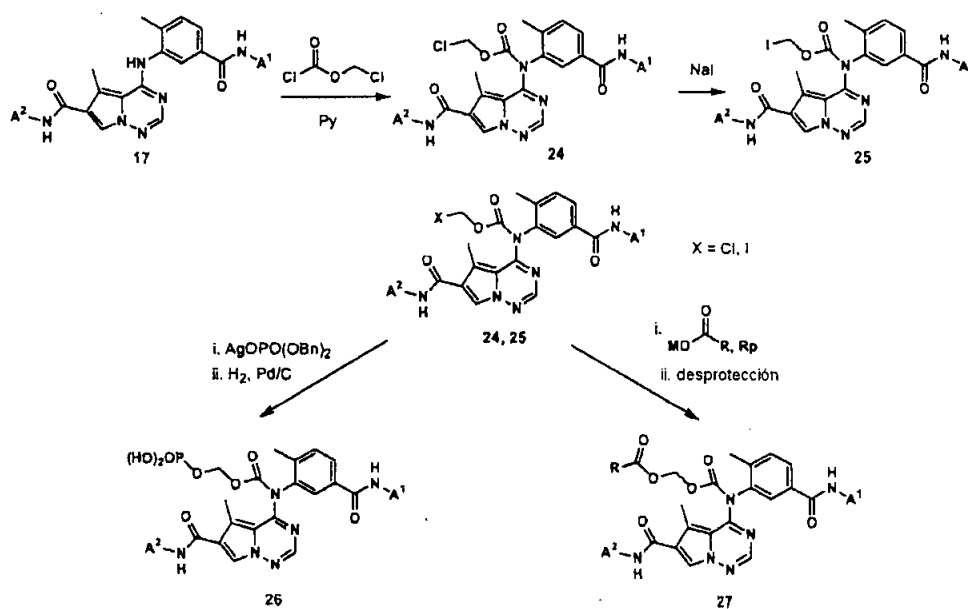
6-carboxamida **4** para producir el compuesto **5**. La reacción de **5** con el carboxilato **6** proporciona el profármaco **7** u **8** después de la desprotección. El profármaco **7** y **8** también se puede preparar vía una ruta alternativa donde el carbamato de O-clorometilo **2** se convierte en carbamato de O-yodometilo **9**, seguido por tratamiento con carboxilato **6**, nitro reducción, y reacción con **4**. Por otra parte, el tratamiento de **9** con la sal de plata de fosfato de hidrogeno de dibencilo **12** suministra el fosfato **13**. La reducción de nitro en amino (**14**) y la reacción subsiguiente con **4** produce el compuesto **15**, el cual es hidrogenado al profármaco **16**.

ESQUEMA DE REACCION 2



El Esquema de Reacción 2 ilustra la preparación de los profármacos de carbamoilo donde el carbamoilo se construye sobre el nitrógeno de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carboxamido. El tratamiento del fármaco de origen **17** con anhídrido de Boc en la presencia de DMAP proporciona el compuesto protegido con Boc **18**. La estructura de **18** se ha confirmado por cristalografía de rayos x. La carbamoilación regioselectiva de **18** se puede realizar por desprotonación con dos equivalentes de base fuerte tal como $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, seguido por tratamiento con un equivalente de éster clorometílico del ácido clorofórmico a baja temperatura. El resto de las transformaciones son similares a aquellas en el Esquema de Reacción 1.

ESQUEMA DE REACCION 3



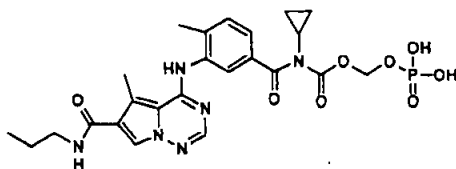
El Esquema de Reacción 3 muestra la preparación de

los profármacos de carbamoilo donde el carbamoilo se construye en el nitrógeno de anilino. La reacción del fármaco de origen 17 con éster clorometílico del ácido clorofórmico produce el carbamato 24. El resto de las transformaciones son similares a 5 aquellas en el Esquema de Reacción 1 y 2.

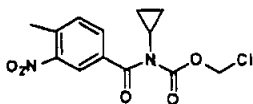
EJEMPLO 1

Fosfonooximetilciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoilpirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)carbamato

10



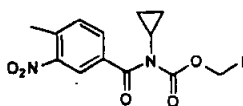
1. **Ciclopropil(4-metil-3-nitrobenzoil)carbamato de**
15 **clorometilo**



A una solución de N-ciclopropil-4-metil-3-nitrobenzamida (2.10 g, 9.5 mmoles) en THF (48 ml) bajo 20 nitrógeno a -78°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1M, THF, 11.4 ml) durante 10 min. Después de 0.5 h, se añadió clorhidrato de carbono de clorometilo (1.1 ml, 12.4 mmoles). Después de 10 min, el baño frío se removió, y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h, se apaciguo con agua y 25 se concentró *in vacuo*. Luego se diluyó con EtOAC y agua.

Después de que las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía de gel de sílice usando como eluyente hexanos:EtOAc (5:1) proporcionó el compuesto del título como un
5 aceite incoloro (2.14 g, 72% de rendimiento).

2. Ciclopropil(4-metil-3-nitrobenzoil)carbamato de yodometilo

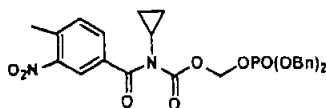


10

Una solución de ciclopropil(4-metil-3-nitrobenzoil)carbamato de clorometilo (2.14 g, 6.8 mmoles), NaI (4.14 g, 27.6 mmoles) y acetona (50 ml) se sometió a reflujo por 1.25 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la
15 solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, tiosulfato de sodio acuoso saturado, y sucesivamente con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (2.47 g, 90%).

20

3. (Bis(benciloxi)fosforiloxi)metilciclopropil(4-metil-3-nitrobenzoil)carbamato

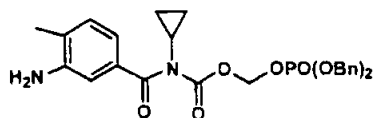


25

Una solución de ciclopropil(4-metil-3-

nitrobenzoil)carbamato de yodometilo (1.00 g, 2.5 mmoles) y sal de plata de fosfato de hidrogeno de dibencilo (3.83 g, 9.9 mmoles) en tolueno (85 ml) se sometió a reflujo por 1.25 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con tolueno, y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía de gel de sílice usando como eluyente hexanos:EtOAc (5:3) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (1.14 g, 83% de rendimiento). $(M+H)^+ = 555.21$.

10 **4. (Bis(benciloxi)fosforiloxi)metil-3-amino-4-metilbenzoil(ciclopropil)-carbamato**



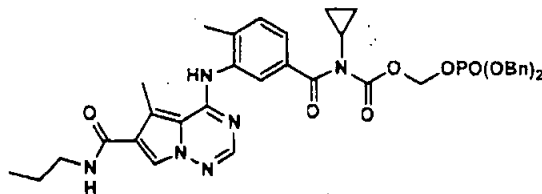
15 A una solución de (bis(benciloxi)fosforiloxi)metil-ciclopropil(4-metil-3-nitrobenzoil)carbamato (0.53 g, 1.0 mmoles) en MeOH/THF (1:1, 50 ml) bajo nitrógeno se añadieron cloruro de amonio (0.79 g, 14.8 mmoles) y zinc (0.75 g, 11.5 mmoles). Después de 3 h, el precipitado se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x), sucesivamente con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0.51 g, 100% de rendimiento). $(M+H)^+ = 525.19$.

20

25

5. (Bis(benciloxi)fosforiloxi)metilciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)carbamato

5



Una solución de (bis(benciloxi)fosforiloxi)metil-3-amino-4-metilbenzoil-(ciclopropil)carbamato (0.258 g, 0.50 mmoles) y 4-cloro-5-metil-N-propilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida (0.128 g, 0.50 mmoles) en DMF (1.2 ml) se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de gel de sílice usando como eluyente hexanos:EtOAc (5:7, luego 5:10) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.157 g, 43% de rendimiento). (M+H)⁺ = 741.41.

20

6. Fosfonooximetilciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)-pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)carbamato

Una solución de (bis(benciloxi)fosforiloxi)metilciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-

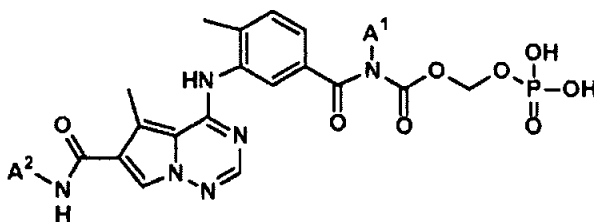
25

ilamino)benzoil)carbamato (0.240 g, 0.32 mmoles) y Pd/C (10%, 0.070 g) en THF/MeOH (1:1, 10 ml) se agitó durante la noche bajo hidrógeno. Después del lavado a chorro con nitrógeno, la solución se pasó a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con MeOH/THF (1:1), y el filtrado se concentró al vacío. La trituración con EtOAc proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.108 g, 60% de rendimiento). $(M+H)^+ = 561.28$.

EJEMPLOS 2 A 12

Se pueden preparar los compuestos mostrados a continuación en la Tabla 1 de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 1.

TABLA 1

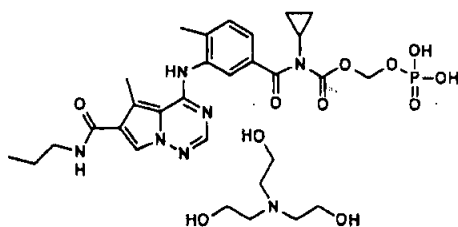


Ejemplo	A¹	A²
2		
3		
4		

Ejemplo	A ¹	A ²
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

EJEMPLO 13

Sal de trietilaminoetanol de fosfonooximetilciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)-carbamato



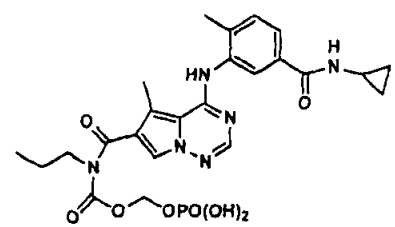
A una solución de fosfonooximetilciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)carbamato (0.0211 g, 0.038 mmoles) en EtOAc

(1.0 ml) se le añadió una solución de trietilaminoetanol (0.0056 g, 0.038 mmoles) en EtOAc (1.0 ml). Después de la agitación por 0.5 h, la solución de reacción se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.0247 g, 92% de rendimiento). (M+H)⁺ = 561.30.

EJEMPLO 14

Fosfonooximetil-4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil(propil)carbamato

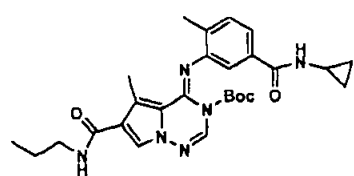
10



15

1. Ter-butil-5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato

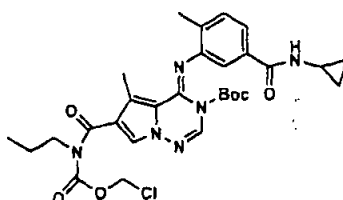
20



A una solución de 4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metil-N-propilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida (4.06 g, 10.0 mmoles) en DMF (34 ml) a 0°C bajo nitrógeno se añadieron anhídrido de Boc (4.37 g, 20.0 mmoles) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0.26 g, 2.1 mmoles). Después de 5

min, el baño frío se removió, y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min y luego se calentó a 60°C. Después de 1.25 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente a agua (300 ml). El precipitado se
5 filtró, se trituró con hexanos, y se secó para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (3.52 g, 70% de rendimiento). $(M+H)^+ = 507.19$.

2.

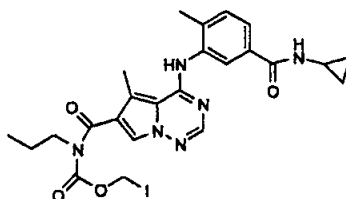


10

A una solución de *ter*-butil-5-(ciclopropilcarbamoyl)-2-metilfenil(5-metil-6-(propylcarbamoyl)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato (10.00 g, 19.7 mmoles) en THF
15 (200 ml) bajo nitrógeno a -78°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1M, THF, (40.0 ml, 40.0 mmoles)) durante 30 min. El baño frío se removió, y la mezcla de reacción se dejó calentar a -45°C y se agitó a la
20 temperatura por 30 min. La mezcla luego se enfrió a -78°C de nuevo antes de que clorhidrato de carbono de clorometilo (2.0 ml, 22.5 mmoles) en THF (4.4 ml) se añadiera. Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. El baño frío se removió, y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de que las
25 capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se

secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía de gel de sílice usando ISCO proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla (9.00 g, 76% de rendimiento). $(\text{M}+\text{H})^+ = 599.39$.

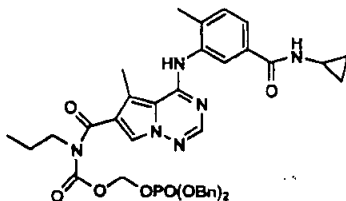
5 **3. 4-(5-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil(propil)carbamato de yodometilo**



10

Siguiendo el procedimiento para la etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título. $(\text{M}+\text{H})^+ = 591.01$.

15 **4. 4-(5-(Ciclopropil-carbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil(propil)carbamato de (bis(benciloxi)fosforiloxi)metilo**



20

Siguiendo el procedimiento para la etapa 3 del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título. $(\text{M}+\text{H})^+ = 741.22$.

25 **5. Fosfonooximetil-4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil(propil)carbamato**

Siguiendo el procedimiento para la etapa 6 del

Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título. (M+H)⁺ = 561.11.

EJEMPLOS 15 A 25

Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 2 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 14.

TABLA 2

Ejemplo	A ¹	A ²
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		

10

15

20

25

5

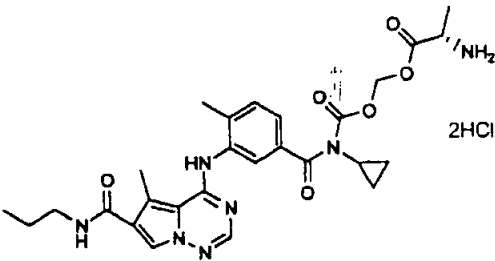
Ejemplo	A ¹	A ²
22		
23		
24		
25		

EJEMPLO 26

10

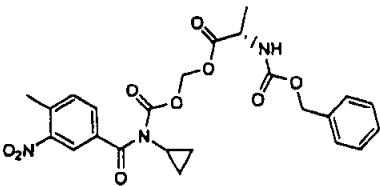
Diclorhidrato de (S)-(ciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4-ilamino)benzoil)carbamoiloxi)metil-2-aminopropanoato

15



1. (S)-(ciclopropil(4-metil-3-nitrobenzoil)-carbamoiloxi)metil 2-(benciloxicarbonil)propanoato

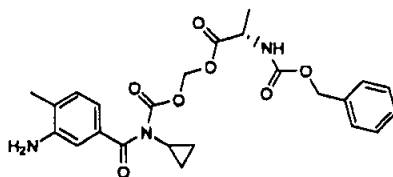
20



Se calentó a 75°C bajo nitrógeno por 0.5 h una solución de ciclopropil(4-metil-3-nitrobenzoil)carbamato de

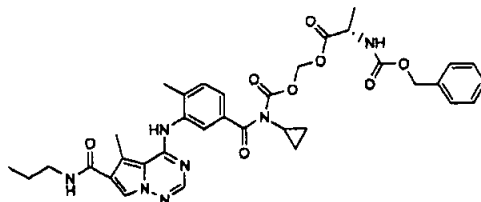
yodometilo (0.49 g, 1.2 mmoles) y sal de plata del ácido (S)-2-(benciloxycarbonil)propanoico (1.22 g, 3.7 mmoles) en tolueno (40 ml), se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se enjuagó con tolueno. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía de gel de sílice usando como eluyente hexanos:EtOAc (1:1) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (0.40 g, 66%). $(M+H)^+ = 500.13$.

2. (S)-((3-amino-4-metilbenzoil)(ciclopropil)-carbamoiloxi)metil 2-(benciloxycarbonil)propanoato



Siguiendo el procedimiento para la etapa 4 del ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo. $(M+H)^+ = 470.27$.

3. 2-(Benciloxycarbonil)-propanoato de (S)-(ciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propil-carbamoyl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4-ilamino)-benzoil)carbamoiloxi)metilo



Siguiendo el procedimiento para la etapa 5 del ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo. $(M+H)^+ = 686.20$.

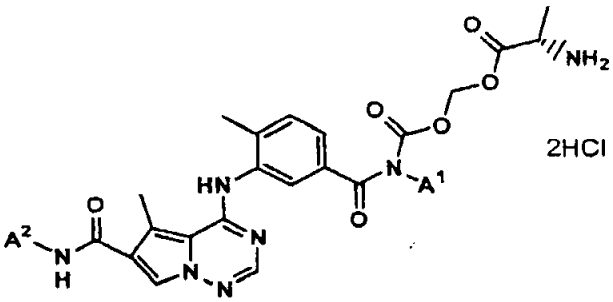
4. **Diclorhidrato de (S)-(ciclopropil)(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)carbamoiloxi)metil 2-aminopropanoato**

Se agitó por 8 min bajo hidrógeno una solución de 2-(benciloxicarbonil)-propanoato de (S)-(ciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)-carbamoiloxi)metilo (0.0396 g, 0.058 mmoles), HCl (1N, dioxano, 0.17 ml, 0.17 mmoles) y Pd/C (10%, 0.0125 g) en MeOH (2.0 ml). Después del lavado a chorro con nitrógeno, la solución se pasó a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con MeOH, y el filtrado se concentró al vacío. La trituración con Et₂O proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.0240 g, 67% de rendimiento). $(M+H)^+ = 552.11$.

EJEMPLOS 27 A 37

Los compuestos mostrados a continuación en la Tabla 3 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 26.

TABLA 3

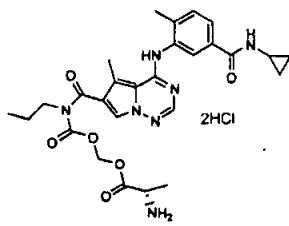


Ejemplo	A^1	A^2
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		

EJEMPLO 38

Diclorhidrato de (S)-((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metil 2-aminopropanoato

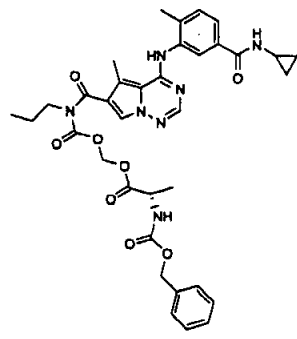
5



10

1. 2-(Benciloxycarbonyl)propanoato de (S)-((4-(5-ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)-carbamoiloxi)metilo

15



20

Siguiendo el procedimiento para la etapa 1 del Ejemplo 26, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blancuzco. (M+H)⁺ = 686.19.

25

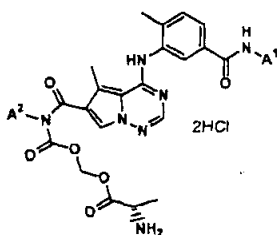
2. Diclorhidrato de (S)-((4-(5-ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metil 2-aminopropanoato

5 Siguiendo el procedimiento para la etapa 4 del
Ejemplo 26, se obtuvo el compuesto del título como un sólido
blanco. $(M+H)^+ = 552.15$.

EJEMPLOS 39 A 49

Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 4
10 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en
el Ejemplo 38.

TABLA 4



Ejemplo	A ¹	A ²
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		

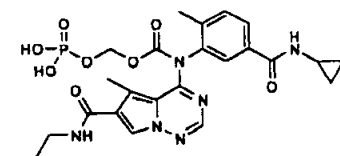
47		
48		
49		

5

EJEMPLO 50

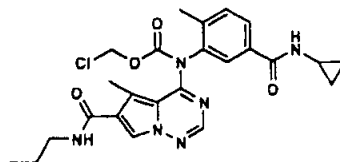
5-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de fosfonooximetilo

10



1. 5-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de clorometilo

15



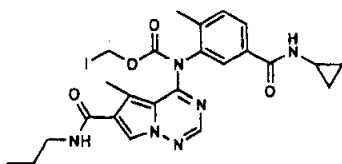
20

Se añadió por goteo a una suspensión de 4-(5-ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metil-N-propilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida (ref.) (3.00 g, 7.38 mmoles) y piridina (1.79 ml, 22.1 mmoles) en diclorometano (100 ml) éster clorometílico del ácido clorofórmico (1.96 ml,

25

22.0 mmoles) a ta. La mezcla se calentó a 50°C por 5 hrs antes de que se dejara enfriar a ta y se diluyó con diclorometano (100 ml). La solución se lavó sucesivamente con agua (80 ml), HCl 1N (50 ml), agua (50 ml), y salmuera (50 ml). Esta luego se
5 secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se sometió a ISCO (25-50% AcOEt/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (3.21 g, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

2. 5-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-
10 (propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de yodometilo

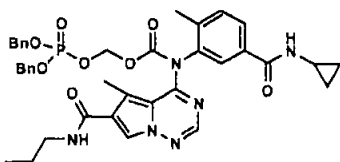


15

Se calentó a reflujo por 2.5 hr una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de
clorometilo (0.940 g, 1.88 mmoles) y yoduro de sodio (1.27 g, 8.47 mmoles) en acetona (60 ml). Se diluyó con AcOEt (150 ml),
20 se lavó sucesivamente con agua, solución de Na₂S₂O₃ saturada y salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro. La evaporación del solvente bajo vacío produjo el compuesto del título (0.750 g) como un sólido amarillo pálido. Este producto
25 se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

3. 5-(Ciclopropil-carbamoyl)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoyl)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de (bis(benciloxi)fosforiloxi)metilo

5



Se calentó a reflujo por 1.5 hrs una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoyl)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoyl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de yodometilo (0.750 g, etapa 2) y sal de plata de fosfato de dibencilo (1.22 g, 3.17 mmoles) en tolueno (75 ml). La fase sólida se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545, y el filtrado se concentr6 bajo vaci6. El residuo se sometio a cromatografía (gel de sílice, 80% AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0.711 g, 51% de rendimiento durante dos etapas) como un sólido amarillo pálido.

4. 5-(Ciclopropilcarbamoyl)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoyl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de fosfonooximetilo

Se agitó a ta bajo H₂ una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoyl)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoyl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de (bis(benciloxi)fosforiloxi)metilo (0.720 g, 0.972 mmoles) y 10% Pd/C (0.223 g) en THF (15 ml) y MeOH (20 ml), se proporcion6 con un balón de H₂, por 2 hr. La fase sólida se removi6 por

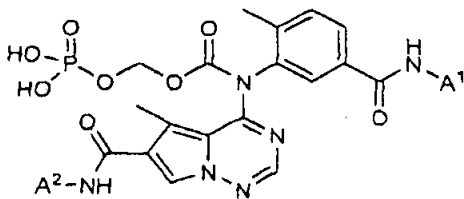
filtración por succión a través de Celite® 545. El filtrado se concentró a sequedad bajo vacío para producir el compuesto del título (0.545 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. 94% puro por CLAR; (M+H)⁺ = 561.23.

5

EJEMPLOS 51 A 61

Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 5 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 50.

TABLA 5



10

15

20

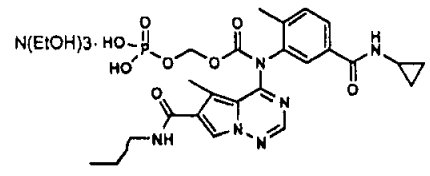
Ejemplo	A ¹	A ²
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		

25

EJEMPLO 62

Sal de trietanolamina de fosfonooximetil 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato

5

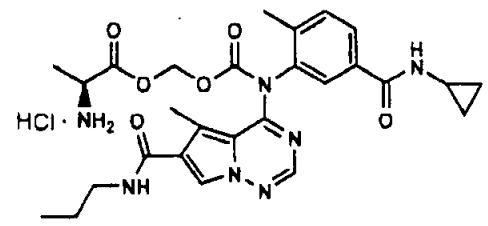


A una suspensión de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de fosfonooximetilo (26.9 mg, 0.0480 mmoles) en AcOEt (8 ml) y THF (2 ml) se añadió una solución de trietanolamina (7.16 mg, 0.0480 mmoles) en AcOEt (0.5 ml). La mezcla se agitó a ta por 15 min y luego se concentró a sequedad bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. 96.4% puro por CLAR; (M+H)⁺ = 561.29.

EJEMPLO 63

Cloruro ácido de (S)-((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metil 2-aminopropanoato

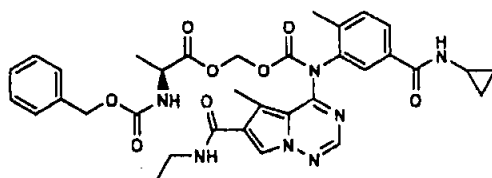
20



25

1. 2-(Benciloxycarbonil)propanoato de (S)-((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo

5



Una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoato de clorometilo (0.400 g, 0.802 mmoles) y sal de plata de ácido (S)-2-(benciloxycarbonil)propanoico (0.792 g, 2.40 mmoles) en tolueno (35 ml) se calentó a reflujo por 9 hr. La fase sólida se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545. El filtrado se concentr6 y el residuo se sometio a ISCO (gel de s6lice, 15-60% AcOEt/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del t6tulo (0.217 g, 39% de rendimiento) como un s6lido amarillo p6lido.

20 2. Cloruro 6cido de (S)-((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metil 2-aminopropanoato

Una soluci6n de 2-(benciloxycarbonil)propanoato de (S)-((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-

25

il)carbamoiloxi)metilo (44 mg, 0.064 mmoles) en MeOH (4 ml) se vació en una línea de vacío y se rellenoó con H₂, se proporcionó con un balón de H₂. A esta solución se añadió HCl 1N en dioxano (0.19 ml, 0.19 mmoles), seguido por 10% Pd/C (13 mg). La mezcla se agitó bajo H₂ por 8 min. La fase sólida se removió por filtración por succión a través de Celite® 545. El filtrado se concentró a sequedad bajo vacío para producir el compuesto del título (030 mg, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. 96% puro por CLAR; (M+H)⁺ = 552.21.

10

EJEMPLOS 64 A 74

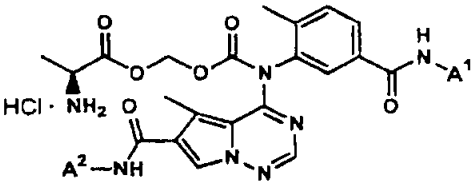
Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 6 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 63.

15

20

25

TABLA 6

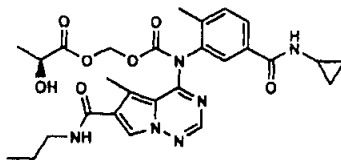


Ejemplo	A^1	A^2
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		

EJEMPLO 75

2-Hidroxipropanoato de (S)-((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo

5

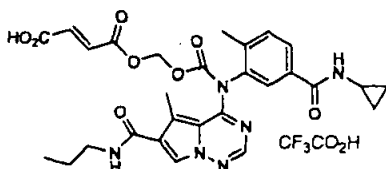


Una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de clorometilo (100 mg, 0.200 mmoles) y sal de plata de ácido L-(+)-láctico (90%, 131 mg, 0.600 mmoles) en tolueno (8 ml) se calentó a reflujo por 2 hr. Se añadió sal de plata de ácido L-(+)-láctico adicional (90%, 80 mg, 0.366 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo por otras 3 hr. La fase sólida se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545. El filtrado se concentr6 y el residuo se sometió a ISCO (gel de sílice, 30-80% AcOEt/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo. 93% puro por CLAR; (M+H)⁺ = 553.20.

25

EJEMPLO 76

Ácido trifluoroacético del ácido (E)-4-(((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metoxi)-4-oxobut-2-enoico

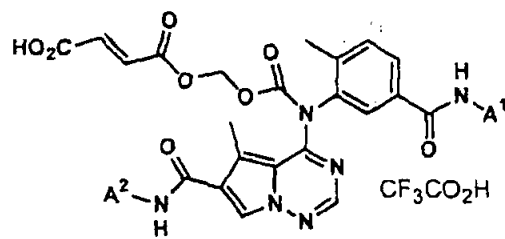


Se calentó a 115°C por 5.5 h una solución de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de clorometilo (0.211 g, 0.42 mmoles) y sal monosódica de ácido fumárico (0.178 g, 1.3 mmoles) en DMF (4.0 ml) y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera y 10% LiCl acuoso, sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Después de la autopreparación, las fracciones apropiadas se colectaron, se concentraron al vacío no a sequedad y se liofilizaron para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.0603 g, 21% de rendimiento). (M+H)⁺ = 579.25⁺.

EJEMPLOS 77 A 87

Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 7 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 76.

TABLA 7

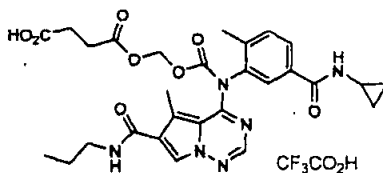


Ejemplo	A ¹	A ²
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		

EJEMPLO 88

**Acido trifluoroacético del ácido 4-(((5-ciclopropilcarbamoil)-
2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)-pirrolo[1,2-
f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metoxi)-4-oxobutanoico**

5



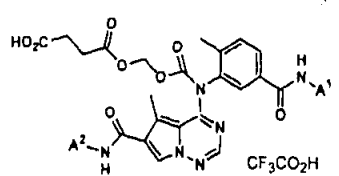
Una solución de ácido trifluoroacético de ácido (E)-
10 4-(((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-
(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-
il)carbamoiloxi)metoxi)-4-oxobut-2-enoico (0.0178 g, 0.026
mmoles) y Pd/C (10%, 0.0056 g) en MeOH (1.0 ml) se agitó bajo
hidrógeno por 1 h y se lavó a chorro con nitrógeno. La solución
15 se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con
MeOH, y el filtrado se concentró al vacío para producir el
compuesto del título como un sólido amarillo (0.0142 g, 79%).
(M+H)⁺ = 581.27.

EJEMPLOS 89 A 99

20 Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 8
se pueden preparar de una manera similar a como se describió en
el Ejemplo 88.

25

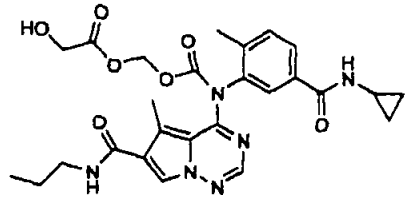
TABLA 8



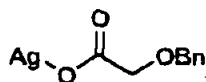
Ejemplo	A ¹	A ²
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		

EJEMPLO 100

Acido trifluoroacético de ((5-(ciclopropilcarbamoyl)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoyl)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoyloxi)metil-2-hidroxiacetato

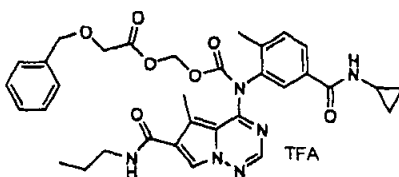


1. Sal de plata de ácido 2-(benciloxi)acético



A una solución de ácido 2-(benciloxi)acético (3.58 g, 21.5 mmoles) en agua (108 ml) a 0°C se añadió NaOH acuoso (1.000N, 21.5 mmoles). El baño frío se removió, y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 0.25 h. Después de que el recipiente de reacción se envolvió en hoja de aluminio, una solución de nitrato de plata (4.07 g, 24.0 mmoles) en agua (40 ml) se añadió durante 10 min. Después de 1 h, el precipitado se filtró, se lavó y se secó sobre P₂O₅ en un desecador para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (4.90 g, 84% de rendimiento).

2. Ácido trifluoroacético de 2-(benciloxi)acetato de ((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo



20

Una solución de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de clorometilo (0.0890 g, 0.18 mmoles) y sal de plata de ácido 2-(benciloxi)acético (0.1483 g,

25

0.54 mmoles) en tolueno (9.0 ml) se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. Después de la autopreparación, las
5 fracciones apropiadas se colectaron, se concentraron al vacío no a sequedad y se liofilizaron para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.0484 g, 37% de rendimiento). $(M+H)^+ = 629.37$.

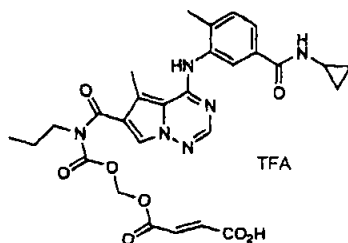
3. Ácido trifluoroacético de ((5-
10 (ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-
(propilcarbamoil)-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-
il)carbamaoiloxi)metil-2-hidroxiacetato

Una solución de ácido trifluoroacético ((5-
(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-
15 (propilcarbamoil)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4-
il)carbamoiloxi)metil 2-(benciloxi)acetato (0.0232 g, 0.031
mmoles) y Pd/C (10%, 0.0084 g) en MeOH (1.0 ml) se agitó bajo hidrógeno durante la noche y se lavó a chorro con nitrógeno. La
solución se filtró a través de una almohadilla de Celite, se
20 enjuagó con MeOH, y el filtrado se concentró al vacío para
producir el compuesto del título como un sólido amarillo
(0.0050 g, 25%). Después de la autopreparación, las fracciones
apropiadas se colectaron, se concentraron al vacío no a
sequedad y se liofilizaron para producir el compuesto del
25 título como un sólido amarillo (0.0603 g, 21% de rendimiento).

(M+H)⁺ = 539.30.

EJEMPLO 101

Acido trifluoroacético del ácido (E)-4-(((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metoxi)-4-oxobut-2-enoico



10

Siguiendo el procedimiento para la etapa 2 del Ejemplo 100 y usando sal de monoplata de ácido fumárico (preparada de manera similar como la etapa 1 del ejemplo 100), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blancuzco. (M+H)⁺ = 579.31.

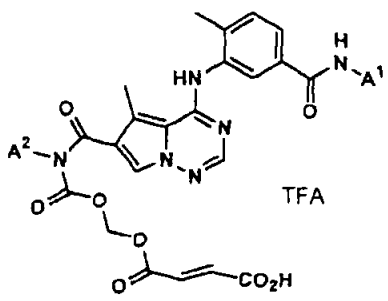
EJEMPLOS 102 A 112

Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 9 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 101.

20

25

TABLA 9

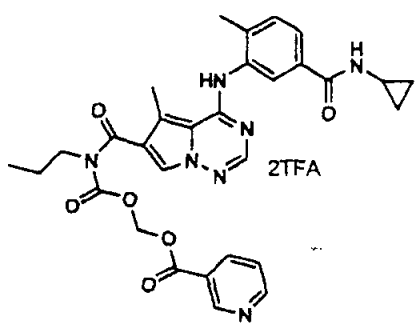


Ejemplo	A ¹	A ²
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		
112		

EJEMPLO 113

Ácido trifluoroacético de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metil nicotinato

5



10

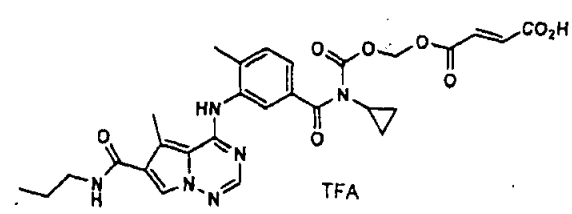
Siguiendo el procedimiento para la etapa 2 del Ejemplo 100 y usando sal de plata de ácido nicotínico (preparada de manera similar como la etapa 1 del ejemplo 100), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. (M+H)⁺ = 586.27.

15

EJEMPLO 114

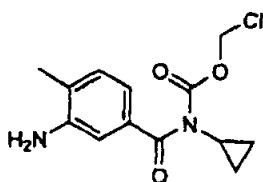
Ácido trifluoroacético del ácido (E)-4-((ciclopropil)(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)carbamoiloxi)metoxi)-4-oxobut-2-enoico

20



25

1. 3-Amino-4-metilbenzoil(ciclopropil)carbamato de clorometilo

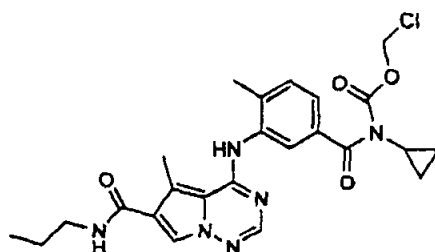


5

Siguiendo el procedimiento para la etapa 4 del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo. $(M+H)^+ = 283.22^+$.

2. Ciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoyl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzoil)carbamato de clorometilo

10



15

Siguiendo el procedimiento para la etapa 5 del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo. $(M+H)^+ = 499.30$.

3. Ácido trifluoroacético de ácido (E)-4-((ciclopropil(4-metil-3-(5-metil-6-(propilcarbamoyl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4-ilamino)benzoil)carbamoyloxi)-metoxi)-4-oxobut-2-enoico

20

Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 76, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. $(M+H)^+ =$

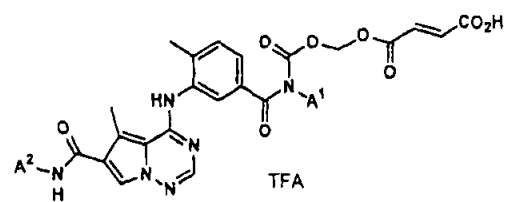
25

579.33.

EJEMPLOS 115 A 125

Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 10 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 114.

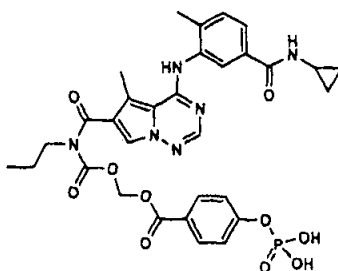
TABLA 10



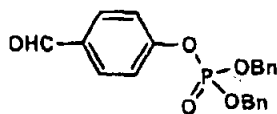
Ejemplo	A ¹	A ²
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		
125		

EJEMPLO 126

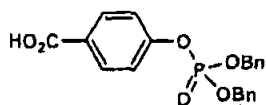
4-(Fosfonooxi)benzoato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metilo



1. 4-Formilfenil fosfato de dibencilo

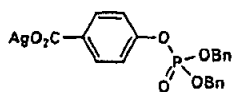


A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (1.10 g, 9.00 mmoles) en THF (40 ml) se añadió t-BuOK (1.0 M en THF, 9.6 ml, 9.6 mmoles) a ta. durante 10 min. La mezcla heterogénea resultante se calentó a 70°C, y una solución de pirofosfato de tetrabencilo (5.05 g, 9.37 mmoles) en 20 ml de THF se añadió durante 10 min. La mezcla se continuó calentando a 70°C por 1 hr. Después que se enfrió a ta, la mezcla se vertió en una mezcla de THF (100 ml) y hexano (200 ml). El material insoluble se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545. El filtrado se concentr6 y el residuo se sometió a ISCO (gel de sílice, 30% AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3.29 g, 96% de rendimiento) como un aceite incoloro.

2. Ácido 4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)benzoico

5 A una solución de 4-formilfenil fosfato de dibencilo
(1.00 g, 2.62 mmoles) en acetona (50 ml) se añadió una solución
de permanganato de potasio (0.837 g, 5.30 mmoles) en acetona
(40 ml) y agua (40 ml) a ta durante 1.5 hr. A la mezcla púrpura
resultante se vertió 10% NaHSO₃ en HCl 1N (100 ml) a ta. La
10 solución púrpura llegó a ser incolora y se extrajo con AcOEt (3
x 60 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó
en MgSO₄ anhidro. El compuesto del título (0.940 g, 90% de
rendimiento) se aisló como un sólido blanco por ISCO (5%
MeOH/CH₂Cl₂).

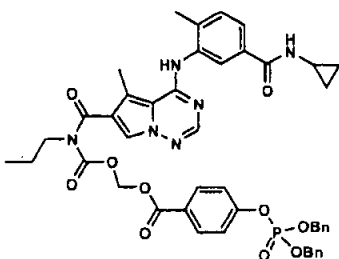
15 **3. Sal de plata de ácido 4-**
(bis(benciloxi)fosforiloxi)benzoico



20 Se disolvió ácido 4-
(bis(benciloxi)fosforiloxi)benzoico (0.940 g, 2.36 mmoles) en
THF (1.5 ml) y luego se diluyó con agua (50 ml). A la
suspensión resultante se añadió solución de NaOH 1.000 N (2.30
ml, 2.30 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 30 min
25 antes de que se adicionará una solución de nitrato de plata

(0.421 g, 2.48 mmoles) en agua (4 ml) durante 5 min. Durante la adición se formó el precipitado. La mezcla heterogénea se agitó a ta por 45 min antes de que AcOEt (30 ml) se vertiera. El total se agitó a ta por 10 min. El compuesto del título (1.05 g, 88% de rendimiento) se colectó como un sólido blanco por filtración por succión y se secó sobre Drierita® bajo vacío.

4. 4-(Bis(benciloxi)-fosforiloxi)benzoato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metilo



15

Una mezcla de 4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil(propil)carbamato de yodometilo (285 mg, 0.483 mmoles) y sal de plata de ácido 4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)benzoico (490 mg, 0.966 mmoles) en tolueno (20 ml) se calentó a 70°C por 40 min. La fase sólida se removió por filtración por succión a través de Celite® 545. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a ISCO (gel de sílice, 20-60% AcOEt/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (134 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco.

25

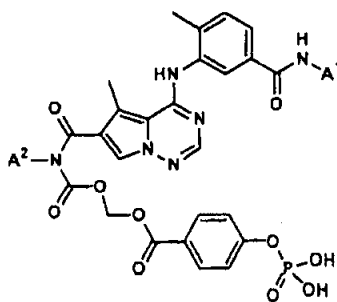
5. 4-(Fosfonooxi)benzoato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)-(propil)carbamoiloxi)metilo

Una mezcla de 4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)benzoato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)-(propil)carbamoiloxi)metilo (134 mg, 0.156 mmoles) y 10% Pd/C (40 mg) en MeOH (18 ml) se agitó a ta bajo H₂, se proporcionó con un balón de H₂, por 40 min. La fase sólida se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545. El filtrado se concentr6 y el residuo se sometió a CLAR preparativa para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (20.0 mg, 16% de rendimiento) como un polvo blanco. 98% puro por CLAR; (M+H)⁺ = 681.35.

EJEMPLOS 127 A 137

Los compuestos mostrados a continuaci6n en la Tabla 11 se pueden preparar de una manera similar a como se describi6 en el Ejemplo 126.

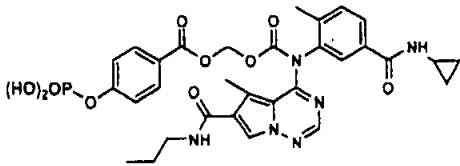
TABLA 11



Ejemplo	A ¹	A ²
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		
136		
137		

EJEMPLO 138

Acido 4-(((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metoxi)carbonil)fenilfosfónico



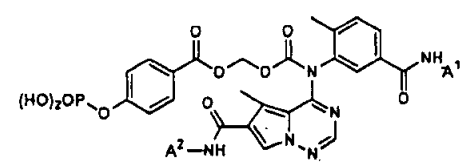
Una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de clorometilo (44 mg, 0.089

mmoles) y sal de plata de ácido 4-
((bis(benciloxi))fosforil)benzoico (90 mg, 0.178 mmoles) en
tolueno (5 ml) se calentó a reflujo por 15 hr. La mezcla se
enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se sometió
5 a sonicación, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a
CLAR preparativa para proporcionar un polvo amarillo. La mezcla
del sólido amarillo y 10% Pd/C (2 mg) en MeOH (5 ml) se agitó a
ta bajo H₂, se proporcionó con un balón de H₂, por 2 hr. La fase
sólida se filtró y se enjuagó con MeOH. El filtrado se
10 concentró a sequedad bajo vacío. El residuo se sometió a CLAR
preparativa para proporcionar el compuesto del título (7 mg,
11.8% de rendimiento en dos etapas) como un polvo amarillo.
99.5% puro por CLAR; (M+H)⁺ = 681.3.

EJEMPLOS 139 A 149

15 Los compuestos mostrados a continuación en la Tabla
12 se pueden preparar de una manera similar a como se describió
en el Ejemplo 138.

TABLA 12



Ejemplo	A ¹	A ²
139		
140		
141		

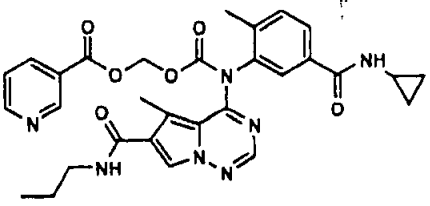
20

25

Ejemplo	A ¹	A ²
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		
149		

EJEMPLO 150

Nicotinato de ((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo



Una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de clorometilo (100 mg, 0.17 mmoles) y sal de plata de ácido nicotínico (118 mg, 0.51 mmoles) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo por 15 hr. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo (20 ml),

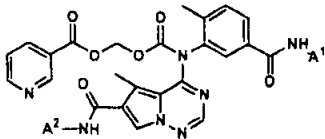
se sometió a sonicación, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 56% de rendimiento) como una sal de TFA. 99% puro por CLAR; (M+H)⁺ = 586.31.

5

EJEMPLOS 151 A 161

Los compuestos mostrados a continuación en la Tabla 13 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 150.

TABLA 13



Ejemplo	A ¹	A ²
151		
152		
153		
154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		

10

15

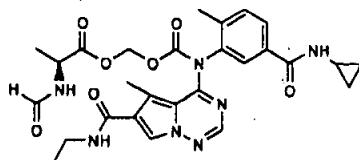
20

25

EJEMPLO 162

2-formamidopropanoato de (S)-((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo

5



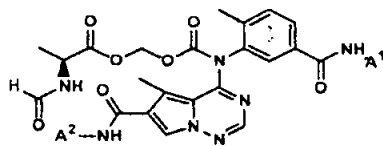
Una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de clorometilo (50 mg, 0.12 mmoles) y sal de plata de ácido (S)-2-formamidopropanoico (81 mg, 0.36 mmoles) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo por 15 hr. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se sometió a sonicación, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (9.3 mg, 13.3% de rendimiento) como un polvo amarillo. 98% puro por CLAR; $(M+H)^+ = 580.41$.

EJEMPLOS 163 A 173

Los compuestos mostrados a continuación en la Tabla 14 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 162.

25

TABLA 14

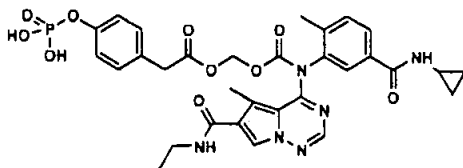


Ejemplo	A ¹	A ²
163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		
170		
171		
172		
173		

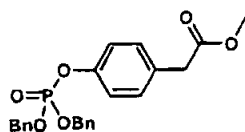
EJEMPLO 174

2(4(fosfonooxi)fenil)acetato de ((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo

5



1. 2-(4-(Bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de

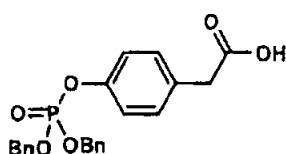
10 **metilo**

A una solución de 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo
 15 (1.89 g, 11.4 mmoles) en acetonitrilo (90 ml) a -10°C se añadió
 CCl₄ (5.5 ml, 57 mmoles), DIPEA (4.16 ml, 23.9 mmoles) y DMAP
 (139 mg, 1.14 mmoles). Después de la agitación por 10 min de la
 mezcla se añadió lentamente fosfito de dibencilo (3.7 ml, 16.5
 mmoles) para mantener la temperatura por debajo de -10°C. La
 20 reacción se agitó a -10°C por 1h. La reacción se apaciguo con
 K₂HPO₄ acuoso (0.5 M) en acetonitrilo (60 ml) y se dejó agitar a
 ta. La mezcla se extrajo por acetato de etilo (150 ml X 3). Las
 capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se
 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío.
 25 El residuo se sometió a ISCO (30-50% AcOEt/hexanos) para

proporcionar el compuesto del título (4.3 g, 88.5% de rendimiento) como un aceite incoloro.

2. Acido de 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acético

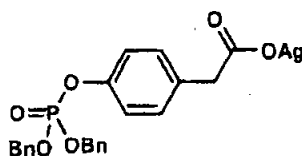
5



Se añadió LiOH (1N, 9 ml, 5 mmoles) en una mezcla de
10 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de metilo (1.53 g, 3.59 mmoles) en THF (15 ml) y metanol (5 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C por 3.5 h, luego 0.5 h a ta. La reacción se monitoreó por CL-EM hasta que la hidrólisis se completó. La mezcla se enfrió a 0°C y se acidificó por HCl 1N a
15 pH = 2. La mezcla se concentró y se extrajo por acetato de etilo (50 ml X 3). La extracción se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para producir el ácido (1.5 g, 67.6% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

3. Sal de plata de ácido 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acético

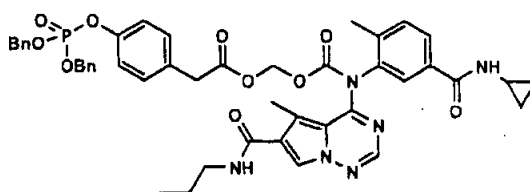
20



25 A una suspensión de ácido 2-(4-

(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acético (1.5 g, 3.63 mmoles) en agua (50 ml) a 0°C se añadió NaOH 1N lentamente. La mezcla se agitó a ta por 10 min. Luego se añadió AgNO₃ (0.68 g, 4 mmoles). La reacción se agitó vigorosamente por 1h en la oscuridad. El compuesto del título (1.5 g, 79.4% de rendimiento) se colectó como un sólido gris por filtración por succión y se secó sobre Drierita® bajo vacío.

4. 2-(4-(Bis(benciloxi)-fosforiloxi)fenil)acetato de ((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo



15

Una mezcla de 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de clorometilo (70 mg, 0.14 mmoles) y sal de plata de ácido 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acético (182 mg, 0.351 mmoles) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo por 15 hr. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se sometió a sonicación, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 24% de rendimiento) como un polvo amarillo. 99% puro por

25

CLAR; $(M+H)^+ = 875.38$.

5. 2-(4-(fosfonooxi)fenil)acetato de ((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo

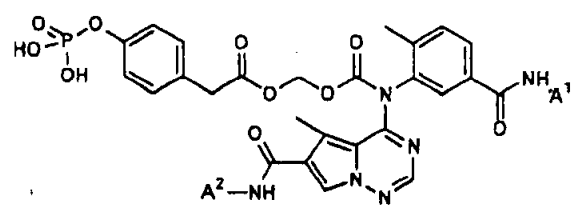
Se agitó a H_2 una mezcla de 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de ((5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)(5-metil-6-(propilcarbamoil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamoiloxi)metilo (18 mg, 0.021 mmoles) y 10% Pd/C (3 mg) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml), se proporcionó con un balón de H_2 , por 2 hr. La fase sólida se filtró y se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró a sequedad bajo vacío. El residuo luego se sometió a CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 69.9% de rendimiento) como un polvo amarillo. 98% puro por CLAR; $(M+H)^+ = 695.35$.

EJEMPLOS 175 A 185

Los compuestos mostrados a continuación en la Tabla 15 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 174.

00169

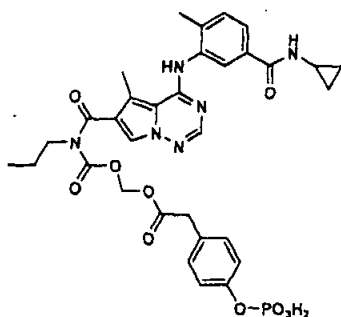
TABLA 15



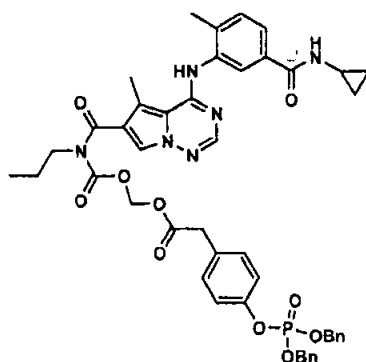
Ejemplo	A ¹	A ²
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		
182		
183		
184		
185		

EJEMPLO 186

2-(4-(fosfonooxi)fenil)acetato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metilo



1. 2-(4-(bis(benciloxi)-fosforiloxi)fenil)acetato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)-(propil)carbamoiloxi)metilo



Una mezcla de 4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil(propil)carbamato de yodometilo (6.65 g, 11.3 mmoles) y sal de plata de ácido 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acético (10.0 g, 19.2 mmoles)

en tolueno (450 ml) se calentó a 65°C por 30 min. La fase sólida se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545. El filtrado se concentr6 y el residuo se sometio a ISCO (gel de s6lice, 20-60% AcOEt/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del t6tulo (3.05 mg, 31%) como un s6lido p6lido. Este producto fue 90% puro por CLAR, pero se utiliz6 en la siguiente etapa sin purificaci6n adicional.

2. 2-(4-(fosfonooxi)fenil)-acetato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)-(propil)carbamoiloxi)metilo

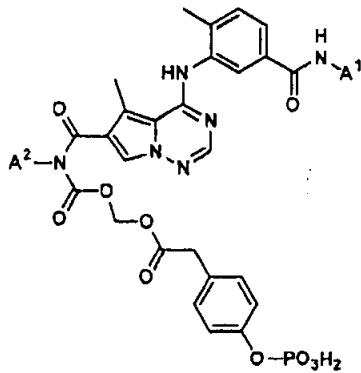
Se agit6 bajo H₂ una mezcla de 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metilo (2.50 g, 2.86 mmoles) y 10% Pd/C (0.50 g) en MeOH (200 ml) y THF (50 ml), se proporcion6 con un bal6n de H₂, por 40 min. La fase s6lida se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545. El filtrado se concentr6 bajo vacio a sequedad. Al residuo se a6adi6 50 ml de 5% MeOH/AcOEt, y la mezcla heterog6nea se agit6 a ta por 30 min. El compuesto del t6tulo (1.79 g, 90% de rendimiento) se colect6 por filtraci6n por succi6n. 100% puro por CLAR; (M+H)⁺ = 695.42⁺.

EJEMPLOS 187 A 197

Los compuestos mostrados a continuaci6n en la Tabla 16 se pueden preparar de una manera similar a como se describi6

en el Ejemplo 186.

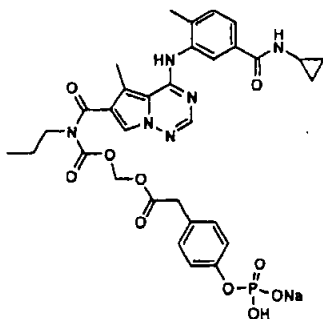
TABLA 16



Ejemplo	A ¹	A ²
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		
194		
195		
196		
197		

EJEMPLO 198

Sal sódica de 2-(4-(fosfonooxi)fenil)acetato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metilo



10

A una suspensión de 2-(4-(fosfonooxi)fenil)acetato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metilo (0.500 g, 0.720 mmoles) en agua (650 ml) se añadió solución de NaOH hecha de 0.74 ml de solución de NaOH 1.000 N y 8 ml de agua a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 min para llegar a una solución lechosa clara. Esta solución luego se congeló a -78°C, y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un polvo amorfo blanco. Una forma cristalina de la sal se obtuvo como sigue. Una porción de la sal de sodio amorfa (164 mg) se disolvió en metanol (20 ml) a ta. Una pequeña cantidad de material insoluble se removió de la solución por filtración a través de un acrodisco de Nilón. El filtrado claro se colocó en un vaso de laboratorio de 100 ml, y se añadió alcohol

isopropílico (15 ml). La solución resultante se colocó en un cuarto frío (5°C) para que el compuesto se cristalizara. Veinticuatro horas más tarde, el material cristalino blanco (47 mg) se colectó por filtración por succión.

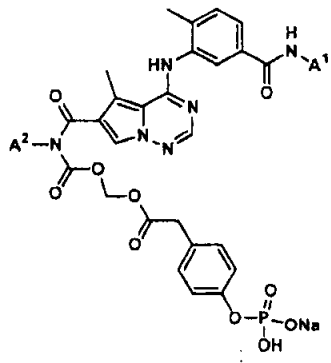
5

EJEMPLOS 199 A 209

Los compuestos mostrados a continuación en la Tabla 17 se pueden preparar de una manera similar a como se describió en el Ejemplo 198.

TABLA 17

10



15

20

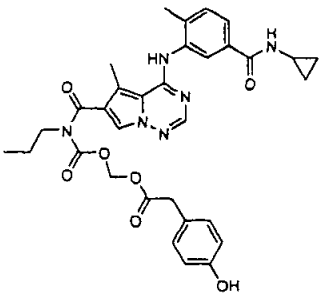
25

Ejemplo	A ¹	A ²
199		
200		
201		
202		
203		
204		
205		

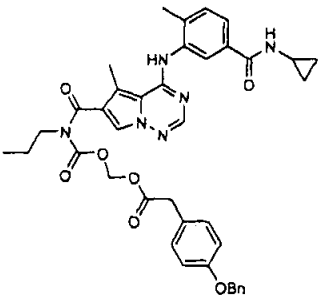
Ejemplo	A ¹	A ²
206		
207		
208		
209		

EJEMPLO 210

2-(4-hidroxifenil)acetato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-
metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-
carbonil) (propil) carbamoiloxi)metilo



1. 2-(4-(benciloxi)fenil)acetato de ((4-(5-
(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-
f][1,2,4]triazin-6-carbonil) (propil) -carbamoiloxi)metilo



Una mezcla de la etapa 2 en el ejemplo 14 (0.300 g, 0.501 mmoles) y sal de plata de ácido 2-(4-(benciloxi)fenil)acético (0.350 g, 1.00 mmoles) en tolueno (25 ml) se calentó a reflujo por 16 h. Se añadió sal de plata de ácido 2-(4-(benciloxi)fenil)acético adicional (0.200 g, 0.573 mmoles), y la mezcla se continuó calentando por 24 h adicionales. El material insoluble se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545. El filtrado se concentr6 bajo vaci6 a sequedad. El residuo se disolvi6 en CH₂Cl₂ (3 ml) y a esta soluci6n se a~adi6 TFA (2.5 ml) a 0°C. La soluci6n resultante se agit6 a 0°C por 1 h, y luego se concentr6 bajo vaci6. El residuo se diluy6 con AcOEt, se lav6 con soluci6n de NaHCO₃ saturada (dos veces) y salmuera, se sec6 sobre MgSO₄ anhidro. El compuesto del t6tulo (0.252 g) se aisl6 como un s6lido blanco por ISCO (12 g, gel de s6lice, 40-70% AcOEt/hexano). Este producto solamente fue 50% puro pero se utiliz6 en la siguiente etapa sin purificaci6n adicional.

2. 2-(4-hidroxifenil)acetato de ((4-(5-(iclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)-carbamoiloxi)metilo

Una mezcla de 2-(4-(benciloxi)fenil)acetato de ((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-6-carbonil)(propil)carbamoiloxi)metilo (0.252 g, 50% puro) y 10% Pd/C (75 mg) en THF (20 ml) y MeOH (15 ml) se agit6 bajo H₂, se

proporcionó con un balón de H₂, por 3 h. La fase sólida se removi6 por filtraci6n por succi6n a trav6s de Celite® 545, y el filtrado se concentr6 bajo vaci6. El compuesto del t6tulo (18 mg) como un s6lido blanco se aisl6 por CLAR preparativa.

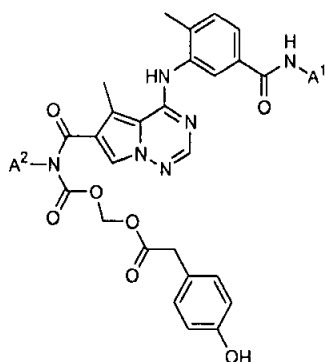
5

EJEMPLOS 211 A 221

Los compuestos mostrados a continuaci6n en la Tabla 18 se pueden preparar de una manera similar a como se describi6 en el Ejemplo 210.

TABLA 18

10



15

Ejemplo	A ¹	A ²
211		
212		
213		

20

25

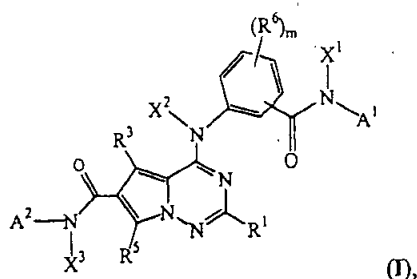
5

10

Ejemplo	A ¹	A ²
214		
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		

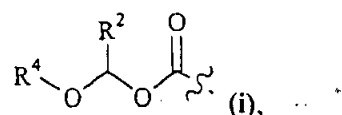
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
10 caracterizado porque

al menos uno de X^1 , X^2 ó X^3 es



15 y cualquier X^1 , X^2 ó X^3 restante es hidrógeno;

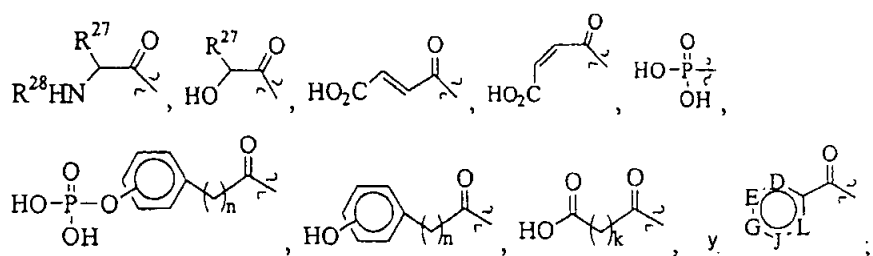
A^1 y A^2 son cada uno independientemente seleccionados
de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido
20 y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^1 , R^3 y R^5 son cada uno independientemente
seleccionados de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -
 OR^{14} , $-C(=O)NR^{14}R^{14a}$, $-NR^{14}R^{14a}$, $-SO_2NR^{14}R^{14a}$, $-NR^{14}SO_2NR^{14a}R^{14b}$,
 $NR^{14a}SO_2R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{14a}$, $-NR^{14}CO_2R^{14a}$, $-NR^{14}C(=O)NR^{14a}R^{14b}$,
25 halógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^2 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

5 R^4 es independientemente seleccionado de:



10

R^6 se une a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo y en cada caso es independientemente seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcaniloxi, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquisulfonilo, sulfonamido, fenilo, bencilo, ariloxi y benciloxi, en donde cada grupo R^6 a su vez puede ser
15
20 adicionalmente sustituido por uno ó dos R^{18} ;

R^{14} , R^{14a} y R^{14b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, y heteroarilo
25 opcionalmente sustituido, excepto cuando R^{14} se une a un grupo

sulfonilo, como en $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, y $-NR^{14a}SO_2R^{14}$, entonces R^{14} no es hidrógeno;

R^{18} se selecciona independientemente de alquilo de C_1-6 , alquenilo de C_2-6 , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, 5 nitro, amino, alquilamino de C_1-4 , amino-alquilo de C_1-4 , hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C_1-4 , alcoxi, alquiltio de C_1-4 , arilo, heterociclo, (aril)alquilo, ariloxi, y (aril)alcoxi;

R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo 10 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

uno de D, E, G, J ó L es $=N-$ y cada D, E, G, J ó L restante es $=C-$;

15 m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0 ó 1; y

k es 0, 1 ó 2.

2.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque k es 1 ó 2.

20 3.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A^1 se selecciona de alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido y heteroarilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

4.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 25 1, caracterizado porque A^1 es etilo.

5.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A^1 es propilo.

6.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A^1 es ciclopropilo.

5 7.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A^1 es iso-oxazol.

8.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A^2 se selecciona de alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C_1-C_6 opcionalmente
10 sustituido.

9.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A^2 es etilo.

10.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A^2 es propilo.

15 11.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A^2 es ciclopropilo.

12.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 , R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_4 opcionalmente
20 sustituido.

13.- Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^5 son cada uno hidrógeno y R^3 es metilo.

14.- Compuesto de conformidad con la reivindicación
25 1, caracterizado porque R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo

de C₁-C₄.

15.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente
5 aceptables del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, y uno ó más portadores, excipientes ó diluyentes farmacéuticamente aceptables.

16.- Un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio, caracterizado porque comprende administrar a un
10 paciente en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15.

17.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el trastorno inflamatorio se selecciona de asma, síndrome de dificultad respiratoria en
15 adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto contra hospedador, aterosclerosis, mieloma múltiple, dolor, isquemia al miocardio
20 y artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis gotosa y osteoartritis.

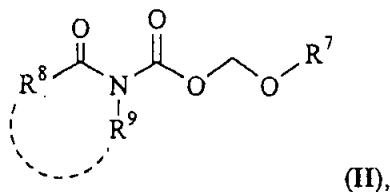
18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las sales se seleccionan
25 de sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de

magnesio, sales de litio, sales de cloruro de hidrógeno y sales de ácido metan sulfónico.

19.- El uso de un compuesto de pirrolotriazina sustituido con carbamato de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 como un profármaco para liberar un fármaco de origen que contiene el compuesto pirrolotriazina sustituido después de la eliminación de la porción carbamato en animales ó humanos.

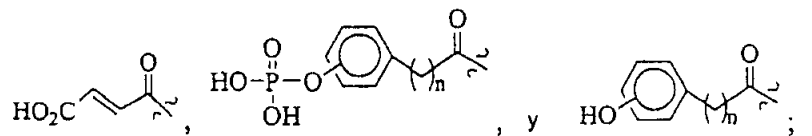
20.- Un compuesto tiene la fórmula II:

10



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque

R^7 se selecciona independientemente de:

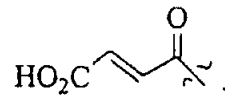


20 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, ó R^8 y R^9 se pueden tomar en conjunto para ser lactama opcionalmente sustituida; y

n es 0 ó 1.

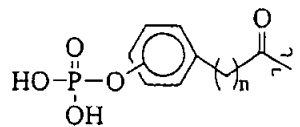
21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R^7 es

5



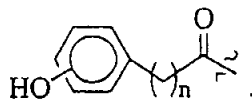
22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R^7 es

10



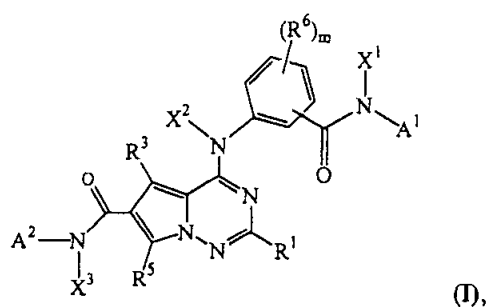
23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R^7 es

15



RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos que tienen la Fórmula (I), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde al menos uno de X^1 , X^2 ó X^3 es (i), y cualquier X^1 , X^2 ó X^3 restante es hidrógeno, los cuales son útiles como inhibidores de cinasa, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , A^2 y m son como se describen en la presente.



15



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

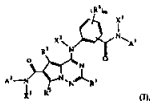
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

187

(21) N° de solicitud: 08-93116		(51) Int Cl: C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 29/00, C07C 11/00	
22) Fecha de solicitud: 04-09-2008		(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. 60779,851	(32) Fecha 07/03/06	(33) País US
		(72) Inventor(es) LIU, Chunjian LEFTHERIS, Katerina Y OTROS	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/10/08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 13/09/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/07		N° publicación: WO/2007/103839	
No. de solicitud PCT/US2007/063250			
(54) Titulo: COMPUESTOS DE PROFARMACO DE PIRROLOTRIAZINA ANILINA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA			

Reivindicaciones:

1.- Un compuesto de la fórmula I:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

188

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 29/00, C07C 11/00

(71) Solicitante(s)

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es) LIU, Chunjian; LEFOTHERIS, Katerina; VRUDHULA, Vivekananda M. y LIN, James

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
60/779,851

(32) Fecha
07/03/06

(33) País
US

(85) Fecha inicio fase nacional: 07/10/08

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 13/09/07

Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/07

N° publicación: WO/2007/103839

No. de solicitud PCT/US2007/063250

(54) Título:

COMPUESTOS DE PROFARMACO DE PIRROLOTRIAZINA ANILINA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

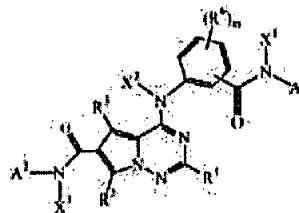
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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

189

(21) N° de solicitud: _____		(22) Fecha de solicitud: _____	
(3) Clasificación Internacional : C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 29/00, C07C 11/00			
(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es) LIU, Chunjian; LEFOTHERIS, Katerina; VRUDHULA, Vivekananda M. y LIN, James			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	60/779,851	07/03/06	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/10/08		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 13/09/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/07		No. Publicación : WO/2007/103839	
No. de solicitud PCT/US2007/063250			



(I)

(54) Título: **COMPUESTOS DE PROFARMACO DE PIRROLOTRIAZINA ANILINA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA**

(57) Resumen: Compuestos que tienen la Fórmula (I), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde al menos uno de X1, X2 ó X3 es (i), y cualquier X1, X2 ó X3 restante es hidrógeno, los cuales son útiles como inhibidores de cinasa, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, A1, y m son como se describen en la presente.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-093116- -00000-0000

Fecha: 2008-09-04 15:57:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 189

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	(X)
-Descripción de la invención.	(X)	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	(X)
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

[Handwritten Signature]

Fecha:

SEPTIEMBRE 4, 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 191

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL- MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	8 93116
	Solicitud internacional	PCT/US2007/063250
	Fecha inicio fase nacional	07/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6931
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

24 OCT. 2008

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

adpall