

Señ res
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Código 02-01-444

Expediente No. 01-28.4

Solicitud de Patente

SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 01-028471- -00007-0000

Fec: 2007-02-15 09:58:13 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Asl 444 RESPUESTAREQUE

Folios. 35

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. De conformidad con instrucciones recibidas de nuestra representada se *modifica el capítulo reivindicatorio de esta solicitud de patente*
2. Todas las fórmulas (I, II, III y V) son realmente subconjuntos de la Fórmula (IV) la cual se ha conservado como la reivindicación principal. También se eliminó el aspecto de arilo/heteroarilo/heterocíclico poniendo en las fórmulas principales los anillos específicos que se respaldan en la especificación.
3. Todos los términos tienen soporte expreso para el lenguaje opcional sustituyente en la descripción, de modo que no haya que agregarle nada más. Parece que el Examinador indica que en la solicitud no hay sistemas de anillo insaturados. Esto es correcto, así que se ha eliminado fórmula (IVa).
4. En los ejemplos hay gran cantidad de datos biológicos para el compuesto. Se adjunta una tabla Excel con la estructura, No. de ejemplo y grupo X como ayuda.

147
163

5. También se adjunta el Apéndice 2 debajo de la Tabla 8 revisada. No debe haber ningún problema para fijar estos compuestos, ya que los ejemplos se refieren al uso del intermedio del Ejemplo 51. El intermedio 51 es un derivado de 1-Ciclohexilo. Por lo tanto, los compuestos de los Ejemplos 99 a 110 contendrán el derivado de Ciclohexilo.
6. Se eliminan las reivindicaciones referentes a métodos de tratamiento y al uso.
7. Teniendo en cuenta lo dispuesto por el Consejo de Estado en sentencia proferida dentro del Expediente No. 7684 el 22 de Octubre de 2004 y acogida por esa Superintendencia mediante memorando interno de fecha 22 de Diciembre de 2004 dirigido a los funcionarios de la Delegatura de Propiedad Industrial, no se hace necesario acompañar comprobante de pago por concepto de modificación de la solicitud por cuanto el nuevo pliego reivindicatorio se presenta a instancia de la Superintendencia en cumplimiento de lo ordenado por el artículo 45 de la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito ordenar la publicación del extracto.

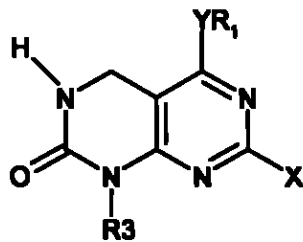
De Ustedes Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2.978 del G-8, J.

Reivindicaciones:

1.

Un compuesto de la fórmula:



en el cual

R₁ es un anillo de arilo sustituido opcionalmente de fenilo o naftilo, o es un anillo heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol;

R₂ es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquiloC₁₋₁₀alquilo, arilo seleccionado de fenilo o naftilo, y ariloC₁₋₁₀alquilo seleccionado de fenilo C₁₋₁₀ alquilo o naftilo C₁₋₁₀ alquilo; un heteroarilo seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrol C₁₋₁₀ alquilo, pirazol C₁₋₁₀ alquilo, furano C₁₋₁₀ alquilo, tiofeno C₁₋₁₀ alquilo, quinolina C₁₋₁₀ alquilo, isoquinolina C₁₋₁₀ alquilo, quinazolinilo C₁₋₁₀ alquilo, piridina C₁₋₁₀ alquilo, pirimidina C₁₋₁₀ alquilo, oxazol C₁₋₁₀ alquilo, tiazol C₁₋₁₀ alquilo, tiadiazol C₁₋₁₀ alquilo, tetrazol C₁₋₁₀ alquilo, triazol C₁₋₁₀ alquilo, imidazol C₁₋₁₀ alquilo, o bencimidazol C₁₋₁₀ alquilo; un heterocíclico seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina; o un medio heterocíclico C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrolidina C₁₋₁₀ alquilo, piperidina C₁₋₁₀ alquilo, piperazina C₁₋₁₀ alquilo, morfolina C₁₋₁₀ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₁₀ alquilo, o imidazolidina C₁₋₁₀ alquilo; y en donde cada uno de estos medios, excluido hidrógenos, están sustituidos opcionalmente;

R₃ es un C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquiloC₁₋₁₀alquilo, arilo seleccionado de fenilo o naftilo, y ariloC₁₋₁₀alquilo seleccionado de fenilo C₁₋₁₀ alquilo o naftilo C₁₋₁₀ alquilo; un heteroarilo seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina,

149
165

pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrol C₁₋₁₀ alquilo, pirazol C₁₋₁₀ alquilo, furano C₁₋₁₀ alquilo, tiofeno C₁₋₁₀ alquilo, quinolina C₁₋₁₀ alquilo, isoquinolina C₁₋₁₀ alquilo, quinazolinilo C₁₋₁₀ alquilo, piridina C₁₋₁₀ alquilo, pirimidina C₁₋₁₀ alquilo, oxazol C₁₋₁₀ alquilo, tiazol C₁₋₁₀ alquilo, tiadiazol C₁₋₁₀ alquilo, tetrazol C₁₋₁₀ alquilo, triazol C₁₋₁₀ alquilo, imidazol C₁₋₁₀ alquilo, o bencimidazol C₁₋₁₀ alquilo; un heterocíclico seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina; o un medio heterocíclico C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrolidina C₁₋₁₀ alquilo, piperidina C₁₋₁₀ alquilo, piperazina C₁₋₁₀ alquilo, morfolina C₁₋₁₀ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₁₀ alquilo, o imidazolidina C₁₋₁₀ alquilo; y en donde cada uno de estos medios están sustituidos opcionalmente;

Y es un enlace;

X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂ o (CH₂)_n NR₄R₁₄, o (CH₂)_n NR₂R₄;

m es 0 o un entero que tiene un valor de 1 o 2;

n es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 10;

R₄ y R₁₄ son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente, sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, o un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente, seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo; o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, el cual contiene opcionalmente un hetero'tomo adicional seleccionado de oxígeno, sulfuro o NR₉, y en donde el anillo es sustituido opcionalmente;

R₆ es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, arilo seleccionado de fenilo o naftilo, y arilo C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de fenilo C₁₋₁₀ alquilo o naftilo C₁₋₁₀ alquilo; un heteroarilo seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrol C₁₋₁₀ alquilo, pirazol C₁₋₁₀ alquilo, furano C₁₋₁₀ alquilo, tiofeno C₁₋₁₀ alquilo, quinolina C₁₋₁₀ alquilo, isoquinolina C₁₋₁₀ alquilo, quinazolinilo C₁₋₁₀ alquilo, piridina C₁₋₁₀ alquilo, pirimidina C₁₋₁₀ alquilo, oxazol C₁₋₁₀ alquilo, tiazol C₁₋₁₀ alquilo, tiadiazol C₁₋₁₀ alquilo, tetrazol C₁₋₁₀ alquilo, triazol C₁₋₁₀ alquilo, imidazol C₁₋₁₀ alquilo, o bencimidazol C₁₋₁₀ alquilo; un heterocíclico seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o

imidazolidina; o un medio heterocíclico C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrolidina C₁₋₁₀ alquilo, piperidina C₁₋₁₀ alquilo, piperazina C₁₋₁₀ alquilo, morfolina C₁₋₁₀ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₁₀ alquilo, o imidazolidina C₁₋₁₀ alquilo; y en donde cada uno de estos medios, excluido hidrógeno es sustituido opcionalmente;

R_g es hidrógeno, C(Z)R₆, C₁₋₁₀ alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo; o un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo;

Z es oxígeno o sulfuro;

o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

2. El compuesto según la Reivindicación 1 en donde la estructura es de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

3. El compuesto según la Reivindicación 1 o 2 en donde R₃ es un arilo sustituido opcionalmente, arilo C₁₋₁₀ alquilo, o un medio C₃₋₇ cicloalquilo.

4. El compuesto según las Reivindicaciones 1 to 3 en donde R₁ es un medio arilo sustituido opcionalmente.

5. El compuesto según la Reivindicación 3 o 4 en donde el medio es sustituido opcionalmente una o más veces, independientemente por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, o alquilo sustituido por halo.

6. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde X es OR₂.

7. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde X es S(O)_mR₂.

8. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde X es (CH₂)_nNR₄R₁₄.

9. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde X es (CH₂)_nNR₂.

8
150
166

10. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde X e R₂.

11. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en donde R₂ es un alquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo o heterocíclico o alquilo heterocíclico.

12. El compuesto según la Reivindicación 11 en donde R₂ es un anillo imidazol, tetrazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina sustituido opcionalmente.

13. El compuesto según la Reivindicación 12 en donde el anillo es sustituido una o más veces, independientemente por halógeno, C₁₋₁₀alquilo, C₁₋₁₀alquilo sustituido por halo, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, o (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆.

14. Un compuesto según la Reivindicación 1 o 4 en donde R₁ es sustituido opcionalmente una a 4 veces, independientemente por halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo sustituido por halo, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_v C(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_v C(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_v COR₆, (CR₁₀R₂₀)_v C(O)H, S(O)_mR₅, (CR₁₀R₂₀)_v OR₆, ZC(Z)R₁₁, NR₁₀C(Z)R₁₁, o NR₁₀S(O)₂R₇, y en donde

R₃ es C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente, C₁₋₄ alquilo sustituido por halo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₅₋₇ cicloalquenilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo, un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₄ alquilo, pirazol C₁₋₄ alquilo, furano C₁₋₄ alquilo, tiofeno C₁₋₄ alquilo, quinolina C₁₋₄ alquilo, isoquinolina C₁₋₄ alquilo, quinazolinil C₁₋₄ alquilo, piridina C₁₋₄ alquilo, pirimidina C₁₋₄ alquilo, oxazol C₁₋₄ alquilo, tiazol C₁₋₄ alquilo, tiadiazol C₁₋₄ alquilo, tetrazol C₁₋₄ alquilo, triazol C₁₋₄ alquilo, imidazol C₁₋₄ alquilo, o bencimidazol C₁₋₄ alquilo, un heterociclilo sustituido opcionalmente heterociclilo seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterociclilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₄ alquilo, piperidina C₁₋₄ alquilo, piperazina C₁₋₄ alquilo, morfolina C₁₋₄ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₄ alquilo, o imidazolidina C₁₋₄ alquilo, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇, (CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_vNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_v NR₄R₁₄;

6
151
167

152 ~~7~~
68

R₅ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo o NR₄R₁₄, excluidos los medios SR₅ (en donde m es 0) siendo SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅ siendo SO₂H (en donde m es 2) y S(O)R₅ siendo SOH, (en donde m es 1);

R₇ es C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₆ alquilo o naftilo C₁₋₆ alquilo, heterocíclico sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterocíclico C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₆ alquilo, piperidina C₁₋₆ alquilo, piperazina C₁₋₆ alquilo, morfolina C₁₋₆ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₆ alquilo, o imidazolidina C₁₋₆ alquilo, heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, o un heteroarilo C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₆ alquilo, pirazol C₁₋₆ alquilo, furano C₁₋₆ alquilo, tiofeno C₁₋₆ alquilo, quinolina C₁₋₆ alquilo, isoquinolina C₁₋₆ alquilo, quinazolinil C₁₋₆ alquilo, piridina C₁₋₆ alquilo, pirimidina C₁₋₆ alquilo, oxazol C₁₋₆ alquilo, tiazol C₁₋₆ alquilo, tiadiazol C₁₋₆ alquilo, tetrazol C₁₋₆ alquilo, triazol C₁₋₆ alquilo, imidazol C₁₋₆ alquilo, o bencimidazol C₁₋₆ alquilo;

R₈ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente C₁₋₄ alquilo sustituido por halo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₅₋₇ cicloalquenilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo, un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₄ alquilo, pirazol C₁₋₄ alquilo, furano C₁₋₄ alquilo, tiofeno C₁₋₄ alquilo, quinolina C₁₋₄ alquilo, isoquinolina C₁₋₄ alquilo, quinazolinilo C₁₋₄ alquilo, piridina C₁₋₄ alquilo, pirimidina C₁₋₄ alquilo, oxazol C₁₋₄ alquilo, tiazol C₁₋₄ alquilo, tiadiazol C₁₋₄ alquilo, tetrazol C₁₋₄ alquilo, triazol C₁₋₄ alquilo, imidazol C₁₋₄ alquilo, o bencimidazol C₁₋₄ alquilo, un heterocíclico sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterocíclico C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₄ alquilo, piperidina C₁₋₄ alquilo, piperazina C₁₋₄ alquilo, morfolina C₁₋₄ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₄ alquilo, o imidazolidina C₁₋₄ alquilo, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_tNR₄R₁₄;

R₁₀ y R₂₀ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R₁ es C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente, C₁₋₄ alquilo sustituido por halo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₅₋₇ cicloalquenilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo, un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₄ alquilo, pirazol C₁₋₄ alquilo, furano C₁₋₄ alquilo, tiofeno C₁₋₄ alquilo, quinolina C₁₋₄ alquilo, isoquinolina C₁₋₄ alquilo, quinazolinilo C₁₋₄ alquilo, piridina C₁₋₄ alquilo, pirimidina C₁₋₄ alquilo, oxazol C₁₋₄ alquilo, tiazol C₁₋₄ alquilo, tiadiazol C₁₋₄ alquilo, tetrazol C₁₋₄ alquilo, triazol C₁₋₄ alquilo, imidazol C₁₋₄ alquilo, o bencimidazol C₁₋₄ alquilo, un heterociclilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterociclilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₄ alquilo, piperidina C₁₋₄ alquilo, piperazina C₁₋₄ alquilo, morfolina C₁₋₄ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₄ alquilo, o imidazolidina C₁₋₄ alquilo, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄;

t es un entero que tiene un valor de 1 a 3; y

v es 0 o un entero que tiene un valor de 1 o 2.

15. Un compuesto según la Reivindicación 14 en donde R₁ es un anillo fenilo sustituido opcionalmente, independientemente una o más veces, por halógeno o C₁₋₄ alquilo.

16. El compuesto según la Reivindicación 15 en donde R₁ es un fenilo sustituido independientemente una o más veces por cloro, fluoro o metilo.

17. El compuesto según la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde R₃ es sustituido opcionalmente una o más veces independientemente con C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ alquilo sustituido por halo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo C₁₋₁₀ alquilo, C₅₋₇ cicloalquenilo, C₅₋₇ cicloalquenilo C₁₋₁₀ alquilo, halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₈, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_n

$S(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})$
 NR_4R_{14} , $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$, en donde

R7 es C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente
 seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente
 seleccionado de fenilo C₁₋₆ alquilo o naftilo C₁₋₆ alquilo, heterocíclico sustituido
 opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina,
 tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterociclilo C₁₋₆ alquilo sustituido
 opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₆ alquilo, piperidina C₁₋₆ alquilo,
 piperazina C₁₋₆ alquilo, morfolina C₁₋₆ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₆ alquilo, o
 imidazolidina C₁₋₆ alquilo, heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de
 pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina,
 pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, o un
 heteroarilo C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₆ alquilo,
 pirazol C₁₋₆ alquilo, furano C₁₋₆ alquilo, tiofeno C₁₋₆ alquilo, quinolina C₁₋₆ alquilo,
 isoquinolina C₁₋₆ alquilo, quinazolinilo C₁₋₆ alquilo, piridina C₁₋₆ alquilo, pirimidina C₁₋₆
 alquilo, oxazol C₁₋₆ alquilo, tiazol C₁₋₆ alquilo, tiadiazol C₁₋₆ alquilo, tetrazol C₁₋₆
 alquilo, triazol C₁₋₆ alquilo, imidazol C₁₋₆ alquilo, o bencimidazol C₁₋₆ alquilo; y

R₁₀ y R₂₀ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o
 C₁₋₄ alquilo.

18. El compuesto según la Reivindicación 17 en donde R₃ es un arilo sustituido
 opcionalmente independientemente, una o más veces por halógeno o alquilo.

19. El compuesto según la Reivindicación 18 en donde el arilo es un anillo fenilo,
 sustituido en la posición 2 o di-sustituido en la posición 2,6.

20. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde R₃
 es 2,6-difluorofenilo.

21. El compuesto según la Reivindicación 1 que es:

7-Metilosulfanilo-1,5-difenilo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pyrimidin-2-ona ✓

1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-metilosulfanilo-3,4-dihidro- ✓

1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;

1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-metilosulfonilo-3,4-dihidro-

1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;

- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-piperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona trifluoroacetato;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-1,3-dihidroxi-prop-2-ilo-amino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 5-(4-Fluoro-2-metilfenilo)-7-metilosulfanilo-1-((R)-1-feniletilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 5-(4-Fluoro-2-metilfenilo)-7-metilosulfanilo-1-((S)-1-feniletilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(1-metilpiperazin-4-yl)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(1-metilpiperazin-4-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(imidazol-1-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-7-metilosulfanilo-5-fenilo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-7-metilosulfanilo-5-(4-fluorofenilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-([2-hidroxi-etilo]-metilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(1-piperazin-4-yl)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(4-carboxypiperidin-1-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(4-carboetoxypiperidin-1-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(4-hidroximetilpiperidin-1-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-di(etan-2-ol)-amino-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(1-metilopiperidin-4-ilo-amino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(1-morfolin-4-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;

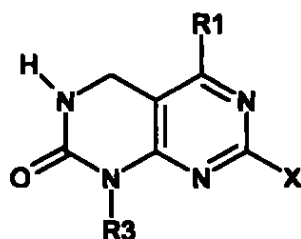
156⁺
122

- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-morfolin-4-ilo etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-pirrolidin-1-ilo etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona; ✓
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-piperidin-1-ilo etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-piridin-3-ilo etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-dietilamino etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-piridin-3-ilo etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-dimetilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona ;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-metilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(2-metilfenilo)-7-metilosulfanilo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(2-metilfenilo)-7-(1-piperazin-4-ilo)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(2-metilfenilo)-7-(2-dietilamino etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-fenilo-7-metoksi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2-Fluorofenilo)-7-metilosulfanilo-5-(2-metilo-4-fluoro)fenilo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Dimetilfenilo)-7-metilosulfanilo-5-(2-metilo-4-fluoro)fenilo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2-Metilfenilo)-7-metilosulfanilo-5-(2-metilo-4-fluoro)fenilo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-Ciclohexilo-7-metilosulfanilo-5-(2-metilo-4-fluoro)fenilo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2-Clorofenilo)-7-metilosulfanilo-5-(2-metilo-4-fluoro)fenilo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-metilo-1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-etoksi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;

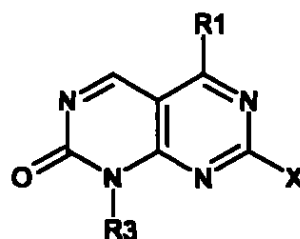
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-((R)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona; ✓
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona; 175
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(1-metilopiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1,5-Difenilo-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-[[bis-(2-hidroxi-etilo)-amino]etoxi]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
- 1-(2,6-Difluorofenilo)-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2,3-dihidroxi-propilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona; o ✓
- una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de la Fórmula:



(III) o



(IIIa)

en donde

R₁ es un anillo arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, o es un anillo heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol;

R₂ es un heterocíclico sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina; o C₁₋₁₀ alquilo heterocíclico sustituido opcionalmente seleccionado de un medio de pirrolidina C₁₋₁₀ alquilo, piperidina C₁₋₁₀ alquilo, piperazina C₁₋₁₀ alquilo,

morfolina C₁₋₁₀ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₁₀ alquilo, o imidazolidina C₁₋₁₀ alquilo;

R₂' es un hetrocíclico opcionalmente seleccionado seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina; o un C₁₋₁₀ alquilo heterocíclico opcionalmente seleccionado seleccionado de pirrolidina C₁₋₁₀ alquilo, piperidina C₁₋₁₀ alquilo, piperazina C₁₋₁₀ alquilo, morfolina C₁₋₁₀ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₁₀ alquilo, o un medio de imidazolidina C₁₋₁₀ alquilo, un arilo opcionalmente seleccionado seleccionado de fenilo o naftilo, o un heteroarilo opcionalmente seleccionado seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol;

R₃ es un arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, o un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol;

X es R₂', OR₂, S(O)_mR₂ o (CH₂)_n NR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄; teniendo en cuenta que cuando X sea (CH₂)_n NR₄R₁₄, entonces R₄R₁₄ debe formar el anillo cicizado opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente un medio de oxígeno, sulfuro o nitrógeno;

n es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 10;

m es 0 o un entero que tiene un valor de 1 o 2;

R₄ y R₁₄ son seleccionados independientemente de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido, sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, o un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo; o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, sulfuro o NR_g, y el cual es sustituido opcionalmente;

R₆ es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, arilo seleccionado de fenilo o naftilo, y ariloC₁₋₁₀alquilo seleccionado de fenilo C₁₋₁₀ alquilo o naftilo C₁₋₁₀ alquilo; un heteroarilo seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrol C₁₋₁₀ alquilo, pirazol C₁₋₁₀ alquilo, furano C₁₋₁₀ alquilo, tiofeno C₁₋₁₀

alquilo, quinolina C₁₋₁₀ alquilo, isoquinolina C₁₋₁₀ alquilo, quinazolinilo C₁₋₁₀ alquilo, piridina C₁₋₁₀ alquilo, pirimidina C₁₋₁₀ alquilo, oxazol C₁₋₁₀ alquilo, tiazol C₁₋₁₀ alquilo, tiadiazol C₁₋₁₀ alquilo, tetrazol C₁₋₁₀ alquilo, triazol C₁₋₁₀ alquilo, imidazol C₁₋₁₀ alquilo, o bencimidazol C₁₋₁₀ alquilo; un medio heterocíclico seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina; o un C₁₋₁₀ alquilo heterocíclico seleccionado de pirrolidina C₁₋₁₀ alquilo, piperidina C₁₋₁₀ alquilo, piperazina C₁₋₁₀ alquilo, morfolina C₁₋₁₀ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₁₀ alquilo, o imidazolidina C₁₋₁₀ alquilo; y en donde cada uno de estos medios, excluido hidrógeno, es sustituido opcionalmente;

R_g es hidrógeno, C(Z)R_g, C₁₋₁₀ alquilo sustituido opcionalmente, arilo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo o naftilo; o un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo;

Z es oxígeno o sulfuro;

o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

24. El compuesto según la Reivindicación 23 en donde la estructura es de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

25. El compuesto según la Reivindicación 24 en donde R₁ y/o R₃ es un arilo sustituido opcionalmente.

26. El compuesto según la Reivindicación 25 en donde el arilo es sustituido una o más veces, independientemente por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, o alquilo sustituido por halo.

27. El compuesto según la Reivindicación 23 en donde X es OR₂, o S(O)_mR₂.

28. El compuesto según la Reivindicación 23 en donde X es (CH₂)_n NR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄.

29. El compuesto según la Reivindicación 23 en donde X es R₂'.

30. El compuesto según la Reivindicación 23 en donde R₂' es un heteroarilo sustituido opcionalmente o un anillo heterocíclico.

159 ✗
175

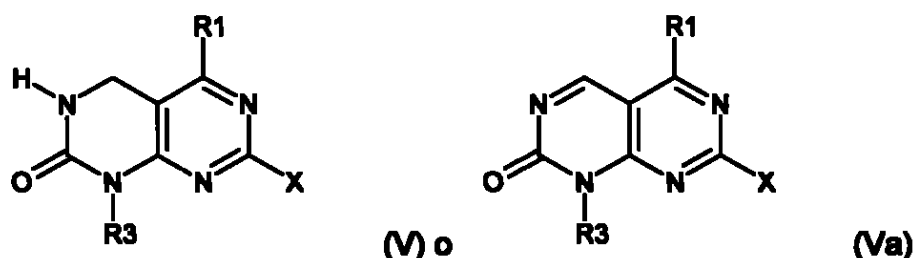
160 25
176

31. El compuesto según la Reivindicación 30 en donde el anillo es un anillo imidazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina sustituido opcionalmente.

32. El compuesto según la Reivindicación 31 en donde el anillo es sustituido una o más veces, independientemente, por halógeno, C₁₋₁₀alquilo, C₁₋₁₀alquilo sustituido por halo, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, y (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆.

33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 32, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

34. Un compuesto de la Fórmula:



en donde

X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂ o (CH₂)_n NR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄;

n es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 10;

m es 0 o un entero que tiene un valor de 1 o 2;

R₁ es un anillo arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo;

R₂ es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquiloC₁₋₁₀alquilo, arilo seleccionado de fenilo o naftilo, y ariloC₁₋₁₀alquilo seleccionado de fenilo C₁₋₁₀ alquilo o naftilo C₁₋₁₀ alquilo; un heteroarilo seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrol C₁₋₁₀ alquilo, pirazol C₁₋₁₀ alquilo, furano C₁₋₁₀ alquilo, tiofeno C₁₋₁₀ alquilo, quinolina C₁₋₁₀ alquilo, isoquinolina C₁₋₁₀ alquilo, quinazolinilo C₁₋₁₀ alquilo, piridina C₁₋₁₀ alquilo, pirimidina C₁₋₁₀ alquilo, oxazol C₁₋₁₀ alquilo, tiazol C₁₋₁₀ alquilo, tiadiazol C₁₋₁₀ alquilo, tetrazol C₁₋₁₀ alquilo, triazol C₁₋₁₀ alquilo,

177161

imidazol C₁₋₁₀ alquilo, o bencimidazol C₁₋₁₀ alquilo; a heterocíclico seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina; o a C₁₋₁₀ alquilo heterocíclico seleccionado de un medio de pirrolidina C₁₋₁₀ alquilo, piperidina C₁₋₁₀ alquilo, piperazina C₁₋₁₀ alquilo, morfolina C₁₋₁₀ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₁₀ alquilo, o imidazolidina C₁₋₁₀ alquilo; y en donde cada uno de estos medios, excluido hidrógeno, están sustituidos opcionalmente;

R₃ es un arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo;

R₄ y R₁₄ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente, sustituidos opcionalmente seleccionados de fenilo o naftilo, o un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo; o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, sulfuro o NR₉, y en donde el anillo es sustituido opcionalmente;

R₆ es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, arilo seleccionado de fenilo o naftilo, y arilo C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de fenilo C₁₋₁₀ alquilo o naftilo C₁₋₁₀ alquilo; un heteroarilo seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₁₀ alquilo seleccionado de pirrol C₁₋₁₀ alquilo, pirazol C₁₋₁₀ alquilo, furano C₁₋₁₀ alquilo, tiofeno C₁₋₁₀ alquilo, quinolina C₁₋₁₀ alquilo, isoquinolina C₁₋₁₀ alquilo, quinazolinilo C₁₋₁₀ alquilo, piridina C₁₋₁₀ alquilo, pirimidina C₁₋₁₀ alquilo, oxazol C₁₋₁₀ alquilo, tiazol C₁₋₁₀ alquilo, tiadiazol C₁₋₁₀ alquilo, tetrazol C₁₋₁₀ alquilo, triazol C₁₋₁₀ alquilo, imidazol C₁₋₁₀ alquilo, o bencimidazol C₁₋₁₀ alquilo; un medio heterocíclico seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina; o un C₁₋₁₀ alquilo heterocíclico seleccionado de pirrolidina C₁₋₁₀ alquilo, piperidina C₁₋₁₀ alquilo, piperazina C₁₋₁₀ alquilo, morfolina C₁₋₁₀ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₁₀ alquilo, o imidazolidina C₁₋₁₀ alquilo; y en donde cada uno de estos medios, excluido hidrógeno, es sustituido opcionalmente;

R₉ es hidrógeno, C(Z)R₆, C₁₋₁₀ alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo; o un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo;

Z es oxígeno o sulfuro;
o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

162 #
178

35. El compuesto según la Reivindicación 34 en donde R₁ y R₃ son anillos fenilo sustituidos opcionalmente.

36. El compuesto según la Reivindicación 35 en donde el fenilo es sustituido una o más veces, independientemente, por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, o alquilo sustituido por halo.

37. Un compuesto según la Reivindicación 34 o 35 en donde R₁ es sustituido opcionalmente una a 4 veces, independientemente, por halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo sustituido por halo, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_v C(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_v C(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_v COR₈, (CR₁₀R₂₀)_v C(O)H, S(O)_mR₅, (CR₁₀R₂₀)_v OR₈, ZC(Z)R₁₁, NR₁₀C(Z)R₁₁, o NR₁₀S(O)₂R₇, y en donde

R_a es C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente, C₁₋₄ alquilo sustituido por halo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₅₋₇ cicloalquenilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo, un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₄ alquilo, pirazol C₁₋₄ alquilo, furano C₁₋₄ alquilo, tiofeno C₁₋₄ alquilo, quinolina C₁₋₄ alquilo, isoquinolina C₁₋₄ alquilo, quinazolinilo C₁₋₄ alquilo, piridina C₁₋₄ alquilo, pirimidina C₁₋₄ alquilo, oxazol C₁₋₄ alquilo, tiazol C₁₋₄ alquilo, tiadiazol C₁₋₄ alquilo, tetrazol C₁₋₄ alquilo, triazol C₁₋₄ alquilo, imidazol C₁₋₄ alquilo, o bencimidazol C₁₋₄ alquilo, un heterociclilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterociclilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₄ alquilo, piperidina C₁₋₄ alquilo, piperazina C₁₋₄ alquilo, morfolina C₁₋₄ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₄ alquilo, o imidazolidina C₁₋₄ alquilo, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇, (CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_vNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_v NR₄R₁₄;

R₅ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo o NR₄R₁₄, excluidos los medios SR₅ (en donde m es 0) siendo SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅ siendo SO₂H (en donde m es 2) y S(O)R₅ siendo SOH, (en donde m es 1);

163 ~~3~~
129

R7 es C₁₋₈alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₈ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₈ alquilo o naftilo C₁₋₈ alquilo, un heterocíclico sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterociclilo C₁₋₈ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₈ alquilo, piperidina C₁₋₈ alquilo, piperazina C₁₋₈ alquilo, morfolina C₁₋₈ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₈ alquilo, o imidazolidina C₁₋₈ alquilo, un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, o un heteroarilo C₁₋₈alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₈ alquilo, pirazol C₁₋₈ alquilo, furano C₁₋₈ alquilo, tiofeno C₁₋₈ alquilo, quinolina C₁₋₈ alquilo, isoquinolina C₁₋₈ alquilo, quinazolinilo C₁₋₈ alquilo, piridina C₁₋₈ alquilo, pirimidina C₁₋₈ alquilo, oxazol C₁₋₈ alquilo, tiazol C₁₋₈ alquilo, tiadiazol C₁₋₈ alquilo, tetrazol C₁₋₈ alquilo, triazol C₁₋₈ alquilo, imidazol C₁₋₈ alquilo, o bencimidazol C₁₋₈ alquilo;

R8 es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente, C₁₋₄ alquilo sustituido por, C₂₋₄alqueno, C₂₋₄ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₅₋₇ cicloalqueno sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo, un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₄ alquilo, pirazol C₁₋₄ alquilo, furano C₁₋₄ alquilo, tiofeno C₁₋₄ alquilo, quinolina C₁₋₄ alquilo, isoquinolina C₁₋₄ alquilo, quinazolinilo C₁₋₄ alquilo, piridina C₁₋₄ alquilo, pirimidina C₁₋₄ alquilo, oxazol C₁₋₄ alquilo, tiazol C₁₋₄ alquilo, tiadiazol C₁₋₄ alquilo, tetrazol C₁₋₄ alquilo, triazol C₁₋₄ alquilo, imidazol C₁₋₄ alquilo, o bencimidazol C₁₋₄ alquilo, un heterociclilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterociclilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₄ alquilo, piperidina C₁₋₄ alquilo, piperazina C₁₋₄ alquilo, morfolina C₁₋₄ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₄ alquilo, o imidazolidina C₁₋₄ alquilo, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_tNR₄R₁₄;

R₁₀ y R₂₀ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

164 ~~18~~
~~180~~

R₁₁ es C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente, C₁₋₄ alquilo sustituido por halo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo sustituido opcionalmente, C₅₋₇ cicloalquenilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₄ alquilo o naftilo C₁₋₄ alquilo, un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, un heteroarilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₄ alquilo, pirazol C₁₋₄ alquilo, furano C₁₋₄ alquilo, tiofeno C₁₋₄ alquilo, quinolina C₁₋₄ alquilo, isoquinolina C₁₋₄ alquilo, quinazolinilo C₁₋₄ alquilo, piridina C₁₋₄ alquilo, pirimidina C₁₋₄ alquilo, oxazol C₁₋₄ alquilo, tiazol C₁₋₄ alquilo, tiadiazol C₁₋₄ alquilo, tetrazol C₁₋₄ alquilo, triazol C₁₋₄ alquilo, imidazol C₁₋₄ alquilo, o bencimidazol C₁₋₄ alquilo, un heterocicilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterocicilo C₁₋₄ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₄ alquilo, piperidina C₁₋₄ alquilo, piperazina C₁₋₄ alquilo, morfolina C₁₋₄ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₄ alquilo, o imidazolidina C₁₋₄ alquilo, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄;

t es un entero que tiene un valor de 1 a 3; y

v es 0 o un entero que tiene un valor de 1 o 2.

38. Un compuesto según la Reivindicación 37 en donde R₁ es un anillo fenilo sustituido opcionalmente, independientemente una o más veces, por halógeno o C₁₋₄ alquilo.

39. El compuesto según la Reivindicación 38 en donde R₁ es un fenilo sustituido independientemente una o más veces por cloro, fluoro o metilo.

40. El compuesto según las Reivindicaciones 34 a 39 en donde R₃ es sustituido opcionalmente una o más veces, independientemente con C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ alquilo sustituido por halo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquiloC₁₋₁₀ alquilo, C₅₋₇ cicloalquenilo, C₅₋₇ cicloalquenilo C₁₋₁₀ alquilo, halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)

165
13/20

$\text{NR}_4\text{R}_{14}, (\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}, (\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}, \text{o}$
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$, en donde

R7 es C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo o naftilo, un arilo C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de fenilo C₁₋₆ alquilo o naftilo C₁₋₆ alquilo, un heterocíclico sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina, un heterociclilo C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrolidina C₁₋₆ alquilo, piperidina C₁₋₆ alquilo, piperazina C₁₋₆ alquilo, morfolina C₁₋₆ alquilo, tetrahidropirano C₁₋₆ alquilo, o imidazolidina C₁₋₆ alquilo, un heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol, o bencimidazol, o un heteroarilo C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente seleccionado de pirrol C₁₋₆ alquilo, pirazol C₁₋₆ alquilo, furano C₁₋₆ alquilo, tiofeno C₁₋₆ alquilo, quinolina C₁₋₆ alquilo, isoquinolina C₁₋₆ alquilo, quinazolinilo C₁₋₆ alquilo, piridina C₁₋₆ alquilo, pirimidina C₁₋₆ alquilo, oxazol C₁₋₆ alquilo, tiazol C₁₋₆ alquilo, tiadiazol C₁₋₆ alquilo, tetrazol C₁₋₆ alquilo, triazol C₁₋₆ alquilo, imidazol C₁₋₆ alquilo, o bencimidazol C₁₋₆ alquilo; y

R₁₀ y R₂₀ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o C₁₋₄ alquilo.

41. El compuesto según la Reivindicación 40 en donde R₃ es un anillo fenilo sustituido opcionalmente.

42. El compuesto según la Reivindicación 41 en donde el anillo fenilo es sustituido opcionalmente independientemente, una o más veces por halógeno o alquilo.

43. El compuesto según la Reivindicación 41 o 42 en donde el anillo fenilo es sustituido en la posición 2 o di-sustituido en la posición 2,6.

44. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 34 a 43 en donde R₃ es 2,6-difluorofenilo.

45. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 34 a 43 en donde X es OR₂.

46. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 34 a 43 en donde X es $S(O)_mR_2$.

47. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 34 a 43 en donde X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$.

48. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 34 a 43 en donde X es $(CH_2)_nNR_2R_4$.

49. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 34 a 39 en donde X es R_2 .

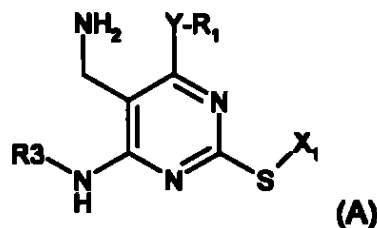
50. El compuesto según la Reivindicación 49 en donde R_2 es un medio alquilo, heteroarilo, o heterocíclico sustituido opcionalmente.

51. El compuesto según la Reivindicación 50 en donde R_2 es un anillo imidazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina sustituido opcionalmente.

52. El compuesto según la Reivindicación 51 en donde el anillo es sustituido una o más veces, independientemente por halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alquilo sustituido por halo, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, y $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$.

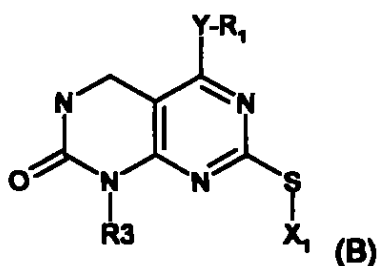
53. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 34 a 52 en donde la estructura es de la Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

54. Un proceso para producir un compuesto de la Fórmula (IV) según la Reivindicación 1, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula



en donde $Y-R_1$ y R_3 son según se define aquí para la Fórmula (IV); y X_1 es un medio C_{1-10} alquilo, arilo o heteroarilo; bajo ciclización para producir un compuesto de la Fórmula:

167 22
183

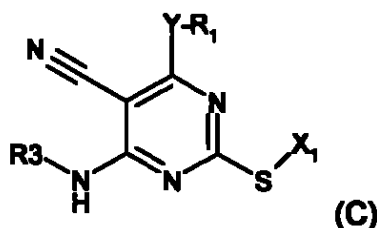


en donde Y-R₁ y R₃ son según se define aquí para la Fórmula (IV), y X₁ es un medio C₁₋₁₀ alquilo, arilo o heteroarilo; y si fuere necesario desplazar el sulfóxido o sulfona de la Fórmula (B) con un compuesto de la Fórmula:



en donde R₂ es según se define para la Fórmula (IV); y X es O/N/S; para producir un compuesto de la Fórmula (IV).

55. El proceso según la Reivindicación 54 en donde el compuesto de la Fórmula (A) es producido haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula:



en donde R₁ y R₃ son según se define en la Fórmula (IV), y X₁ es un medio C₁₋₁₀ alquilo, arilo o heteroarilo; con un agente reductor adecuado para producir un compuesto de la Fórmula (A).

56. El proceso según la Reivindicación 54, en donde in Fórmula (A), X₁ es metilo.

57. El proceso según la Reivindicación 55 en donde in Fórmula (A), R₁ y R₃ son cada uno un anillo fenilo sustituido opcionalmente.

58. El proceso según la Reivindicación 57 en donde in Fórmula (A), R₃ es sustituido o insustituido una o más veces, independientemente con halógeno.

59. El proceso según la Reivindicación 56 en donde en la Fórmula (C), X₁ es metilo.

60. El proceso según la Reivindicación 56 en donde en la Fórmula (C), en donde R₁ y R₃ cada uno es un anillo fenilo sustituido opcionalmente.

61. El proceso según la Reivindicación 60 en donde en la Fórmula (C), R_3 es sustituido o insustituido una o más veces, independientemente con halógeno.

168 28
184

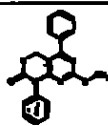
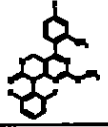
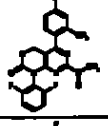
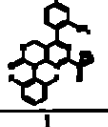
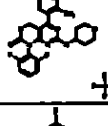
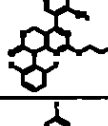
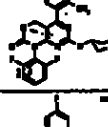
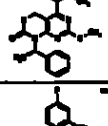
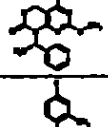
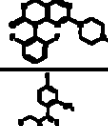
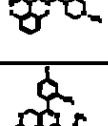
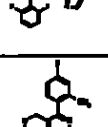
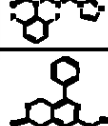
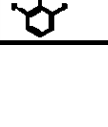
62. El proceso según la Reivindicación 55 en donde el agente reductor es un agente reductor de hidruro.

63. El proceso según la Reivindicación 62 en donde el hidruro es hidruro de litio aluminio o NaB_2H_7 .

64. El proceso según la Reivindicación 62 o 63 en donde el hidruro es un solvente etéreo, THF, Et_2O , glime o dioxano.

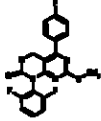
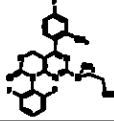
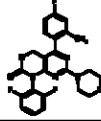
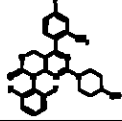
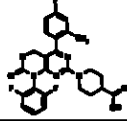
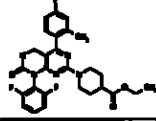
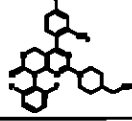
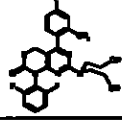
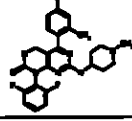
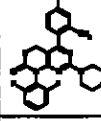
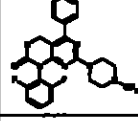
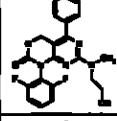
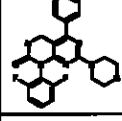
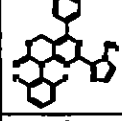
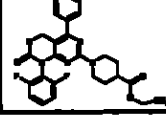
65. El proceso según la Reivindicación 62 en donde el agente reductor es di-yoduro samario en H_3PO_4 , o una hidrogenación catalizada Raney Ni, o borohidruro sódico-cloruro cobaltoso.

tabla ejemplos

X is R2,OR2,S(O)mR2 or(CH2)nNR4R14 or(CH2)nNR2R4		
MOL>MOLSTRUCTURE	example #	X
	1	S(O)mR2
	2	S(O)mR2
	31	S(O)mR2
	3	S(O)mR2
	4	(CH2)n NR4R14
	5	(CH2)nNR2R4
	6	(CH2)nNR2R4
	38	S(O)mR2
	39	S(O)mR2
	7	(CH2)n NR4R14
	7	(CH2)n NR4R14
	32	R2
	8	R2
	35	S(O)mR2

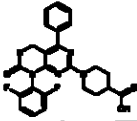
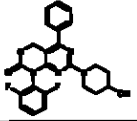
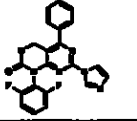
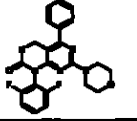
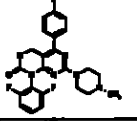
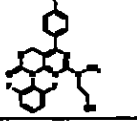
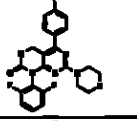
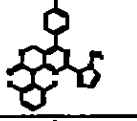
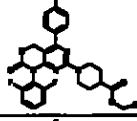
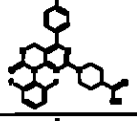
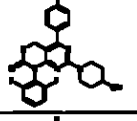
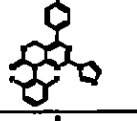
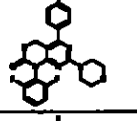
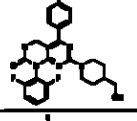
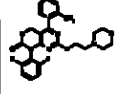
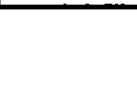
169 ~~24~~
128 ~~24~~

tabla ejemplos

	36	S(O) _m R ₂
	9	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	33	(CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ ; or R ₂
	10	(CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ or R ₂
	34	R ₂
	11	R ₂
	12	(CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ or R ₂
	13	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or NR ₄ R ₁₄
	14	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	15	R ₂
	55	(CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ ; or R ₂
	59	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	56	(CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ ; or R ₂
	72	R ₂
	60	R ₂

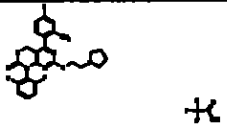
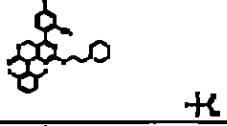
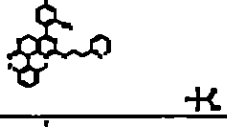
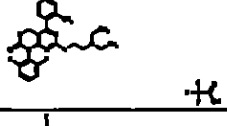
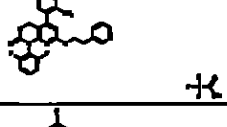
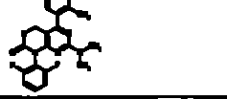
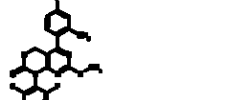
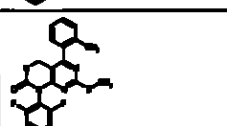
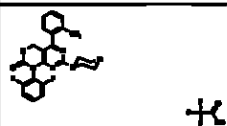
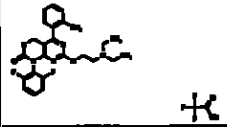
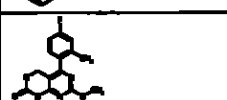
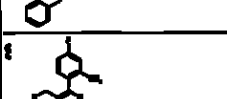
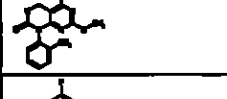
170 25
~~186~~

table ejemplos

	74	R2
	61	(CH2)n NR4R14 or R2
	62	R2
	63	R2
	64	R2
	65	(CH2)nNR2R4 or (CH2)n NR4R14
	66	(CH2)n NR4R14; or R2
	73	R2
	67	R2
	75	R2
	68	(CH2)n NR4R14 or R2
	69	R2
	70	R2
	71	(CH2)n NR4R14 or R2
 	16	(CH2)nNR2R4

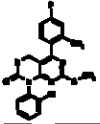
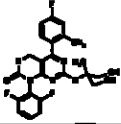
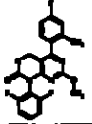
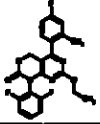
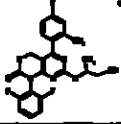
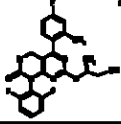
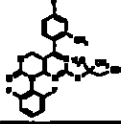
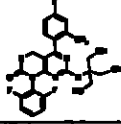
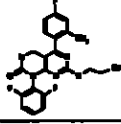
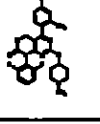
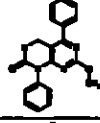
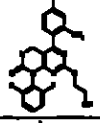
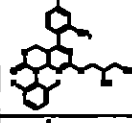
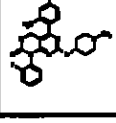
12/1

tabla ejemplos

 +H	17	(CH2)nNR2R4
 +H	18	(CH2)nNR2R4
 +H	19	(CH2)nNR2R4
 +H	20	(CH2)nNR2R4
 +H	21	(CH2)nNR2R4
	22	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	23	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	37	S(O)mR2
 +H	58	(CH2)n NR4R14; or R2
 +H	57	(CH2)nNR2R4
	166	OR2
	44	S(O)mR2
	43	S(O)mR2
	42	S(O)mR2
	41	S(O)mR2

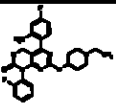
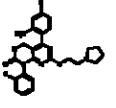
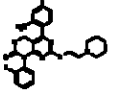
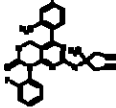
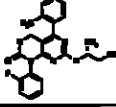
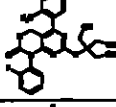
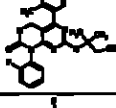
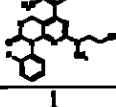
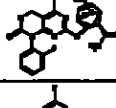
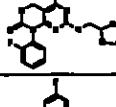
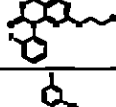
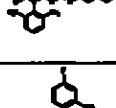
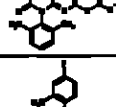
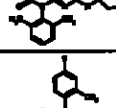
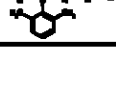
172

tabla ejemplos

	40	S(O)mR2
	24	(CH2)nNR2R4
	161	OR2
	162	OR2
	25	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	26	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	27	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	28	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	29	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
 +H	164	OR2
	167	OR2
	163	OR2
 +H	165	OR2
	30	(CH2)nNR2R4
 +H	149	(CH2)nNR2R4

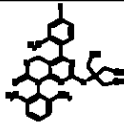
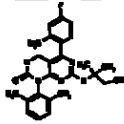
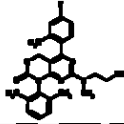
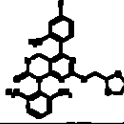
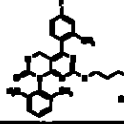
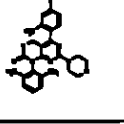
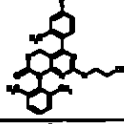
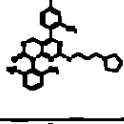
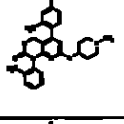
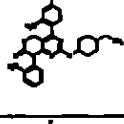
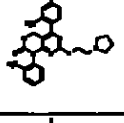
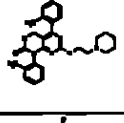
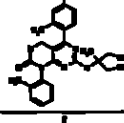
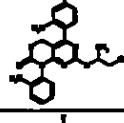
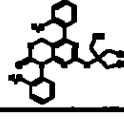
28
129 173

tabla ejemplos

 +H	160	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	136	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	137	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	138	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	139	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	141	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	142	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	143	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	144	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	146	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	147	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
 +H	123	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	124	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	125	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	126	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄

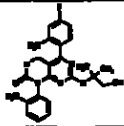
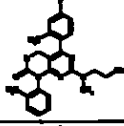
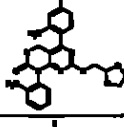
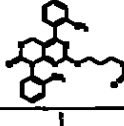
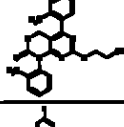
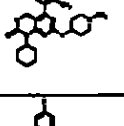
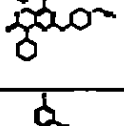
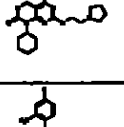
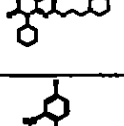
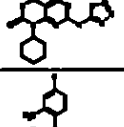
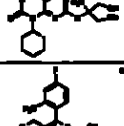
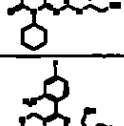
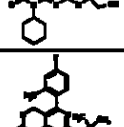
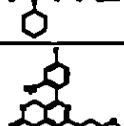
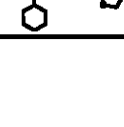
190 174

table ejemplos

	127	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	128	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	130	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	131	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	132	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
 +H	133	(CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ ; or R ₂
	134	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
 +H	135	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	157	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	148	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	111	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	112	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	113	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	114	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	116	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄

30
19/125

tabla ejemplos

	117	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	118	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	119	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	120	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	121	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
 +H	155	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	156	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	99	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
 +H	100	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	101	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄
	102	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	103	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	105	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	106	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄ or (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄
	107	(CH ₂) _n NR ₂ R ₄

192 176

tabla ejemplos

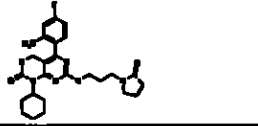
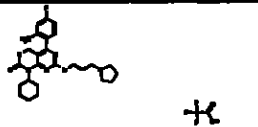
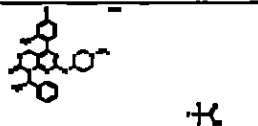
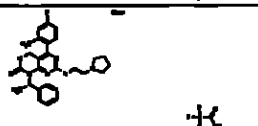
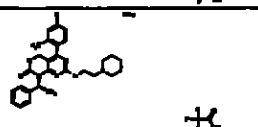
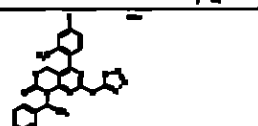
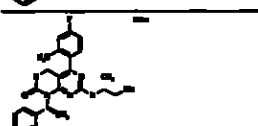
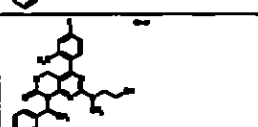
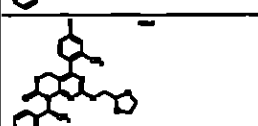
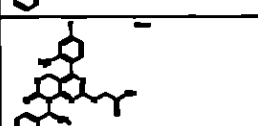
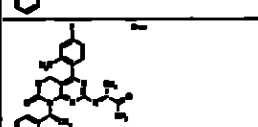
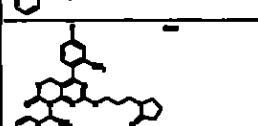
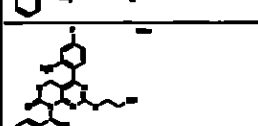
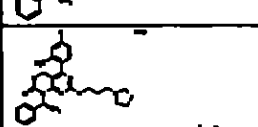
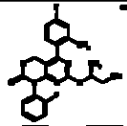
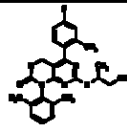
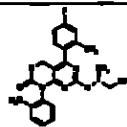
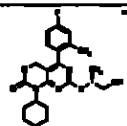
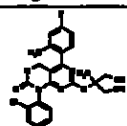
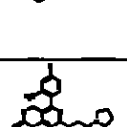
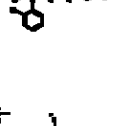
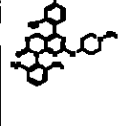
	108	(CH2)nNR2R4
	109	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	110	(CH2)nNR2R4
	152	(CH2)nNR2R4
	90	(CH2)nNR2R4
	91	(CH2)nNR2R4
	92	(CH2)nNR2R4
	93	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	94	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	95	(CH2)nNR2R4
	153	(CH2)nNR2R4
	154	(CH2)nNR2R4
	96	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	97	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	98	(CH2)nNR2R4

tabla ejemplos

	140	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	127	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	115	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	104	(CH2)nNR2R4 or (CH2)nNR4R14
	79	(CH2)nNR2R4
 +L	76	(CH2)nNR2R4
 +L	158	(CH2)nNR2R4
 +L	159	(CH2)nNR2R4

195 129

APÉNDICE 1

25
18/6 130

100	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-piperidin-1-il etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
101	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(1H-tetrazol-5-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
102	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
103	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
104	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
105	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
106	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
107	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-[[([1,3]dioxolan-2-ilmetil)amino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
108	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-yl]-propilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
109	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona
110	1-Ciclohexilo-5-(4-fluoro-2-metilfenilo)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-ona

[54] NOVEL PYRIMIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING IT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

[75] Inventors: Norihiko Kitamura; Akimasa Otsuki, both of Katsuh, Japan

[73] Assignee: Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan

[21] Appl. No.: 277,447

[22] Filed: Nov. 29, 1988

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 726,612, Apr. 24, 1985, abandoned.

[30] Foreign Application Priority Data

Apr. 24, 1988 [JP] Japan 59-63557

[51] Int. Cl.⁴ C07D 471/04; A01R 31/305

[52] U.S. Cl. 514/289; 544/256

[56] Field of Search 544/256; 514/256

[56] References Cited

PUBLICATIONS

Hirota et al., *Chemical Abstracts*, vol. 102:95601h, 1985.
Tominaga et al., *Heterocycles*, vol. 12, No. 4, pp 903-904, (1979).

Kohai et al., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, vol. 89, No. 3, pp. 651-657, (1980).

Noda et al., *Chemical Abstracts*, vol. 87:53365a, (1977).

Noda et al., *Chemical Abstracts*, vol. 87:53356y, (1977).

Noda et al., *Chemical Abstracts*, vol. 87:58404m, (1977).

Noda et al., *Chemical Abstracts*, vol. 87:201572b, (1977).

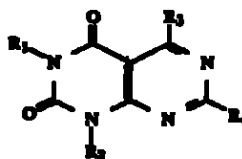
Krell et al., "Preclinical Evaluation of Anti-Allergic

Agents", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69, No. 2, pp. 239-243 (Feb. 1980).

Primary Examiner—Robert Gensel
Attorney, Agent, or Firm—Birch, Stewart, Kolach & Birch

[57] ABSTRACT

Pyrimidopyrimidine derivatives having the general formula



wherein

R₁ is an alkyl group;

R₂ is an alkyl or phenyl group;

R₃ is a hydrogen atom, an alkyl or lower alkylamino group; and

R₄ is a hydrogen atom, an alkyl, halogenated lower alkyl, phenyl, amino or lower alkylamino group;

and pharmaceutically acceptable salts thereof. These compounds are useful as anti-allergic agents, for example, for the treatment of bronchial asthma, urticaria, allergic rhinitis, allergic dermatoses or allergic conjunctivitis.

4 Claims, No Drawings

NOVEL PYRIMIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING IT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

This application is a continuation, of application Ser. No. 726,618 filed on Apr. 24, 1985, now abandoned.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention is concerned with novel pyrimidopyrimidine derivatives, pharmaceutically acceptable salts thereof, a process for producing them and pharmaceutical compositions containing them as an active ingredient.

It is known that the so-called "chemical mediator", i.e. histamine, serotonin or 5-HT-A, plays an important role in the appearance of various allergic symptoms in the human body. Thus, since the drug which antagonizes such biochemical substances and/or inhibits their release would be useful for treating or preventing allergic diseases, some compounds have been synthesized and tested in the field so far.

As a result of investigations upon a drug acting on allergic diseases, the inventors have found that the pyrimidopyrimidine derivative of the present invention has an excellent anti-allergic effect.

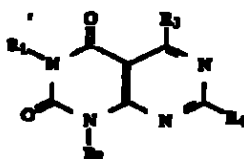
An object of the present invention is to provide novel pyrimidopyrimidine derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof which are useful for treating or preventing allergic diseases as well as low toxicity and low side effects.

Another object of the invention is to provide a process for producing pyrimidopyrimidine derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof.

A further object of the invention is to provide a pharmaceutical composition containing at least one of the pyrimidopyrimidine derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof as an active ingredient.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Pyrimidopyrimidine derivatives of the present invention are represented by the following general formula (I):



wherein

R₁ is an alkyl group;

R₂ is an alkyl or phenyl group;

R₃ is a hydrogen atom, an alkyl or lower alkylamino group; and

R₄ is a hydrogen atom, an alkyl, halogenated lower alkyl, phenyl, amino or lower alkylamino group.

R₁ represents a straight or branched alkyl group having 1 to 10 carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl group, preferably having 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl or butyl group.

R₂ represents a straight or branched alkyl group having 1 to 10 carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-pro-

pyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl group, preferably having 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl or butyl group; or phenyl group.

R₃ represents a hydrogen atom; an amino group; or an amino group substituted by a straight or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl or tert-butyl group, preferably substituted by methyl or ethyl group.

R₄ represents a hydrogen atom; an alkyl group, e.g. a straight or branched alkyl group having 1 to 10 carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl group, preferably having 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, butyl group; an alkyl group as above substituted by one or more halogen atoms such as trifluoromethyl, fluoromethyl, chloromethyl, fluoroethyl or chloroethyl, preferably a straight or branched alkyl group having 1 to 3 carbon atoms substituted by fluorine or chlorine such as trifluoromethyl; phenyl group; amino group; an amino group substituted by a straight or branched lower alkyl group having 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl or tert-butyl group, preferably substituted by methyl or ethyl group.

Preferred compounds of the invention are as follows:

- 7-phenyl-1,3-dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 1,3,7-trimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 7-trifluoromethyl-1,3-dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 1,3-dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 7-amino-1,3-dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 7-amino-1-phenyl-3-methylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 7-methylamino-1,3-dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 5-amino-1,3-dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 5-amino-1,3-diethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 5-amino-1,3-isobutyl-3-methylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 5-amino-1,3,7-trimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 5-amino-1,3-dimethyl-7-phenylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 3,7-diamino-1,3-dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 5-methylamino-1,3-dimethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 7-amino-1,3-diethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione,
- 7-amino-1-isobutyl-3-methylpyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione.

Pyrimidopyrimidine derivatives of the present invention also include pharmaceutically acceptable salts of the compound of the above formula (I), for example, salts with alkali metal such as lithium, sodium or potassium, alkaline-earth metal such as calcium or magnesium, and other metals such as aluminum or salt as acid addition with an inorganic acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, perchloric acid, thiocyanic acid or boric

198
182

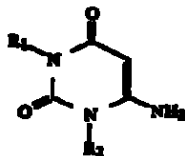
(a) when A is an oxygen atom; the reaction is carried out in an appropriate inert solvent or without using a solvent for one to several hours at room temperature or with heating at an appropriate temperature or under reflux.

(b) when A is a sulfur atom; the reaction is carried out in an appropriate solvent such as ethanol in the presence of a base such as sodium ethoxide, for one to several hours with heating at an appropriate temperature or under reflux.

(c) when A is an imino group; the reaction is carried out in an appropriate solvent such as ethanol in the presence of a base such as sodium ethoxide, for one to several hours with heating at an appropriate temperature or under reflux.

The above mentioned compound of the formula (i) as a starting material can easily be produced as follows:

1,3-disubstituted 6-aminouracil derivative having the general formula (iv):



wherein

R₁ is an alkyl group; and

R₂ is an alkyl or phenyl group;

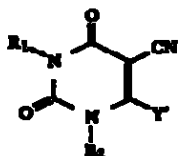
is reacted according to the so-called Vilsmeier reaction, for example, with dialkylformamide and phosphorus oxychloride to give 6-amino-3-di-lower-alkylaminomethylene-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivative of the formula (i).

To carry out the reaction, the compound of the formula (iv) is dissolved or suspended in di-lower-alkylformamide such as dimethylformamide or diethylformamide, then phosphorus oxychloride is added to the reaction mixture. The reaction is continued for one to several hours at room temperature.

The resulting compound of the formula (i) may be used either after or without purification for further synthetic reaction.

Method (2): 1,3,7-trisubstituted 5-aminopyrimidinopyrimidine derivative obtained by reacting 1,3-disubstituted-(6-amino or 6-halogeno)-5-cyanouracil derivative and a carbamoyl derivative or amide.

An uracil derivative having the general formula (v):



wherein

R₁ is an alkyl group;

R₂ is an alkyl or phenyl group; and

Y' is an amino group or a halogen atom;

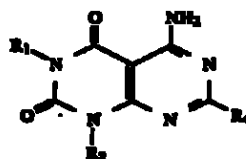
is reacted with a compound having the general formula (vi):



wherein

A' is an oxygen atom or an imino group; and

R₄ is a hydrogen atom, an alkyl, halogenated lower alkyl, phenyl, amino or lower alkylamino group; to give an intended compound of the invention having the general formula (vii):



wherein

R₁ is an alkyl group;

R₂ is an alkyl or phenyl group; and

R₄ is a hydrogen atom, an alkyl, halogenated lower alkyl, phenyl, amino or lower alkylamino group.

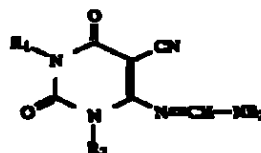
To carry out the above reaction,

(a) when A' is an oxygen atom; the reaction is carried out in an appropriate solvent or without using a solvent for one to several hours with heating at an appropriate temperature or under reflux.

(b) when A' is an imino group; the reaction is carried out in an appropriate solvent such as absolute ethanol for one to several hours in the presence of a base such as sodium with heating at an appropriate temperature or under reflux.

Method (3): (5-amino or 5-lower-alkylamino)-1,3-disubstituted pyrimidinopyrimidine derivative obtained by reacting 5-cyano-6-di-lower-alkylaminomethyleneaminouracil derivative and an alkylamine or hydroxylamine with optional reduction.

A compound having the general formula (viii):



wherein

R₁ is an alkyl group; and

R₂ is an alkyl or phenyl group; and

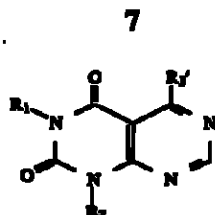
B is a lower alkyl group having 1 to 4 carbon atoms; is reacted with a compound having the general formula (ix):



wherein

Z' is a lower alkyl or hydroxy group;

to give a compound having the general formula (x):



wherein

R₁ is an alkyl group;

R₂ is an alkyl or phenyl group; and

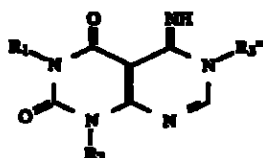
R₃ is an amino or lower alkylamino group.

To carry out the above reaction:

(a) when Z' is a lower alkyl group; the reaction is carried out in an appropriate solvent such as methanol for several hours to several days at room temperature or at an appropriate temperature below room temperature.

(b) when Z' is a hydroxy group; the reaction is carried out in an appropriate solvent such as ethanol in the presence of a base such as triethylamine for one to several hours with heating at an appropriate temperature or under reflux, and then the resulting compound is reduced to give an intended compound of the present invention in the usual way.

In the case of (a), an intermediate having the general formula (x):



wherein

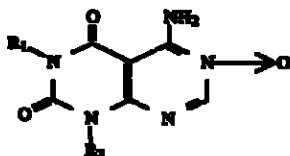
R₁ is an alkyl group;

R₂ is an alkyl or phenyl group; and

R₃'' is a lower alkyl group;

is produced transiently, and then R₃'' is spontaneously rearranged, i.e. so-called Dimroth rearrangement, to give a compound of the formula (x) wherein R₃' is a lower alkylamino group.

On the other hand, in the case of (b), at first 6-N-oxide having the general formula (xi):



wherein

R₁ is an alkyl group; and

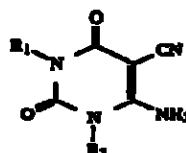
R₂ is an alkyl or phenyl group;

is produced. Then a compound of the formula (xi) is allowed to reduce, e.g. by reacting with triphenylphosphine in a stream of nitrogen with heating, to give a compound of the formula (x) with R₃' being an amino group.

The above mentioned compound of the general formula (viii) can easily be produced as follows:

8

6-amino-5-cyanouracil derivative having general formula (viii):



wherein

R₁ is an alkyl group; and

R₂ is an alkyl group or phenyl group; is reacted with di-lower-alkylformamide dialkyl acetal or di-lower-alkylformamide to give 5-cyano-6-di-lower-alkylaminomethylaminouracil derivative having the general formula (vii):

To carry out the reaction, a compound of the formula (viii) is reacted with di-alkyl-formamide dialkylacetal such as dimethylformamide dimethyl acetal, dimethylformamide diethyl acetal, diethylformamide dimethyl acetal or diethylformamide diethyl acetal, or dialkylformamide such as dimethylformamide, in an appropriate solvent such as dimethylformamide, for one to several hours under reflux.

The resulting compound of the formula (vii) may be used either after or without purification for further synthetic reaction.

According to the above mentioned Method (1), pyrimidopyrimidine derivative having a substituent at the 7-position such as an alkyl, halogenated lower alkyl, phenyl, amino or lower alkylamino group can easily be produced, of which the production thereof has been difficult up to now.

That is, any desired substituent can be introduced at the 7-position of the pyrimidopyrimidine skeleton in a one step reaction by reacting with various carbamoyl or thiocarbamoyl derivatives or amidine, which are produced easily. Moreover, 1,3-disubstituted 6-aminouracil derivatives of the formula (i) as a starting material are synthesized very easily and are stable to deal with when they are isolated. Therefore, the producing Method (1) of the present invention is novel and useful.

According to the above mentioned Method (2), pyrimidopyrimidine derivative having an amino group at the 5-position and a hydrogen atom or an intended substituent at the 7-position can easily be produced by one step. That is, any desired substituent at the 7-position and an amino group at the 5-position can be introduced simultaneously by reacting a 5-cyanouracil derivative and various carbamoyl derivatives or amidine.

Some methods for introducing an amino group into the 5-position of the pyrimidopyrimidine skeleton have been already reported. But the process of the invention is an unknown method that is available for simultaneously introducing both an amino group at the 5-position and hydrogen or an intended substituent at the 7-position combined with ring closure. Furthermore, 5-cyanouracil derivative as a starting material can be provided easily in high yield and the reactants, amides or amidines, can be obtained easily too. Therefore the process for producing the pyrimidopyrimidine derivatives of the invention is novel and extremely useful. Regarding the above mentioned Method (3), it is a novel process for producing a pyrimidopyrimidine de-

291
185

Prescription example 2 (capsule)

Component	Content in a capsule (mg)
compound of this invention	50
lactose	250
Total	300 mg

Prescription example 3 (injection)

Component	Content in an ampule (mg)
compound of this invention	10
sodium chloride	proper amount
distilled water for injection	proper amount
Total	1 ml

Prescription example 4 (ointment)

Component	Weight (g)
compound of this invention	1
unsifted wax	30
white petrolatum	30
liquid paraffin	20
Total	101 g

Prescription example 5 (suppository)

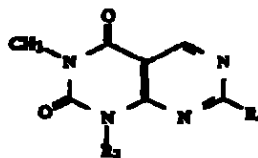
Component	Content in a suppository (mg)
compound of this invention	20
cocoa butter	1780
Total	2800 mg

Prescription example 6 (tablet)

Component	Content in a tablet (g)
compound of this invention	1
lactose	5
Total	6 g

What we claim is:

1. A pyrimidopyrimidine compound of the formula (I):

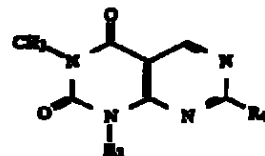


wherein

R₂ is an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, and R₄ is an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms; a halogenated alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, an amino group or an amino group substituted by an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A pyrimidopyrimidine compound according to claim 1, which is 1,3,7-trimethylpyrimido(4,5-d)pyrimidine-2,4-dione.

3. A method for treating mammals suffering from bronchial asthma, urticaria, allergic rhinitis, allergic dermatoses or allergic conjunctivitis which comprises administering thereto a pyrimidopyrimidine compound having the formula (I):

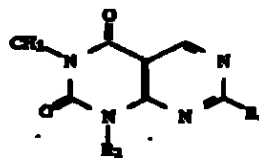


wherein is a lower alkyl group.

R₂ is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halogenated lower alkyl group, a phenyl group, an amino group or an amino group substituted by a lower alkyl group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. An anti-allergic composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective anti-allergic pyrimidopyrimidine compound having the formula (I):



wherein

R₂ is an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, and R₄ is an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, a halogenated alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, an amino group or an amino group substituted by an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

202 186

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

2020/
Bogotá, D.C.,

**Doctor
Germán Castillo Grau
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

Oficio N° 3875

REFERENCIA	Radicación	01 28471
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	008

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 28471, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

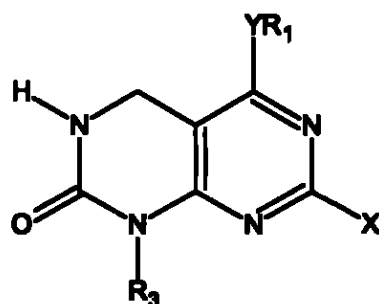
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 119 y 4 a 73 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 74 a 100.
- Las cláusulas 1 a 70 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 101 a 118.
- Los esquemas de reacción que se presentan en los folios 120 a 123.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No. 1495, que se encuentra en el folio 130.
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 15/08/2001 que se encuentra en los folios 131 a 143.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 30/09/2003, que se encuentra en los folios 147 y 148.
- El primer examen de fondo realizado en virtud del artículo 45 de No. 1765 que se encuentra en los folios 150 a 159.
- La respuesta al examen técnico de fondo, allegada mediante memorial de fecha 15/02/2007, que se encuentra en los folios 162 a 196.
- El nuevo capítulo reivindicatorio que acompaña el expediente y que fue allegado mediante memorial de fecha 15/02/2007 en los folios

2. OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a un **"Nuevos compuestos de 1,5-disustituido -3,4-dihidro-1H-pirrimido[4,5-d]pirimidin-2-ona, procedimientos para su preparación y uso"**

• **Reivindicaciones 1 a 21:**

Se reivindica un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

Dentro de los que se encuentran las estructuras:

7-metilsulfanil-1,5-difenil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-pirrolidin-1-il etilamina)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

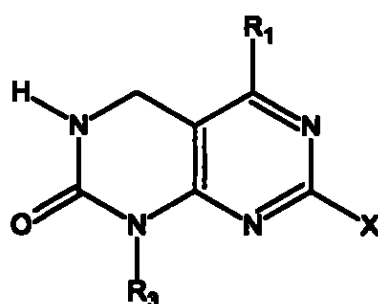
1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2,3-dihidroxipropilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

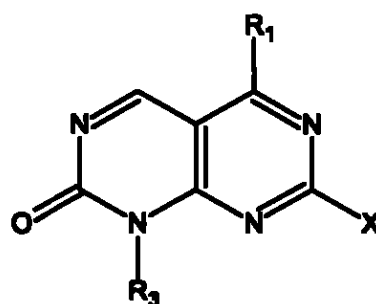
Entre otras...

• **Reivindicaciones 23 a 32:**

Se reivindica un compuesto de fórmula (III) ó (IIIa):



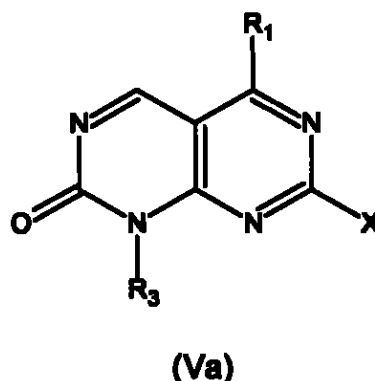
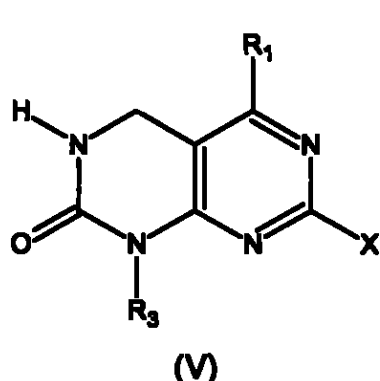
(III)



(IIIa)

• **Reivindicaciones 34 a 53:**

Se reivindican los compuestos que responden a las fórmulas (V) y (Va):

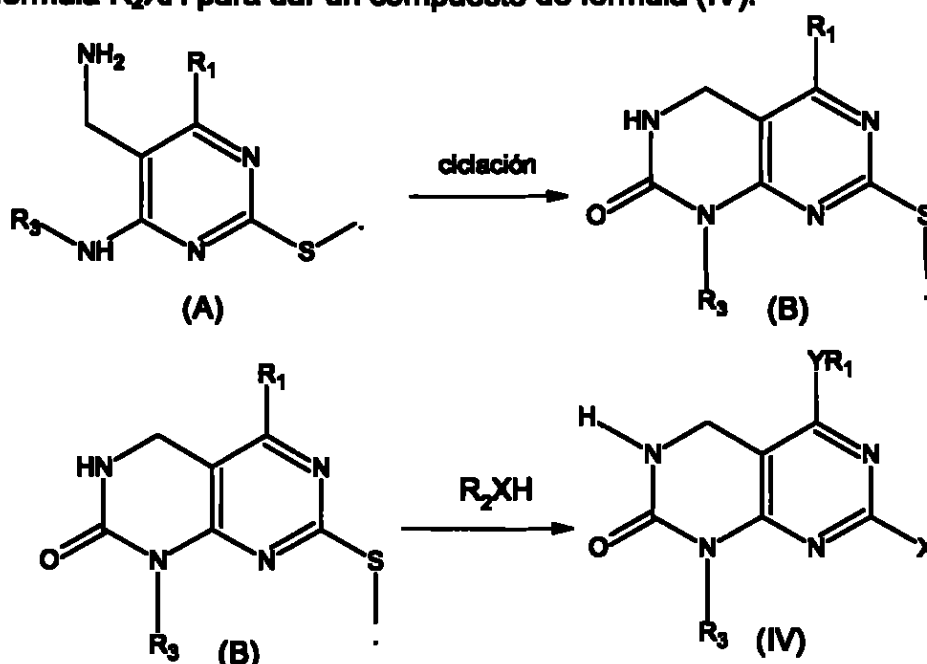


• **Reivindicaciones 22 y 33:**

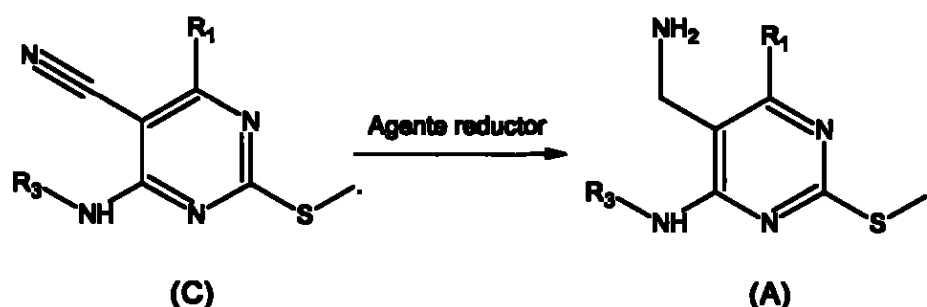
Se reivindica una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 ó 23 a 32 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

• **Reivindicaciones 54 a 65:**

Se reivindica un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (A) en condiciones de ciclización para dar un compuesto de la fórmula (B), y si es necesario, desplazar el sulfóxido o sulfona de fórmula (B) con un compuesto de la fórmula R_2XH para dar un compuesto de fórmula (IV).



En particular se reclama el procedimiento en el que el compuesto de fórmula A se produce haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (C) con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula (A).



Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/₅₁₉ de la

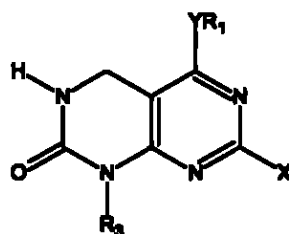
Clasificación Internacional de Patentes.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

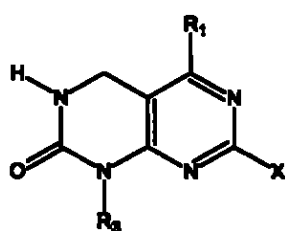
El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

En atención a las modificaciones efectuadas sobre el capítulo reivindicatorio, esta Dependencia se permite señalar lo siguiente:

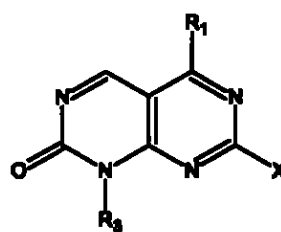
- El interesado precisa las fórmulas (IV), (III), (IIIa), (V) y (Va) como características esenciales de los compuestos que forman parte de su invención, fórmulas que a continuación se señalan:



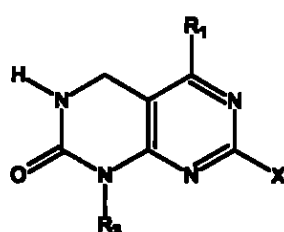
(IV)



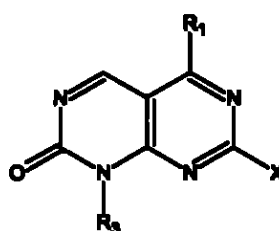
(III)



(IIIa)



(V)



(Va)

Como ya se había señalado en la oportunidad jurídica, connotaciones tan diversas como las precisadas para los sustituyentes R_1 , R_3 y X (pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiazol, triazol, imidazol o bencimidazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano o imidazolidina) demuestran la falta de precisión de la característica esencial para definir a cabalidad los compuestos de la invención.

Son tan diversos los radicales señalados que mediante las diferentes combinaciones posibles se pueden extraer un número indeterminado de compuestos que no se encuentran realmente definidos bajo el alcance de la fórmula Markush elegida por el interesado.

Es bien sabido que estos grupos heterocíclicos presentan diferencias estructurales, funcionales y químicas que controvierten la idoneidad de las fórmulas Markush -

tomadas como característica esencial de la invención – para definir completamente los compuestos que se pueden obtener cuando se juega con las diferentes combinaciones propuestas de acuerdo con el alcance de los radicales en comento - R_1 , R_3 y X -.

Ahora bien, como se había señalado en el requerimiento de fondo anterior, si se hace alusión a los radicales R_4 y R_{14} , connotaciones secundarias del radical primario X , se observa que éstos pueden formar junto al nitrógeno al que se unen un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo heteroátomo adicional al nitrógeno se selecciona entre O, S o NR_6 , connotaciones amplias e indeterminadas que generan incertidumbre entorno al límite y verdadero alcance de la invención.

Pero este hecho no solo ocurre con los radicales secundarios en comento, también se da con otros como R_5 y R_6 que definitivamente no permiten una determinación inequívoca del alcance de la invención y además afectan la claridad y suficiencia de la invención respecto al soporte relatado en el aparte descriptivo – aparte en el que no están descritos todas las modalidades extraíbles del uso de términos tan inespecíficos en los radicales como es el caso de "heterociclo" -, sino la unidad de invención que debe presentar la materia reclamada frente a la característica esencial que la representa – fórmula Markush -, la cual una vez es objeto de la sustitución con las diferentes modalidades señaladas para los radicales, ostenta menor complejidad química y estructural que la de los compuestos obtenidos.

En consecuencia, si se efectuaran las combinaciones de todas las posibles sustituciones contempladas a lo largo de las cláusulas se obtendrían diversos compuestos que no encuentran representatividad única bajo los núcleos básicos de las fórmulas (IV), (III), (IIIa), (V) y (Va).

4. EVALUACIÓN DE LA UNIDAD DE INVENCION:

El artículo 25 de la decisión 486 establece que *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*.

No obstante las modificaciones realizadas sobre el alcance del capítulo reivindicatorio, continúa evidenciándose la falta de unidad de invención, problema derivado de la imprecisión con la que se define el alcance de grupos y radicales que sustituyen los núcleos (IV), (III), (IIIa), (V) y (Va).

Si bien es cierto se determinó un número de radicales heterocíclicos que fluctúan entre los grupos: *pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tidiazol, tetrazol, triazol, imidazol o benzimidazol, piperidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano o imidazolidina*, una vez se procede a realizar las sustituciones sobre los ciclos de pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona y se revisa el listado allegado con motivo del requerimiento de fondo No.1765, resulta evidente que:

- a) La complejidad química de los núcleos que definen los compuestos de la invención es significativamente menor a la de los compuestos que se obtienen una vez se sustituyen los radicales y se realizan las combinaciones posibles en atención al alcance y definición de los grupos primarios R_1 , R_3 y X y sus inmediatos secundarios.
- b) Se encuentra más de un grupo de invenciones, producto de la combinación de las diferentes posibilidades de sustitución que se cobijan al amparo de los núcleos (IV), (III), (IIIa), (V) y (Va).

Como se había señalado, no se encuentra un único concepto común inventivo que pueda extrapolarse a todas las modalidades posibles de la invención, que comprenda no solo las modalidades reclamadas en la cláusula 21 y los ejemplos listados en las tablas anexas al capítulo reivindicatorio sino aquellas modalidades inherentes a la definición y alcance de los núcleos: (IV), (III), (IIIa), (V) y (Va); sus sustituyentes primarios: R₁, R₃ y X y sustituyentes secundarios: R₂, R₄ y R₁₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₂₀ y R_a.

Es importante destacar que aunque se encuentra más de una característica esencial al interior de la materia reclamada, este hecho solo se evidenció a través de la búsqueda del estado del arte sobre compuestos que presentan el núcleo de pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona, búsqueda que permitió evidenciar el alcance impreciso de las definiciones que se contemplan para los radicales primarios y secundarios.

De otro lado, del estudio de los ejemplos allegados en las tablas y del alcance de la cláusula (21) fue posible determinar que se pretende protección para modalidades que no encuentran representación única bajo el concepto inventivo definido a través de la fórmula Markush de las cláusulas 1, 23 y 34.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio -10.04.2001 -, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US4886807	"Novel pyrimidopyrimidine derivative, process for producing it and pharmaceutical composition"	12/12/1989

6. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

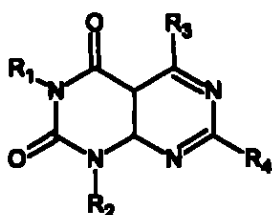
El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

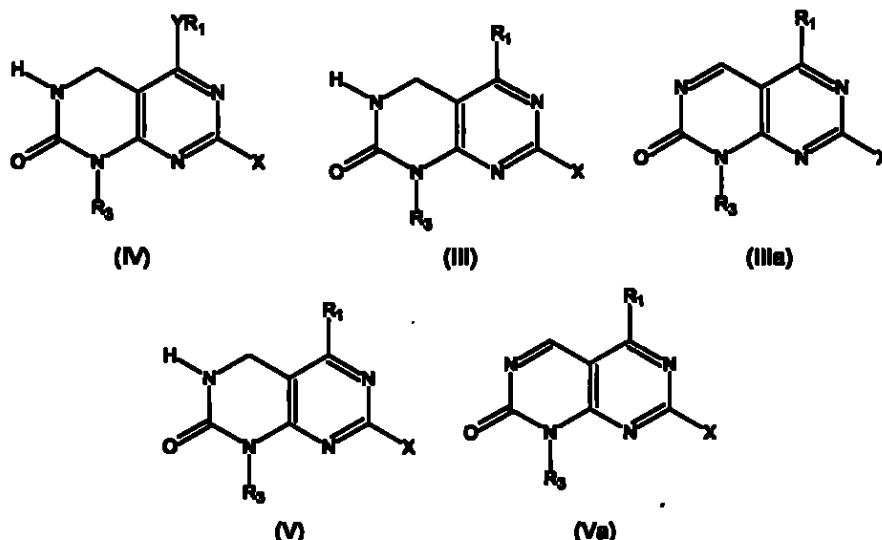
6.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

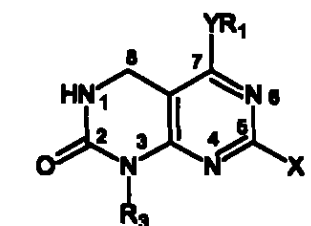
La anterioridad D1 comprende compuestos de pirimidopirimidina de fórmula estructural:



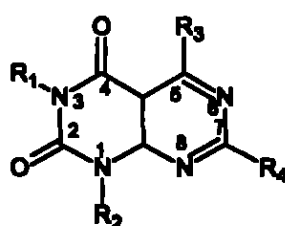
Los cuales al compararse con las estructuras reivindicadas al amparo de las formulas reivindicadas: (IV), (III), (IIIa), (V) y (Va) que a continuación se señalan, encuentran un gran número de analogías químicas y funcionales.



Los compuestos de la invención por ejemplo, en la posición 7 se sustituyen por un grupo YR1 ó R1, en posición 5 por un grupo X y en posición 3 por un grupo R3.



Fórmula (IV) Reclamada



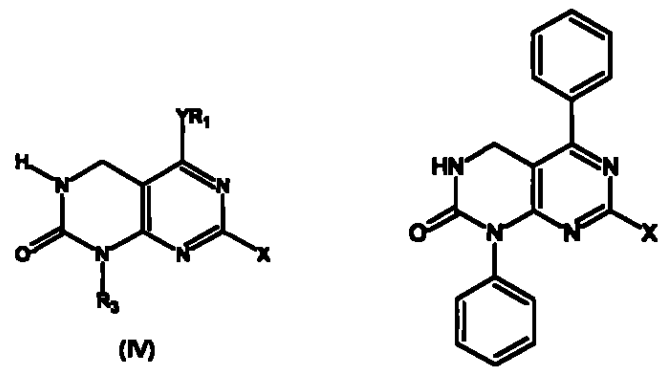
Fórmula (I) anterioridad D1

La anterioridad por su parte sustituye el núcleo en los mismos puntos, aunque difiere en la numeración porque tiene en cuenta que en uno de los anillos de pirimidina se encuentran dos grupos o se sustituyendo. Pero en general en la posición 5 del anillo de la anterioridad, que homologa la posición 7 del anillo de la solicitud, se encuentra un radical R₃ que puede ser un átomo de H, un grupo alquilo o un grupo alquilamino que si bien difiere de las connotaciones reclamadas por la solicitud, evidenció la gran variedad de conceptos inventivos cuando esta posición fluctúa entre *pirrol*, *prazol*, *furano*, *tiófeno*, *quinolina*, *isoquinolina*, *quinazolinilo*, *piridina*, *pirimidina*, *oxazol*, *tiazol*, *tidiazol*, *tetrazol*, *triazol*, *imidazol* o *benzimidazol*, *pirrolidina*, *piperidina*, *piperazina*, *morfolina*, *tetrahidropirano* o *imidazolidina*.

En la posición 7, que homologa la 5 del anillo de la solicitud, se encuentra un radical R₄ que puede ser una cadena alquímica como en el caso de la solicitud. En la posición 1 (sustitución del nitrógeno) que homologa la posición 3 del anillo de la solicitud, se encuentra un radical R₂ que puede ser un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono tal como se reclama en la solicitud en estudio. Y en la posición 3, que homologa la posición 1 del anillo de la solicitud se encuentra un radical R₁ que puede ser un grupo alquilo en contraposición a la estructura de la solicitud que presenta un átomo de hidrógeno como sustituyente.

207

Las similitudes encontradas demostraron la falta de idoneidad de la fórmula (IV) y sus afines para representar todos los compuestos que se pueden obtener cuando se combina la estructura esencial con la diversidad de opciones que presenta el radical heterocíclico R₁ y además demostraron que dentro de las modalidades especiales de la invención la característica esencial – fórmulas Markush (IV) – resulta de menor complejidad química y estructural que la estructura esencial que se repite dentro del anexo que acompaña al nuevo capítulo reivindicatorio.



En consecuencia, siendo que existe más de un grupo de invenciones como bien se señala en el aparte de unidad de invención y que fue gracias a la valoración del estado de la técnica que se pudo determinar la diversidad de núcleos cobijados al amparo de una característica esencial que no precisa el verdadero alcance de la invención, se requiere al interesado para que defina de manera inequívoca los compuestos que verdaderamente hacen parte de su invención.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US4886807	1 a 65	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2007

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Número 0425	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---------------------------------	-------------------------------------

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	01-28471	Fecha de presentación	10/04/2001
Nº Prioridad		Fecha de Prioridad	

Palabras clave	Pirimido[4,5- d]pirimidin-2-ona
----------------	------------------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA
A61K31/519

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES
Patente Original W00164699 EP1265900

BASES DE DATOS CONSULTADAS
ESPACENET EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. Afectadas

Observaciones	Claridad y Unidad de Invención
---------------	-----------------------------------

Fecha del examen	10/11/2006