



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-70084

21. EXPEDIENTE N°. 05-70084

54. TÍTULO "TIENOPIRIMIDINDIONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA
ENFERMEDAD AUTOINMUNE"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 513/04 A61K31/519.

A61P37/02.

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORÉDA RICAURTE
T.P53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 15 JUL 2005

(SS)

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 05078804 60899209 Folios: 120
 Fecha (IMP): 2005-07-15 16:19:39
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 17-08-05

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: GUILE, Simon, David. Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics, LE 11 5RH. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2004/000052</u> Fecha: <u>15/01/04</u> Publicación Internacional No. <u>WO2004/065394 A1</u> Fecha: <u>05/08/04</u>			
6 Título (54) "TIENOPIRIMIDINDIONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE"			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 513/04 A61K31/519 A61P39/02			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen SE	(32) Fecha 17-01-03	(31) Número de Solicitud 0300119-5
9 Comprobante de Pago No. 05-44,930 Fecha: Junio 16 de 2005			

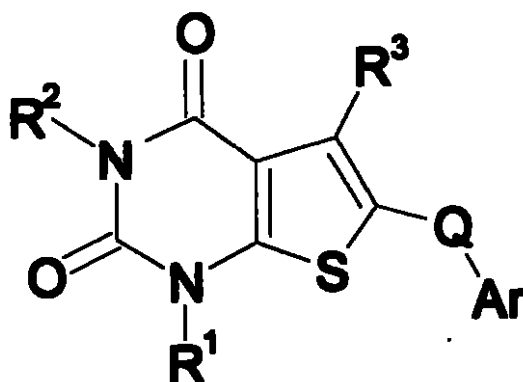
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(1)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05876804 00000000 Folios: 120
Fecha (GEM): 2005-07-15 16:15:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 44,930
FECHA : JUNIO 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077691	16/06/2005	8,633,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
 Simon Richard Reeves, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
 la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
 antecede, una sociedad debidamente organizada y
 existente conforme a las leyes de Suecia
 , domiciliada en la
 ciudad de Vastra Malarehammen 9, SE-151
 85 Sodertalje, Suecia,
 legalmente constituida para un periodo de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
 conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 Incorporación firmados en Stockholm
 , con fecha Oct. 31/1913
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
 personally Simon Richard Reeves
 came

to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the a
 duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
 the company named within, a Corporation organized
 and existing under the laws of Sweden

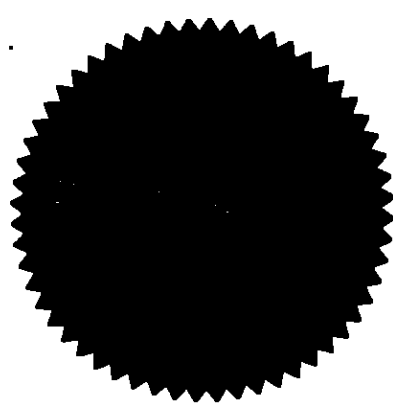
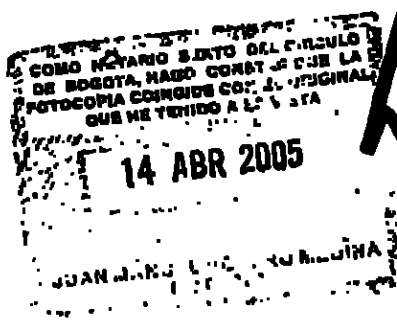
, domiciled at
 Vastra-Malarehammen 9, SE-151 85 Sodertalje,
 Sweden
 legally constituted for a period of tenure not yet
 expired, which exercises its corporate purposes
 according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
 confer this power of attorney; that the seal affixed
 hereunto by the deponent in the name and on behalf
 of said Corporation is the corporate seal thereof; and
 that the purpose for which this instrument is granted
 is included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
 and hereby certifies that under the laws of said State
 the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
 the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
 Notary Public
 Wilkesbarre
 Luzerne
 England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

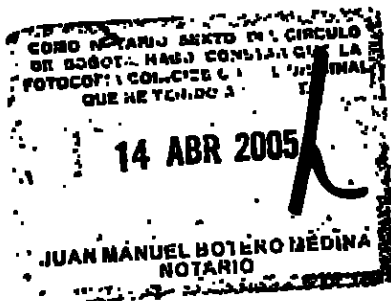
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by John Hailg Elverdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le 02 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G479981**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLORED, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

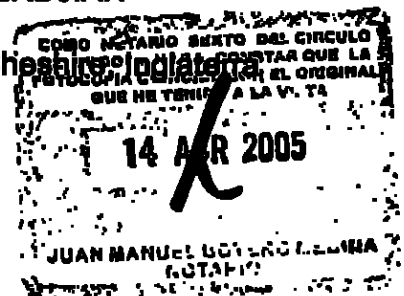
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINAJUSTICIA

APOSTILLA

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

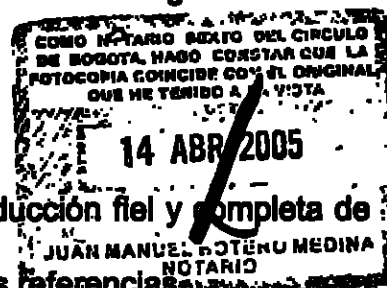
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Halg Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
10. Firma

Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

E.M. Fitzgerald



Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

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

NOTARÍA ASUNTO

2003

NOTARÍAS

2003

Notario Arce

NOTARÍA

NOTARÍA

NOTARÍA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIERNE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 ABR 2003
JUAN MANUEL VILLALBA MEDINA

Expediente No		05070084	No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	2	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte final.			

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
INTERNACIONAL No. PCT/SE2004/000052

(51) INT. CL.:

C07D 513/04

(21) No. SOLICITUD:

(71) SOLICITANTE:

ASTRAZENECA AB

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 15/07/05

(30) PRIORIDAD:

(72) INVENTOR(ES):

GUILE, Simon, David.

(31) No. DE SOLICITUD: 0300119-5

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 17-01-2003

(74) REPRESENTANTE

ALICIA LLOREDA RICAURTE

(33) PAÍS:

SE

LEGAL:

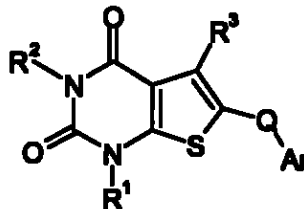
(54) TÍTULO:

"TIENOPIRIMIDINDIONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I):



(1)

en donde:

R^1 y R^2 independientemente representan un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cada uno de los cuales pueden ser opcionalmente substituidos por de 1 a 3 átomos de halógeno;

R^3 es un grupo $CO-G$ or SO_2-G donde G es un anillo de 5- o 6- miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno; el anillo esta sustituido por al menos un grupo seleccionado entre un halógeno o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (el cual puede ser opcionalmente sustituido hasta por cinco átomos de halógeno), y opcionalmente sustituido hasta por 4 grupos adicionales independientemente seleccionados entre un halógeno, un hidroxilo y un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (el cual puede ser opcionalmente sustituido hasta por cinco átomos de halógeno);

Q es CR⁴R⁵ donde R⁴ es hidrógeno, flúor o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R⁵ es hidrógeno, flúor o hidroxil;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros en donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos hidroxil), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanolio de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, clano, -N(R⁶)R⁷ y - (CH₂)_pN(R⁶)R⁸, hidroxil, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamolio, alquilcarbamolio de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamolio, carboxil, SO₂N(R⁶)R⁷,

adicionalmente Ar puede estar opcionalmente sustituido por un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos hidroxil), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanolio de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, clano, -N(R⁶)R⁷ y - (CH₂)_pN(R⁶)R⁸, hidroxil, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamolio, alquilcarbamolio de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamolio, carboxil, SO₂ N(R⁶)R⁷,

p es 1, 2, 3 o 4;

R⁶ y R⁷ independientemente representan un átomo de hidrógeno, alcanolio de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7- miembros; y

R⁸ y R⁹ independientemente representan un átomo de hidrógeno, alcanolio de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7- miembros;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000052
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7: C07D 513/04, A61K 31/519, A61P 37/02 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7: C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados SE, DK, FI, Ninguna clase como arriba Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) CHEM, DATO ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 03008422 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 30 de enero de 2003 (30.01.2003)	1-16
P,X	WO 03011868 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 13 de febrero de 2003 (13.02.2003)	1-16
X	WO 9854190 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 3 de diciembre de 1998 (03.12.198), ver las reivindicaciones	1-16
X	WO 0012514 A1 (ASTRAAKTIEBOLAG), 9 de marzo de 2000 (09.03.200), ver las reivindicaciones	1-16
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 15 de abril de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 19-04-2004
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patente Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 666 02 86		Funcionario autorizado Carolina Gómez Lager L67/E6 Teléfono No. +46 8 782 25 00

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

Folios 10 y 11 tarjetas e

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000052

Castilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:14-15
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Ver siguiente hoja
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Castilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

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

Comentario sobre Protesta

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE 2004/000052

Casilla No. IV texto del resumen (continuación del Item 5 de la primera hoja)

La reivindicaciones 14-15 se refieren a método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia o método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/ Regla PCT 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000052

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03008422 A1	30/01/2003	GB 0117583 B ¹ +	00/00/0000
WO 03011868 A1	13/02/2003	GB 0118479 B	00/00/0000
WO 9854190 A1	03/12/1998	AT 226205 T	15/11/2002
		AU 723708 B	07/09/2000
		AU 729034 B	25/01/2001
		AU 5236798 A	22/06/1998
		AU 7680898 A	30/12/1998
		BR 9809481 A	20/06/2000
		CA 2273215 A	04/06/1998
		CN 1122037 B	24/09/2003
		CN 1264382 T	23/08/2000
		DE 69808765 B,T	24/07/2003
		DK 991653 T	06/01/2003
		EE 4018 B	15/04/2003
		EE 9900539 A	15/06/2000
		EP 0991653 A,B	12/04/2000
		SE 0991653 T ³	
		EP 1009261 A	21/06/2000
		ES 2184270 T	01/04/2003
		HU 0003955 A	28/02/2001
		ID 28432 A	00/00/0000
		IL 132763 D	00/00/0000
		JP 2002500666 T	08/01/2002
		NO 995810 A	27/01/2000
		NZ 500853 A	25/05/2001
		PL 337126 A	31/07/2000
		PT 991653 T	28/02/2003
		SE 9702001 D	00/00/0000
		SK 151399 A	16/05/2000
		SK 283589 B	07/10/2003
		TR 9902904 T	00/00/0000
		US 6180635 B	30/01/2001
		US 6209544 B	03/04/2001
		US 6342502 B	29/01/2002
		US 6469014 B	22/10/2002
		US 2002183397 A	05/12/2002
		US 2003191142 A	09/10/2003

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000052

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0012514 A1	09/03/2000	AT 253580 T	15/11/2003
		AU 763758 B	31/07/2003
		AU 5767799 A	21/03/2000
		CA 2339664 A	09/03/2000
		DE 69912610 D	00/00/0000
		DK 1107973 T	23/02/2004
		EP 1107973 A,B	20/06/2001
		SE 1107973 T3	
		JP 2002523511 T	30/07/2002
		NZ 509809 A	26/11/2002
		US 6300334 B	09/10/2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 513/04, A61K 31/519, A61P 37/02
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03008422 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 30 January 2003 (30.01.2003) --	1-16
P,X	WO 03011868 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 13 February 2003 (13.02.2003) --	1-16
X	WO 9854190 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 3 December 1998 (03.12.1998), see the claims --	1-16
X	WO 0012514 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 9 March 2000 (09.03.2000), see the claims -- -----	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 15 April 2004	Date of mailing of the international search report 19-04-2004
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/000052

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 14-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/000052

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Claims 14-15 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

27/02/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000052

WO	03008422	A1	30/01/2003	GB	0117583 D	00/00/0000
WO	03011868	A1	13/02/2003	GB	0118479 D	00/00/0000
WO	9854190	A1	03/12/1998	AT	226205 T	15/11/2002
				AU	723708 B	07/09/2000
				AU	729034 B	25/01/2001
				AU	5236798 A	22/06/1998
				AU	7680898 A	30/12/1998
				BR	9809481 A	20/06/2000
				CA	2273215 A	04/06/1998
				CN	1122037 B	24/09/2003
				CN	1264382 T	23/08/2000
				DE	69808765 D,T	24/07/2003
				DK	991653 T	06/01/2003
				EE	4018 B	15/04/2003
				EE	9900539 A	15/06/2000
				EP	0991653 A,B	12/04/2000
				SE	0991653 T3	
				EP	1009261 A	21/06/2000
				ES	2184270 T	01/04/2003
				HU	0003355 A	28/02/2001
				ID	28432 A	00/00/0000
				IL	132763 D	00/00/0000
				JP	2002500666 T	08/01/2002
				NO	995810 A	27/01/2000
				NZ	500853 A	25/05/2001
				PL	337126 A	31/07/2000
				PT	991653 T	28/02/2003
				SE	9702001 D	00/00/0000
				SK	151399 A	16/05/2000
				SK	283589 B	07/10/2003
				TR	9902904 T	00/00/0000
				US	6180635 B	30/01/2001
				US	6209544 B	03/04/2001
				US	6342502 B	29/01/2002
				US	6469014 B	22/10/2002
				US	2002183337 A	05/12/2002
				US	2003191142 A	09/10/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

27/02/2004

International application No.
PCT/SE 2004/000052

WO	0012514	A1	09/03/2000	AT	253580	T	15/11/2003
				AU	763758	B	31/07/2003
				AU	5767799	A	21/03/2000
				CA	2339664	A	09/03/2000
				DE	69912618	D	00/00/0000
				DK	1107973	T	23/02/2004
				EP	1107973	A,B	20/06/2001
				SE	1107973	T3	
				JP	2002523511	T	30/07/2002
				NZ	509809	A	26/11/2002
				US	6300334	B	09/10/2001

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
5 de Agosto de 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO2004/065394 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 513/04,
A61K 31/519, A61P 37/02

IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/00052

(22) Fecha de Registro Internacional: 15 de enero de 2004
(15.01.2004)

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para toda
clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0300119-5 17 de enero de 2003 (17.01.2003) SE

Declaraciones bajo la Regla 4.17:
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente
(Regla 4.17 (ii) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO.
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente
Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85
Sodertälje (SE).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
GUILLE, Simon, David [GB/GB] AstraZeneca R & D
Co., Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics, LE
11 5RH (GB).

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
Astrazeneca AB, S-151 85 Sodertälje (SE).

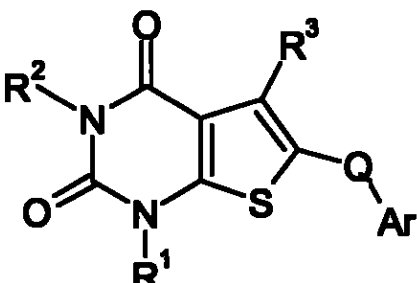
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera,
para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,

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

(54) Título: TIENOPYRIMIDINDIONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA ENFERMEDAD INMUNE



(57) Resumen: La invención está relacionada con
tienopyrimidindionas de la fórmula (1) en donde R¹ y R²
Independientemente representan un alquilo de 1 a 6 átomos
de carbono, alquienilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo
de 3 a 5 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de
carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cada uno
de los cuales pueden ser opcionalmente substituidos por de 1
a 3 átomos de halógeno, R³ es un grupo CO-G o SO₂-G donde
G es un anillo de 5- o 6- miembros que contiene un átomo de
nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado entre
oxígeno y azufre adyacentes al nitrógeno; el anillo puede ser
substituido por al menos un grupo como se definió en la
descripción, Q es CR⁴R⁵ donde R⁴ es hidrógeno, flúor o alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono y R⁵ es hidrógeno, flúor o hidroxilo;

y Ar es un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros en donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser
heteroátomos Independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillo puede ser
opcionalmente substituido por uno o más grupos definidos en la descripción; así como sales y solvato
farmacéuticamente aceptados de éste. Son también descritos los procesos para la preparación de los compuestos,
composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, en particular en terapia de inmunosupresión.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/065394 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 513/04,
A61K 31/519, A61P 37/03

TN, TR, TT, TZ, UA, UO, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/000052

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LJ, MC, NL, PT, RO, SR, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 15 January 2004 (15.01.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0300119-5 17 January 2003 (17.01.2003) SE

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LJ, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): GUILLE, Simon,
David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB).

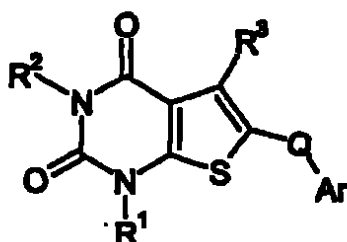
(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: THIENOPYRIMIDINEDIONES AND THEIR USE IN THE MODULATION OF AUTOIMMUNE DISEASE



(1)

(57) Abstract: The invention relates to thienopyrimidinediones of formula
(1) wherein R¹ and R² each independently represent a C₁₋₄alkyl, C₃₋₄alkenyl,
C₃₋₄cycloalkyl, C₃₋₄cycloalkylC₁₋₃alkyl or C₃₋₄cycloalkyl; each of which may be
optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms R³ is a group CO-G or SO₂-G
where G is a 5- or 6-membered ring containing a nitrogen atom and a second
heteroatom selected from oxygen and sulphur adjacent to the nitrogen; the
ring being substituted by at least one group as defined in the specification, Q is
CR⁴R⁵ where R⁴ is hydrogen, fluorine or C₁₋₄alkyl and R⁵ is hydrogen, fluorine
or hydroxy; and Ar is a 5-10-membered aromatic ring system wherein up to 4
ring atoms may be heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen
and sulphur, the ring system being optionally substituted by one or more groups

defined in the specification; as well as pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof. Processes for their preparation of
the compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, in particular in immunosuppression therapy
are also described.

WO 2004/065394 A1

22

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100958-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/SE 2004/000052	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.01.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.01.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 513/04, A61K 31/519, A61P 37/02																										
Solicitante AstraZeneca AB et al																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 19.07.2004	Fecha de terminación de este reporte 20.05.2005																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Carolina Gómez Lagerlöf/Els Teléfono No. +46 8 782 25 00																									

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

- ☒ la solicitud internacional según se presentó/ suministro originalmente
- ☐ la descripción:
 - páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ las reivindicaciones:
 - páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 - páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación) según Artículo 19
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ los dibujos:
 - Páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 - Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ listado de secuencia (especificar) _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2D)..

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ secuencia que enumera (especificar) _____
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar) _____

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
 PCT/SE2004/000052

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

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐
 toda la solicitud internacional
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 14-15

porque:

- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 14-15 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (especificar):

Ver Regla 67.1. (iv) del PCT.: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

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

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

- ☐
 no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

- ☐
 el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

- ☐
 las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐
 ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/SE2004/000052

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-13 y 16	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-13 y 16	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-13 y 16	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

Las reivindicaciones revelan tienopirimidindionas y su uso en el tratamiento de la modulación de enfermedades autoinmunes.

Se encontraron los siguientes documentos:

A WO 9854190 A1 (ver ejemplos 17-19)
B WO 0012514 A1

Los documentos A y B revelan compuestos estructuralmente muy similares con la misma actividad que los compuestos reivindicados.

La diferencia entre los compuestos reivindicados y los compuestos en el documento A es que el anillo G contiene dos heteroátomos diferentes en los compuestos reivindicados.

El problema a ser resuelto por la presente invención a la luz del documento A es proporcionar derivados alternativos de tienopirimidodionas con actividad inmunomodulante.

El solicitante no ha mostrado que las diferencias estructurales proporcionen a los compuestos reivindicados efectos inesperados en comparación con los compuestos conocidos.

Se considera obvio para una persona versada en la materia modificar estructuralmente compuestos similares para obtener los compuestos reivindicados y llegar a la conclusión de que tienen la misma actividad.

Por consiguiente, las reivindicaciones 1-13 y 16 se consideran que cumplen con el requisito de novedad, pero no con el de nivel inventivo.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/SE2004/000052

76

Casilla No. VI ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Norma 70.10)

<u>Solicitud No. Patente No</u>	<u>Fecha de Publicación (día/mes/año)</u>	<u>Fecha de Registro (día/mes/año)</u>	<u>Fecha de Prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)</u>
WO 03008244	30.01.2003	16.07.2002	19.07.2001
WO 03011868	13.02.2003	24.07.2002	28.07.2001

2. Revelación no-escritas (Regla 70.9)

<u>Tipo de revelaciones no escritas</u>	<u>Fecha de las revelaciones no- escritas (día/mes/año)</u>	<u>Fecha revelación escrita refiriendose a la revelación no-escrita (día/mes/año)</u>

CODE	DATE	NTD
ANKOM 30 MAY 2005 GIPS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100958-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/SE 2004/000052		International filing date (day/month/year) 15.01.2004	Priority date (day/month/year) 17.01.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 513/04, A61K 31/519, A61P 37/02			
Applicant AstraZeneca AB et al			

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
- This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I	Basis of the report
☐ Box No. II	Priority
☒ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV	Lack of unity of invention
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒ Box No. VI	Certain documents cited
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application
☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19.07.2004	Date of completion of this report 20.05.2005
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 8085 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/Els Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2004/000052

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

☒ the international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

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

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (specify): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

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

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (specify): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE 2004/000052

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 14-15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-15
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

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

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

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

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

☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2004/000052

Box No. V Reasoned statement under Article 35(3) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-13 and 16</u>	YES
	Claims	_____	NO
Inventive step (IS)	Claims	_____	YES
	Claims	<u>1-13 and 16</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-13 and 16</u>	YES
	Claims	_____	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The claims disclose thienopyrimidediones and their use in the modulation of autoimmune disease.

The following documents were found:

A WO 9854190 A1 (See examples 17-19)
B WO 0012514 A1

Documents A and B disclose structurally very similar compounds with the same activity as the claimed compounds.

The difference between the claimed compounds and the compounds in document A is that ring G contains two different heteroatoms in the claimed compounds.

The problem to be solved by the present invention in the light of document A is the provision of alternative thienopyrimidedione derivatives with immunomodulating activity.

The applicant has not shown that the structural differences render the claimed compounds' unexpected effects in comparison with the known compounds'.

It is considered obvious to a person skilled in the art to modify structurally similar compounds to obtain the claimed compounds and come to the conclusion that they will have the same activity.

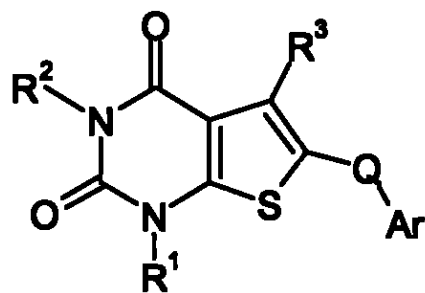
Thus, claims 1-13 and 16 are considered to fulfil the requirement of novelty, but not that of inventive step.

TIENOPYRIMIDINDIONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención está relacionada con tienopirimidindionas de la fórmula (1)



(1)

10 en donde R¹ y R² independientemente representan un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono. alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono ; cada uno de los cuales pueden ser opcionalmente substituidos por de 1 a 3 átomos de halógeno, R³ es un grupo CO-G o SO₂-
15 G donde G es un anillo de 5- o 6- miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre adyacentes al nitrógeno; el anillo puede ser substituido por al menos un grupo como se definió en la descripción, Q es CR⁴R⁵ donde R⁴ es hidrógeno, flúor o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R⁵ es hidrógeno, flúor o hidroxil; y Ar
20 es un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros en donde hasta 4 átomo del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillo puede ser opcionalmente substituido por uno o más grupos definidos en la descripción; así como sales y solvato farmacéuticamente aceptados de éste.

25

Son también descritos los procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, en particular en terapia de inmunosupresión.

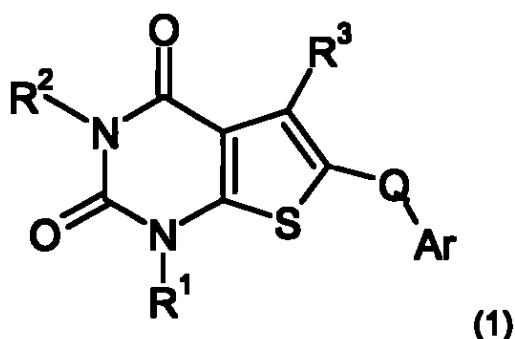
30

TIENOPYRIMIDINDIONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

- 5 La presente invención se relaciona con tienopirimidindionas, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia. La invención también se relaciona con su uso en la modulación de enfermedades autoinmunes.
- 10 Las células T juegan un papel importante en la respuesta autoinmune, sin embargo en enfermedades autoinmunes las células T son activadas de manera inapropiada contra tejidos y proliferados particulares, ej., causan la inflamación asociada con artritis reumatoide. La inhibición de la proliferación de las células T es benéfica en la modulación de la enfermedad
- 15 autoinmune. La presente invención se relaciona con compuestos que son benéficos en la modulación de las enfermedades autoinmunes.

De acuerdo con la presente invención, se ha proporcionado un compuesto de formula (1):

20



25 en donde:

- R¹ y R² representan cada uno independientemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de
- 30 3 a 6 átomos de carbono; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

R^3 es un grupo CO-G o SO₂-G en donde G es un anillo de 5- o 6-miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno; siendo el anillo sustituido por al menos un grupo seleccionado de halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (el cual puede ser opcionalmente sustituido por hasta cinco átomos de halógeno), y opcionalmente sustituido por hasta 4 grupos adicionales seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por hasta cinco átomos de halógeno);

Q es CR⁴R⁵ en donde R⁴ es hidrógeno, flúor o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R⁵ es hidrógeno, flúor o hidroxilo;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5- a 10-miembros en donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos hidroxilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, ciano, -N(R⁶)R⁷ y -(CH₂)_pN(R⁶)R⁸, hiroxi, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamilo, alquilcarbamilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamilo, carboxi, SO₂N(R⁶)R⁷,

Adicionalmente Ar puede ser opcionalmente sustituido por un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1,2 o 3 grupos hidroxilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 4

átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, ciano, $-N(R^6)R^7$ y $-(CH_2)_pN(R^6)R^9$, hidroxí, alquilsulfónilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamilo, alquilcarbamilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamilo, carboxi, SO_2
 5 $N(R^6)R^7$,

p es 1, 2, 3 o 4;

R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno,
 10 alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7-miembros; y

R^6 y R^9 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno,
 15 alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7-miembros;

Y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

Grupos alquilo, ya sean solos o como parte de otro grupo, pueden ser de cadena recta o ramificada. Ellos generalmente comprenderán de 1 a 6 y adecuadamente de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Ejemplo de grupos haloalquilo son grupos haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono tales como cloro- o fluorometil.

Ejemplos de grupos dihaloalquilo son grupos dihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono tales como difluoro- o diclorometil. Ejemplos de grupos
 30 trihaloalquilo son trihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono tales como trifluorometil.

Se entenderá que un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos dentro de esta
 35 descripción solamente representa una de las posibles formas tautoméricas. Se entiende que la invención comprende cualquier forma tautomérica.

Ciertos compuestos de formula (1) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención comprenderá todas los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de formula (1) y sus mezclas que incluyen racematos. Estas también forman un aspecto de la presente invención.

Preferiblemente R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente R^1 es etilo, propilo, butilo o ciclopropilo. Más preferiblemente R^1 es etilo, isobutilo, isopropilo o ciclopropilo.

Preferiblemente R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tales como etilo o metilo, más preferiblemente metilo.

De manera adecuada G en el grupo R^3 es un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno, tal como un anillo isoxazolidinilo. De manera preferible, el anillo G es sustituido por un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo. En una realización particular, el anillo G está sustituido por un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo y por al menos un sustituyente adicional seleccionado de halógeno, hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (el cual puede ser opcionalmente sustituido por hasta cinco átomos de halógeno). En particular, el anillo G está sustituido por un grupo de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo hidroxilo, y preferiblemente el anillo G está sustituido por metilo y un sustituyente hidroxilo. Un sustituyente hidroxilo puede no estar enlazado a un átomo de carbono del anillo que está enlazado a un heteroátomo del anillo.

El grupo G es preferiblemente enlazado al grupo CO o SO_2 a través de su átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos particulares del grupo G son 4-hidroxil-4-metil-isoxazolidin-2-il.

Preferiblemente R^3 es un grupo CO-G como se definió anteriormente en el cual el anillo G está enlazado por medio de un átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R^3 es un grupo CO-G en donde G es un anillo de 5-miembros como se describió anteriormente.

Más preferiblemente R^3 es 4-hidroxil-4-metil-isoxazolidin-2-il carbonilo.

De manera apropiada Q es CR^5R^6 en donde R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^6 es hidrógeno. Preferiblemente Q es CH_2 .

- 5 Ejemplos de sistemas de anillos aromáticos mono- o bi-cíclicos de 5-10 miembros para Ar incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirrolopiridino, imidazolil, piridil, pirazinil, pirimidil, piridazinil, triazinil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, pirazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil y quinolilo. Ejemplos
10 los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

Un ejemplo adicional de Ar es fenilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.

- 15 En donde Ar es un sistema de anillo aromático bicíclico, ejemplos particulares son un anillo benzotriazol, pirrolo[2,3-b]piridina, quinolina o un anillo imidazopiridinilo, y en particular un anillo benzotriazol, pirrolo[2,3-b]piridina o quinolina.

- 20 De manera adecuada Ar es un anillo aromático de 5 miembros que contiene dos heteroátomos opcionalmente sustituido como se definió anteriormente o Ar es un anillo bicíclico de 9- o 10-miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos y opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente. Preferiblemente Ar es un anillo aromático de 5 miembros que contiene dos
25 heteroátomos opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

- Los sustituyentes particulares para el grupo Ar son uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, o un anillo aromático de 5
30 o 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido como se describió anteriormente, pero en particular pueden estar sustituido por oxo.

- 35 Por ejemplo, Ar puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo,

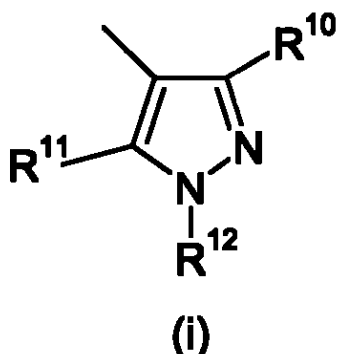
pirimidinilo (tales como 2-pirimidinilo), piridilo (tales como 2-piridilo o 4-piridilo) o fenilo.

En una realización particular, Ar es un anillo tienilo, pirazol o tiazol sustituido cada uno por dos o tres sustituyentes alquilo, halógeno, trifluorometilo y/o sustituido adicionalmente por un grupo 2-pirimidinilo o 2-piridilo.

Un ejemplo particular de Ar es un anillo pirazol opcionalmente sustituido. Preferiblemente Ar es un anillo pirazol a sustituido.

10

Por ejemplo, Ar es de manera apropiada un grupo de la sub-formula (i)



15

en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^{12} se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un sistema de anillo aromático de 5- a 6- miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1,2 o 3 grupos hidroxil), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, clano, $-N(R^6)R^7$ y $(CH_2)_pN(R^6)R^6$, hidroxil, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamilo, alquilcarbamilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamilo,

carboxi, o $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, en donde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y p son como se definió anteriormente.

En R^{10} y R^{11} son seleccionados de H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo.

En particular, tanto R^{10} y R^{11} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono tal como metilo.

De manera adecuada R^{12} se selecciona de H, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (tales como metilo) o un sistema de anillo aromático de 5- a 6- miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido por oxo. En donde R^{12} es un sistema de anillo aromático de 5- a 6- miembros, ejemplos particulares de tales sistemas son fenilo, piridilo (tales como 2-piridilo o 4-piridilo), pirimidinilo (tales como 2-pirimidinilo) o tiazolilo (tales como 2-tiazolilo).

Preferiblemente R^{12} es H, piridilo o pirimidinilo, y más preferiblemente piridilo o pirimidinilo.

En una realización de la invención Ar es un anillo pirazol, sustituidos por alquilo tales como alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono tales como sustituyentes trifluorometilo y/o sustituidos adicionalmente por un grupo 2-pirimidinilo o 2-piridilo.

En donde R^6 y R^7 y R^8 y R^9 forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros ejemplos de anillos adecuados incluyen morfolina, piperidina, piperazina y pirrolidina.

30

Los compuestos preferidos de formula (I) incluyen:

(S)-2-[[6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

35

- (S)-2-[[6-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,
- 1-Ciclopropil-6-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- (S)-2-[[6-[(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,
- (S)-2-[[6-[(4,5-Dicloro-2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-etil-3-metil-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,
- 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- (4*S*)-4-metil-2-[[1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-1-propil-6-(4-quinolinilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol,
- (4*S*)-2-[[6-[(2,4-Dicloro-5-tiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,
- (4*S*)-2-[[6-[(3-Bromo-2-tienil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,
- 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- 6-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

(4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

5 (4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

10 5-[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

6-[(8-Fluoroquinolin-4-il)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il]carbonil]-1-isopropil-3-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

15 5-[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il]carbonil]-1-isopropil-3-metil-6-(4-pirimidin-2-ilbenzil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

5-[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[(5-(2-piridinil)-2-tienil)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

20 6-[(1,3-Dimetil-1H-5-pirazolil)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

25 6-[(3,5-Dimetil-4-isotiozolil)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

5-[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

30

6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

35 5-[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

6-[(6-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

5 5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

(4*S*)-4-Metil-2-[[1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-1-(2-pyrimidinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol,

(4*S*)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-etil-4-isoxazolidinol ,

(4*S*)-2-[[6-[[1-(2,3-Dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

20 5-[[4*R*]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25

Las sales para ser usadas en las composiciones farmacéuticas serán las sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de formula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir las sales de adición ácida de los compuestos de formula I como se han definido aquí, los cuales son suficientemente básicas para formar tales sales. Tales sales de adición ácido incluyen por ejemplo sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que producen aniones farmacéuticamente aceptables tales como haluros de hidrógeno (especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico de los cuales se prefiere particularmente el ácido clorhídrico) o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Las sales adecuadas incluyen

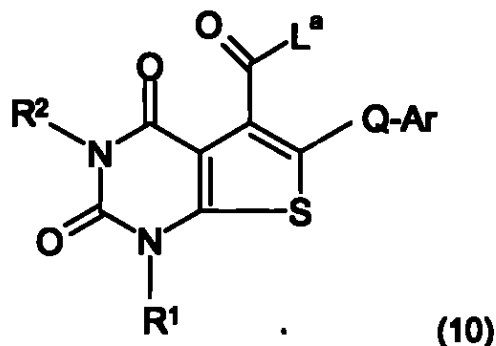
clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, sulfatos de hidrógeno, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos. Adicionalmente, en donde los compuestos de formula (I) son suficientemente ácidos, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar con una base inorgánica u orgánica la cual produce un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen por ejemplo una sal de metal alcalino, tales como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino terreo tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Las sales preferidas incluyen una sal de adición ácida tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato, o una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o de potasio.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por rutas análogas a aquellas conocidas en la técnica. Ejemplos particulares son dados a continuación.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) el cual comprende:

a) cuando R^3 es un grupo COG, la reacción de un compuesto de la formula (10):

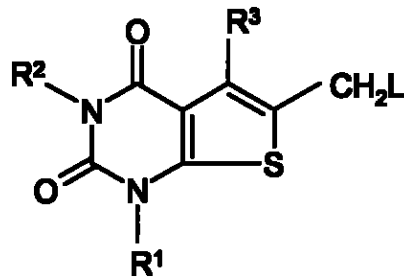


30

con G-H;

b) cuando Q es metileno, la reacción de un compuesto de la formula (11):

5



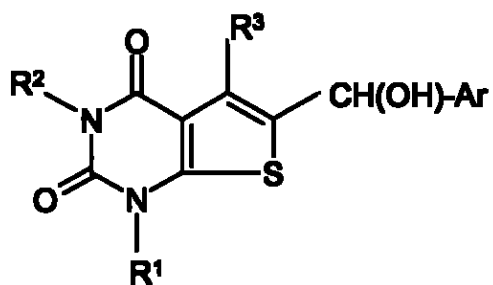
10

(11)

con un compuesto de la formula Ar-H;

c) cuando Q es metileno, la reducción de un compuesto de la formula (12):

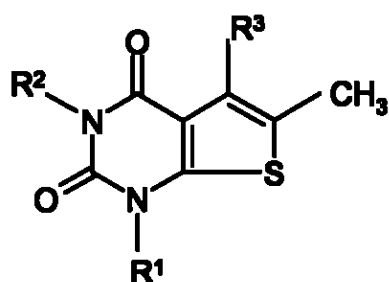
15



(12)

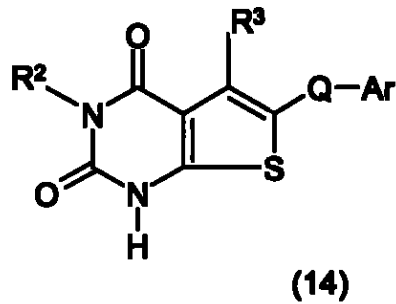
20

d) la reacción de un compuesto de la formula (11) o (13) hasta formar Ar por la síntesis primaria de un anillo:



(13)

e) la reacción de un compuesto de la formula (14) con R^1-L^2 :

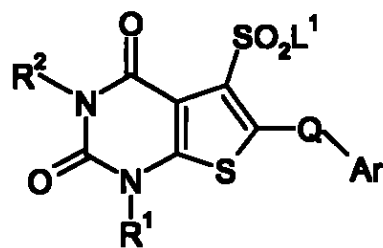


5

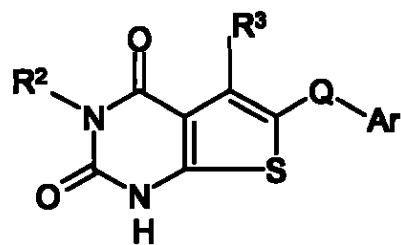
o

f) cuando R^3 es SO_2G la reacción de un compuesto de la formula (15)

10



15 con un compuesto G-H



20 en donde L^a , L , L^1 y L^2 son grupos salientes y R^1 , R^2 , R^3 , G , Q y Ar son como se definieron anteriormente o son derivados protegidos del mismo, y opcionalmente después a), b), c), d), e) o f) la conversión del compuesto de

la formula (1) en un compuesto adicional de la formula (1) y/o la formación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, en el compuesto de la formula (15), Q es metileno.

5

Grupos salientes adecuados para L^a , L, L^1 y L^2 serían aparentes para un químico versado, dependiendo de la naturaleza de la reacción que está siendo conducida. Ejemplos de grupos salientes pueden incluir halo, tales como cloro, bromo o iodo, grupos anhídruo tales como anhídruo acético,

10

ésteres tales como mesilato o tosilato, e hidroxil.

La reacción entre un compuesto de la formula (10) y el compuesto G-H, en donde G tiene un nitrógeno enlazado al átomo de hidrógeno mostrado, se lleva a cabo de manera conveniente bajo condiciones de reacción de formación del enlace amida, en cuyo caso, L^a es hidroxil. Por ejemplo, en presencia de un agente de acoplamiento tal como diciclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)etilcarbodiimida. Opcionalmente se puede usar una base, preferiblemente una base orgánica tal como trietilamina. Solventes adecuados son usualmente solventes aproticos, por ejemplo dimetilformamida o solventes clorados, por ejemplo diclorometano o triclorometano. Adicionalmente, puede estar presente un compuesto que cataliza este tipo de reacción de formación del enlace amida, tal como 1-hidroxibenzotriazol. Usualmente la temperatura está en el rango de aproximadamente -30°C a aproximadamente 60°C , preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

15

20

25

La reacción entre un compuesto de la formula (11) y Ar se lleva a cabo normalmente en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio. Grupos salientes adecuados incluyen halo, en particular bromo. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano, preferiblemente a o alrededor de la temperatura ambiente. En algunas circunstancias, por ejemplo cuando Ar contiene átomos de nitrógeno en el anillo que no necesitan ser desprotonizados, se puede emplear una base más suave, tal como bicarbonato de sodio. Esta reacción se emplea convenientemente para preparar compuestos en los cuales Ar está enlazado a través de un átomo de nitrógeno en el anillo. Sin embargo,

30

35

es posible emplear este proceso para preparar un compuesto en el cual Ar está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo. Esto se puede lograr mediante el uso de una base fuerte y una sal de zinc tal como cloruro de zinc y opcionalmente ioduro de sodio como un catalizador.

5

Un compuesto de formula (12) se puede reducir al compuesto metileno correspondiente empleando condiciones de reducción estandar conocidas en la técnica para grupos hidroxil. Por Ejemplo, se puede protonar con un ácido tal como ácido trifluoroacético y reducido con un trialquilsilano.

10 Alternativamente, el grupo hidroxil podría ser convertido a un grupo saliente más fuerte, tal como mesilato o tosilato y el compuesto resultante hidrogenado en un solvente no hidroxílico, preferiblemente tetrahidrofurano, con un catalizador tal como paladio sobre carbón activado, en un rango de temperatura de 0°C a 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente y a una
15 presión de 1 a 5 bar.

El grupo -Q-Ar se forma de manera conveniente sobre un compuesto de formula (11) o (13) mediante síntesis de anillo primario. Aquí, se hace referencia a los Compendios 'The Chemistry deHeterocyclic Compuestos' 20 E.C. Tallor y A. Weissberger (publicado por John Wiley y Sons) y 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', A.R Katritzky y C. W Rees (publicado por Pergamon Press (Elsevier)). Para ejemplos de la preparación de un compuesto de la formula (1) en donde Ar es 3,5-dimetilpirazol-4-il o 1,3,5-trimetilpirazol-4-il ver los ejemplos 11 y 12 en los ejemplos específicos.

25

Un compuesto de la formula (14) se puede reaccionar con un compuesto de formula R^1-L^2 en la presencia de una base suave, tal como carbonato de potasio, en un solvente aprótico bipolar tal como DMF, en un rango de temperatura de la temperatura ambiente a 170°C.

30

Ejemplos particulares de L^1 en la formula (15) es cloro.

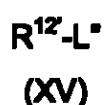
Un compuesto de la formula (1) se puede preparar a partir de otro compuesto de formula (1) mediante modificación química. Por ejemplo, un 35 compuesto de la formula (1) en donde Q es metileno se puede oxidar hasta un compuesto de la formula (1) en donde Q es carbonillo. Un agente

oxidante preferido es 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en un solvente orgánico inerte tal como tetrahidrofurano. En algunas circunstancias la oxidación se puede efectuar mediante la exposición del compuesto metileno al aire.

5

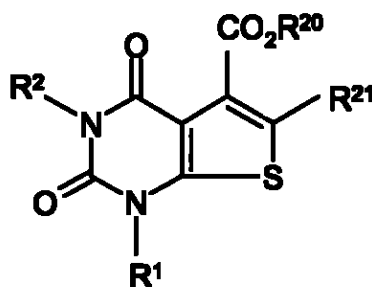
Alternativamente o adicionalmente, los compuestos de formula (I) en donde Ar es un grupo de la sub-formula (i) anterior, en donde R^{12} es hidrógeno se puede convertir en compuestos de formula (i) en donde R^{12} es diferente de hidrógeno mediante la reacción con un compuesto de la formula (XV)

10



15 en donde R^{12} es un grupo R^{12} diferente de hidrógeno, y L^* es un grupo saliente tal como halo, y en particular bromo. Tal reacción se puede llevar a cabo en un solvente orgánico tal como acetonitrilo o dioxano. Si es necesario, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio, y en
20 presencia de un catalizador tal como una sal de cobre del tipo ioduro de cobre. Además, si es necesario, la reacción se puede efectuar bajo una atmosfera inerte tal como nitrógeno.

Los intermediarios de la formula (10) se pueden formar a partir de un
25 compuesto de la formula (16):



(16)

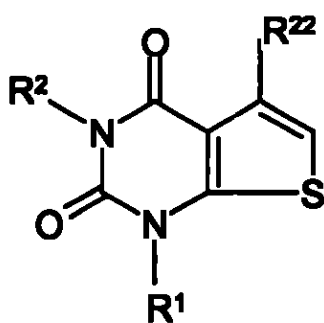
30

en donde R^{20} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, y R^{21} es cualquiera de $-\text{CH}_2\text{L}$ (en donde L es como se definió aquí anteriormente) o $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}$.

- 5 Un compuesto de formula (16) en donde R^{21} es $-\text{CH}_2\text{L}$ se puede reaccionar con Ar bajo condiciones similares como aquellas descritas para el proceso b) anterior.

- 10 Cuando Ar está enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo, un compuesto de formula (15), en donde R^{21} es $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}$, se puede reducir empleando condiciones similares a aquellas descritas para el proceso c) anterior.

- 15 Un compuesto de la formula (12) o (16) en donde R^{21} es $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}$ se puede formar mediante la reacción de un compuesto de la formula (17):

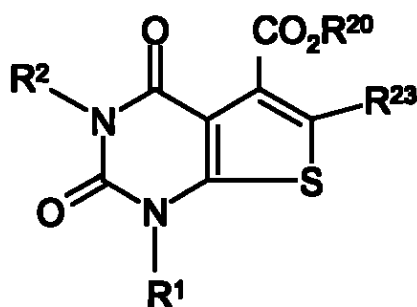


(17)

- 20 (en donde R^{22} es R^3 o $-\text{CO}_2R^{20}$, como sea apropiado) con un compuesto de formula Ar-CHO en presencia de una base fuerte tal como dialquilamida de litio, por ejemplo, diisopropilamida de litio, en un solvente orgánico inerte tal como tetrahidrofurano e inicialmente a una temperatura baja, tal como -78°C y permitiendo posteriormente un calentamiento hasta temperatura ambiente.

25

Los intermediarios son en general preparados a partir de un compuesto de la formula (18):



(18)

5

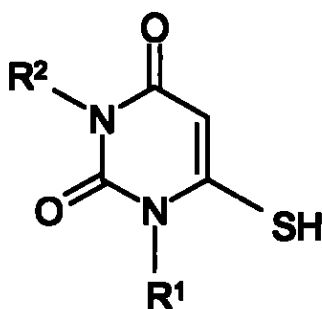
en donde R^{23} es hidrógeno o metilo.

Cuando R^{21} es $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}$, R^{23} es hidrógeno y el compuesto de formula (17) puede ser reaccionado con Ar-CHO como se describió anteriormente para el
10 compuesto de formula (16).

Cuando R^{21} es $-\text{CH}_2\text{L}$, R^{23} es metilo el cual es convertido a $-\text{CH}_2\text{L}$ mediante por ejemplo halogenación. Cuando L es bromo, el grupo metilo puede ser bromado empleando un agente bromante estándar tal como N-
15 bromosucinimida bajo condiciones estándar.

Un compuesto de formula (18) en donde R^{23} es hidrógeno se puede formar reaccionado primero un compuesto de formula (19):

20



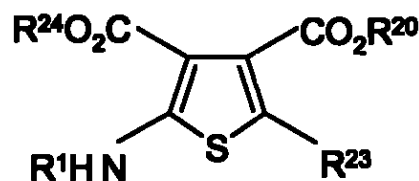
(19)

25

con un alquilbromopiruvato, tal como etilbromopiruvato, en presencia de una base suave tal como un carbonato alcalino, por ejemplo carbonato de potasio en un solvente polar, por ejemplo, DMF a una temperatura entre 5°C y 50°C y posteriormente tratando el aducto resultante con un ácido de Lewis, preferiblemente tetracloruro de titanio, en un solvente inerte, por ejemplo, diclorometano a una temperatura entre -20°C y 50°C, preferiblemente entre 0°C y 25°C.

Un compuesto de formula (18) en donde R^{23} es metilo se puede formar primero mediante la reacción de un compuesto de formula (19) con un alquil 3-bromo-2-oxobutanoato tal como metil 3-bromo-2-oxobutanoato en presencia de una base suave tal como un carboxilato alcalino, por ejemplo, acetato de sodio, en un solvente polar tal como DMF, o preferiblemente agua, a una temperatura entre 5°C y 50°C y posteriormente mediante el tratamiento del aducto resultante con un ácido de Lewis, preferiblemente tetracloruro de titanio, en un solvente inerte, por ejemplo, diclorometano a una temperatura entre -20°C y 50°C, preferiblemente entre 0°C y 25°C.

Un compuesto de formula (18) se puede formar mediante la reacción de un compuesto de formula (20):



(20)

25

(en donde R^{24} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etilo)

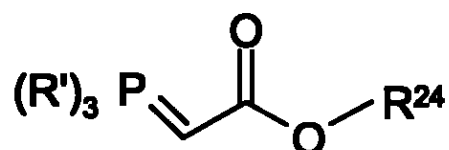
con clorato de acetilo en un solvente inerte, por ejemplo tolueno, a una temperatura desde 0°C a 50°C, y posteriormente el tratamiento del producto de esa conversión con una solución de un alcóxido metálico en el alcohol (por ejemplo, metóxido de sodio en metanol) a una temperatura

30

52

desde 0°C a 30°C, en presencia de un compuesto de fórmula R²-L¹ (en donde L¹ es un grupo saliente, por ejemplo, yoduro).

Un compuesto de formula (20) se puede preparar mediante la reacción de un
5 compuesto de formula (20): $R^1-N=C=S$ con un compuesto de Wittig, por
ejemplo, un compuesto de la formula (22):

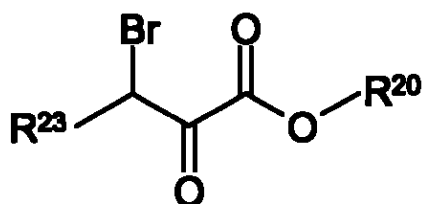


10

(22)

(en donde R' es fenilo o fenilo sustituido tal como toliilo)

15 en un solvente inerte, por ejemplo, THF, a una temperatura desde 20°C a 80°C, y el tratamiento del aducto resultante *in situ* con un compuesto de formula (23):



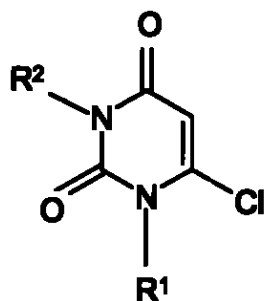
20

(23)

a una temperatura desde -78°C a 60°C

25

Un compuesto de fórmula (19) se puede formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (24):

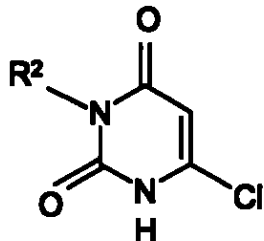


(24)

5

con un tiol de metal alcalino, tal como tiol de sodio, en un solvente polar, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, en un rango de temperatura de 10°C a 50°C.

- 10 Un compuesto de formula (23) se puede formar mediante la reacción de un compuesto de formula (25):

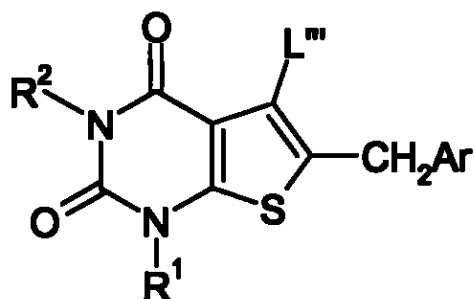


(25)

15

con un compuesto de formula R^1-L^2 bajo las condiciones descritas para el proceso e) anterior.

- 20 Un compuesto de formula (15) puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de formula (26):

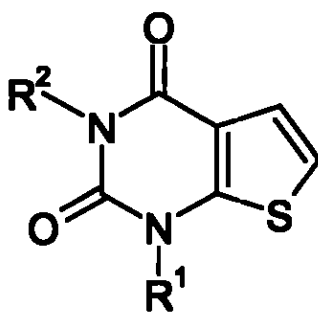


(26)

5 en donde L''' es un grupo saliente, y en particular un grupo halo tal como bromo, con un reactivo de Grignard seguido por la adición de SO₂, oxidación y cloración. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado tal como THF a una temperatura de -70°C a 30°C, preferiblemente a -20°C a 20°C. El ácido sulfinico resultante se puede oxidar al correspondiente ácido
10 sulfónico y clorado, por ejemplo, empleando PCl₅.

Los compuestos de formula (26) son preparados mediante el tratamiento del correspondiente derivado halo, tal como el derivado de bromo, con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio a temperatura reducida seguido por
15 el tratamiento con un compuesto ArCHO. La reacción se lleva acabo de manera adecuada en THF a una temperatura de -70°C a 30°C, preferiblemente a -50°C a 0°C.

Los compuestos precursores halo son preparados mediante halogenación, y
20 en particular bromación, de un compuesto de formula (27):



(27)

La reacción se puede llevar por ejemplo empleando por ejemplo, bromo en cloroformo a una temperatura desde -10°C a 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

- 5 Los materiales de partida como se definieron anteriormente están disponibles comercialmente o se pueden preparar empleando química de rutina conocida en la técnica.

Los compuestos de fórmula (1) anteriores se pueden convertir a una sal o
10 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ciertos compuestos de fórmula (1) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (1) y sus mezclas
15 incluyendo racematos. Estos también forman un aspecto de la presente invención.

Los isómeros se pueden resolver o separar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los
20 enantiómeros se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos empleando técnicas convencionales (por ejemplo, Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia quiral (HPLC)). Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar mediante la reacción los materiales de partida apropiados
25 ópticamente activos bajo condiciones que no causarán racemización, o mediante derivación, por ejemplo con un ácido homoquiral seguido por la separación de los derivados diastereoméricos mediante medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílica) o se puede preparar con materiales de partida aquirales y reactivos quirales. Todos los
30 estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción empleando técnicas convencionales.

35 Los compuestos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica en humanos y animales no humanos. Son indicados como farmacéuticos para ser usados en el tratamiento (profiláctico)

de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades mediadas inmunológicamente que incluyen el rechazo de órganos transplantados o tejidos y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

5

Ejemplos de estas condiciones son:

(1) (el tracto respiratorio) enfermedades de las vías respiratorias que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, tal como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco y de polvo, particularmente asma crónico o inveterado (por ejemplo, asma tardío e hiper-respuesta de las vías respiratorias); bronquitis; rinitis aguda, alérgica atrófica y crónica que incluyen rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis de temporada que incluye rinitis nervosa (fiebre de Heno) y rinitis vasomotora; sarcoidosis, enfermedades de pulmón del granjero y enfermedades relacionadas, neumonía de pulmón fibroide e idiopática intersticial;

20

(2) (huesos y articulaciones) artritis reumatoide, espondiloartropatía seronegativa (que incluye espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

25

(3) (piel) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, plano de Lichen, Pénfigo, Pénfigo buloso, Epidermolisis bulosa, urticaria, angiodermas, vasculitides, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, Alopecia areata y conjuntivitis vernal;

30

(4) (tracto gastrointestinal) Enfermedad celíaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, alergias relacionadas con alimentos las cuales tienen efectos remotos desde el intestino, por ejemplo, migraña, rinitis y eczema;

35

5 (5) **(otras enfermedades de tejidos y sistémicas)** esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de Tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofilia, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y pupura de trombocitopenia idiopática;

10 (6) **(rechazo de aloinjerto)** agudo y crónico seguido, por ejemplo, de transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, hueso medular, piel y cornea; e injerto crónico versus enfermedad del huésped; y

(7) **cáncer.**

15 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido aquí anteriormente para su uso en terapia.

20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente en la manufactura de un medicamento para su uso en terapia.

25 En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que existan condiciones específicas al contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben construir de manera correspondiente.

30 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que hayan sufrido un episodio previo de, o de otra manera se consideran en estar en incremento de riesgo de, la enfermedad o condición en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular generalmente incluyen aquellos que tengan una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellos que han sido identificados por evaluación o barrido genético de ser particularmente susceptibles de
35 desarrollar la enfermedad o condición.

La invención además proporciona un método para efectuar inmunosupresión (por ejemplo, en el tratamiento de rechazo de aloinjerto), el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

La invención además proporciona un método para el tratamiento, o la reducción del riesgo de, una enfermedad de las vías respiratorias (por ejemplo asma o COPD) en un paciente que sufre de, o está en riesgo de, dicha enfermedad, el cual comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la formula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido aquí anteriormente.

En vista de los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado. Sin embargo, en general, para efectuar la inmunosupresión, la dosis diaria del compuesto de formula (1) estará en el rango de 0.1 mg/kg, preferiblemente de 0.3 mg/kg, más preferiblemente de 0.5 mg/kg y aún más preferiblemente de 1mg/kg hasta e incluyendo 30 mg/kg. Para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, la dosis diaria del compuesto de formula (1) típicamente estará en el rango de 0.001 mg/kg a 30 mg/kg.

Los compuestos de formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser usados por si solos pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual la compuesto/sal/solvato de formula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente menos del 80 %p, por ejemplo desde 0.10 a 70 %p, y aún más preferiblemente menos de 50 %p, de ingrediente activo, siendo todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

35

Así, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 La invención además proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención el cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10

- La composición farmacéutica de la invención se puede administrar tópicamente (por ejemplo, al pulmón y/o las vías aéreas o a la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo, mediante administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en la forma de supositorios o transdérmicamente.

- 20 Se puede evaluar la capacidad de los compuestos que pueden inhibir la proliferación de células mononucleares periféricas de sangre estimuladas por PMA/Ionomicina, por ejemplo usando el procedimiento establecido a continuación:

- 25 La invención será ahora ilustrado en los siguientes Ejemplos en los cuales, a menos que se indique de otra manera:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotatoria in vacuo y los procedimientos de trabajo se llevaron a cabo después de la remoción de los sólidos residuales tales como agentes de secado mediante filtración;

- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es en el rango de 18-25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;

35

(iii) los rendimientos son dados solamente para ilustración y no son necesariamente el máximo obtenible;

(iv) las estructuras de los productos finales de la formula I fueron confirmados mediante resonancia magnética nuclear (generalmente protónica) (NMR) y técnicas de espectrometría de masas; los valores de los cambios químicos de resonancia magnética protónica fueron medidos en la escala delta y las multiplicidades de los picos son mostrados como sigue: s, singleto; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuarteto, quin, quinteto;

(v) los Intermediarios generalmente no fueron caracterizados completamente y se evaluó la pureza mediante cromatografía en capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), espectrometría de masas (MS), análisis infra-rojo (IR) o NMR;

20 Abreviaturas

2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	DDQ
Dimetilformamida	DMF
Tetrahidrofurano	THF

25

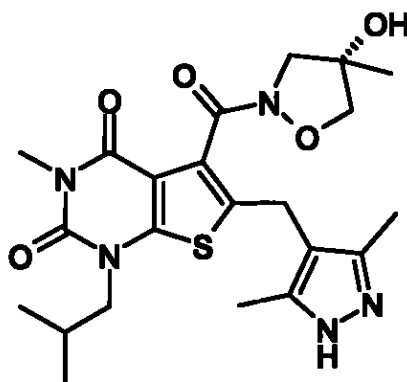
Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

30

(S)-2-[[6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-Il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-Il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

35



a) 2-[[2-[(2S)-2-Metiloxiranil]metoxil]-1H-isindol-1,3(2H)-diona

- 5 Se agitó una mezcla de N-hidroxifthalimida (5.3g), [(2S)-2-metiloxiran-2-il]metil 3-nitrobenzensulfonato (5.9g) y trietilamina (10.6ml) en diclorometano (15ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas.

La mezcla de reacción se vertió sobre una columna de sílica y se eluyó con diclorometano para producir el compuesto del sub-título como un sólido blanco (3.1g).

MS (APCI) 234 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.63 (3H, s), 2.69 (1H, d), 2.76 (1H, d), 4.17 (1H, d), 4.21 (1H, d), 7.73-7.78 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m)

15

b) 2-[[2-[(2R)-3-Cloro-2-hidroxi-2-metilpropil]oxil]-1H-isindole-1,3(2H)-diona.

El producto de la parte a) (3.0g) se trató con ácido clorhídrico concentrado (12ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

- 20 La mezcla se fraccionó entre agua y diclorometano, las porciones orgánicas se secaron y purificaron mediante cromatografía (EtOAc) para producir el compuesto del sub-título como un sólido blanco (3.3g).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.29(3H, s), 3.67 (1H, d), 3.76 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.15 (1H, d), 7.86 (4H, s), 5.24 (1H, s)

25

c) éster metilo del ácido 2-[[2-[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-benzoilco

- 30 Se preparó a partir de una solución del producto de la parte b) (3.3. g) en metanol (25 ml) el cual fue tratado con trietilamina (3.4 ml) y se calentó bajo

nitrógeno a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía eluyendo con un gradiente de diclorometano hasta 5% metanol en diclorometano. La pureza quiral del productoo se mejoró mediante recristalización dos veces a partir de acetonitrilo hasta producir el compuesto del sub-título como un sólido blanco (1.92 g).

HPLC: (9010THIP.M) 50mm columna chiracel AD, ee >99%

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52 (3H, s), 3.59 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.88 (1H, d), 4.04 (1H, s), 4.34 (1H, d), 3.92 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 8.00 (1H, d).

d) clorhidrato de (4S)-4-Metil-4-isoxazolidinol

Preparado a partir de una solución del producto de la parte c) (4.9g) en ácido clorhídrico 2N (30 ml) el cual se calentó bajo nitrógeno a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento, el precipitado se removió mediante filtración y los licores se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo para producir el compuesto del sub-título como un sólido blanco (1.79 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.42 (3H, s), 3.29 (1H, d), 3.41 (1H, dD), 3.87 (1H, d), 4.05 (1H, dd).

e) éster metilo del ácido 6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

A una solución del éster de metilo del ácido 6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (1.0g) en cloroformo (25ml) se adicionó acetilacetato de zinc hidratado (0.73g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento se agitó vigorosamente la mezcla con bicarbonato de sodio saturado, las porciones orgánicas fueron recolectadas posteriormente y tratadas con hidrazina acuosa al 35% (1.0ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavo con agua y se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo) hasta producir el compuesto del sub-título como un sólido blanco (1.04g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.93 (6H, d), 2.21-2.26 (1H, m), 2.21 (6H, s), 3.39 (3H, s), 3.68 (2H, d), 3.90 (2H, s), 3.96 (3H, s).

f) sal monosodio del ácido 6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

5

Se preparó a partir de una solución del producto de la etapa e) (19.0g) e hidróxido de sodio (2.52g) en THF (400ml), agua (35ml) y metanol (60ml). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas se filtró el precipitado y se lavo con THF frío para producir el compuesto del sub-título como un sólido blanco (17.2g).

10

$\delta^1\text{H}_{\text{D}_2\text{O}}$ 0.90 (6H, d), 2.18 (6H, s), 2.20 (1H, non), 3.34 (3H, s), 3.72-3.77 (2H, d), 3.89 (2H, s).

g) 4S)-2-[[6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

15

Una suspensión del producto f) (200mg), el producto de la etapa d) (81mg) y Pybrop (332mg) en diclorometano (10ml) se trató con trietilamina (0.20ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

20

La mezcla de reacción fue posteriormente purificada por cromatografía tanto en fase normal (0% a 10% metanol en diclorometano) como en fase reversa (5% a 95% metanol en 0.1% acetato de amonio acuoso) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (90mg).

25

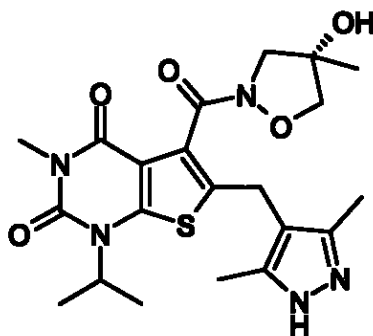
$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 130°C, 0.90 (6H, d), 1.41 (3H, s), 2.08 (6H, s), 2.18 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.67 (2H, d), 3.59-3.72 (3H, m), 3.77-3.82 (1H, m), 3.78 (2H, s), 4.92 (1H, s), 11.67 (1H, s).

Ejemplo 2

30

(S)-2-[[6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

35



a) éster metilo del ácido 6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

5

Se preparó como en el ejemplo 1 etapa e) empleando el éster metilo del ácido 6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.53 (6H, d), 2.21 (6H, s), 3.36 (3H, s), 3.89 (2H, s), 3.96 (3H, s),

10 4.47 (1H, s).

b) sal monosodio del ácido 6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Se preparó empleando el método del ejemplo 1 etapa f) y el producto de la etapa a).

15

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.44 (6H, d), 2.10 (6H, s), 3.17 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.32 (1H, s).

c) (4S)-2-[(6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

20

Se preparó empleando el método del ejemplo 1 etapa g) usando el producto de la etapa b y el ejemplo 1 etapa d).

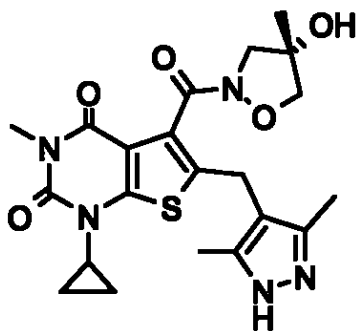
$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 130°C, 1.41 (3H, s), 1.46 (6H, d), 2.09 (6H, s), 3.20 (3H, s), 3.60-3.72 (3H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.46 (1H, sep), 4.94 (1H, s),

25 11.71 (1H, s).

Ejemplo 3

1-Ciclopropil-6-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-3-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

30



5 **a) éster 3-etilo-4-metilo del ácido 2-(Ciclopropilamino)-5-metil-3,4-tiofendicarboxílico**

A una solución de (trifenilfosforanilideno)-ácido acético etil éster (15g) en tetrahidrofurano anhidro (100ml) se adicionó isotiocianato-ciclopropano (4.4g) y la mezcla se refluxó bajo una atmosfera de nitrógeno durante 20 hr.

10 Después de permitir el enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y posteriormente se adicionó una solución de éster metilo del ácido 3-bromo-2-oxo-butanoico (8.7g) en tetrahidrofurano anhidro (10ml). La mezcla resultante se permitió calentar a temperatura ambiente y posteriormente se refluxó durante 20 hr., y posteriormente a

15 temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con dietil éter. El extracto orgánico recolectado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (95:5) luego triturado con i-hexano/dietil éter (8:2)

20 para dar el compuesto del sub-título como un sólido (7.5g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.66 (2H, m), 0.75 (2H, m), 1.26 (3H, t), 2.27 (3H, s), 2.56 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.08 (2H, cuarteto), 7.55 (1H, bs)

25 **b) Ester metilo del ácido 1-Ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico**

A una suspensión de isocianato de plata (4.4g) en tolueno anhidro (30ml) se adicionó cloruro de acetilo (1.8ml) gota a gota durante 5 min. y la mezcla resultante se agito bajo una atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente

30 durante 35min. Una solución del producto de la parte a) (7.5g) en tolueno anhidro (5ml) fue posteriormente adicionada y la mezcla fue agitada durante

20hr. a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con dietil eter y el precipitado se filtró. El filtrado resultante se lavo con solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El aceite resultante (9g) se trato con solución de metóxido de sodio (21ml de una solución en metanol al 25 %p) y la reacción se agitó bajo una atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 20hr. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y el aceite resultante se fraccionó entre etil acetato y agua. Se separó la capa de agua y se filtró para producir el compuesto del sub-título como un sólido (3.16g).

10 MS (ESI) 281 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.96 (2H, m), 1.06 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.01 (1H, m), 3.78 (3H, s), 11.26 (1H, bs)

15 c) éster emetilo del ácido 1-Ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-3,6-dimetil-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

A una solución del producto de la parte b) (3.15g) en dimetilformamida anhidra (40ml) se adicionó carbonato de potasio (1.9g) y yoduro de metilo (0.84ml). La mezcla se agitó bajo una atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se vertió sobre agua y el sólido resultante se recolecto mediante filtración para producir el compuesto del sub-título como un sólido (2.8g).

MS (ESI) 295 [M+H]⁺

25 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.01 (2H, m), 1.05 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.80 (3H, s)

d) éster emetilo del ácido 6-(Bromometil)-1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

30 A una suspensión del producto de la parte c) (2.8g) en etil acetato (50ml) se adicionó N-bromosuccinimida (1.9g) y azobis-isobutironitrilo (0.1g). La mezcla resultante se reflujo bajo una atmosfera de nitrógeno durante 2hr. Luego se dejo enfriar. Esta mezcla se lavo sucesivamente con una solución de 0.5M hidróxido de sodio fría y luego con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El sólido resultante

se trituró a partir de dietil éter frío para producir el compuesto del sub-título como un sólido (2.8g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.10 (2H, m), 1.24 (2H, m), 3.03 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.68 (2H, s)

5

e) éster metilo del ácido 1-Ciclopropil-6-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte e) para producir el compuesto del sub-título como un sólido. MS (ESI) 389 [M+H]⁺

10

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.93 (2H, m), 1.04 (2H, m), 2.07 (6H, m), 3.02 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 12.12 (1H, bs)

15

f) sal monosodio del ácido 1-Ciclopropil-6-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte f) para producir el compuesto del sub-título como un sólido.

20

MS (ESI) 375 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.84 (2H, m), 1.02 (2H, m), 2.06 (6H, s), 2.94 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.75 (2H, s), 11.98 (1H, bs)

25

g) 1-Ciclopropil-6-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Preparado a partir del producto de la parte f) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte g) para producir el compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) 460 [M+H]⁺

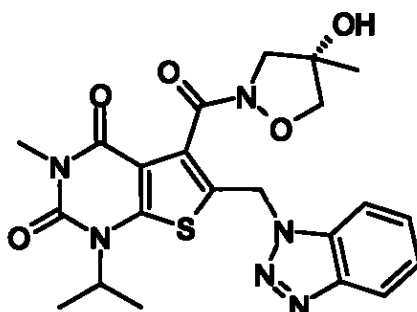
30

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.93 (2H, m), 1.03 (2H, m), 1.37-1.42 (3H, m), 2.08 (6H, bs), 3.02 (1H, m), 3.15 (3H, m), 3.58-3.80 (6H, m), 5.41 (1H, br s)

Ejemplo 4

(S)-2-[[6-[(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-yl]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

5

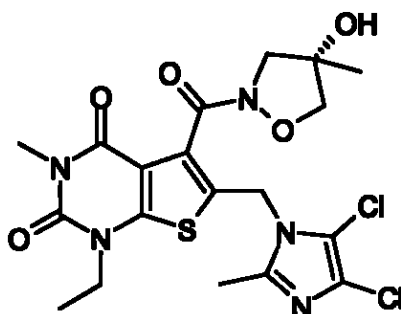


Preparado por el método de Ejemplo 1 parte g empleando ácido 6-[(1H-1,2,3-
10 Benzotriazol-1-yl)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-
tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (0.15g) para producir una espuma
(0.042g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.51 (9H, m inc H_2O), 3.34 (3H, s), 3.47 (1H, d), 3.82 (1H, d), 3.97
(1H, d), 4.52 (1H, bm), 4.54 (1H, d), 5.34 (1H, s), 6.00 (2H, dd), 7.38 (1H, t),
15 7.49 (1H, t).

Ejemplo 5

**(S)-2-[[6-[(4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-yl)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-
20 etil-3-metil-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-yl]carbonil]-4-metil-4-
isoxazolidinol**



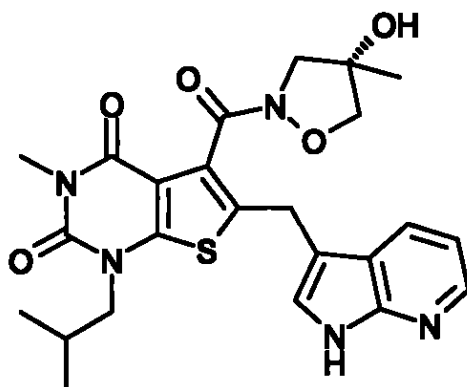
25 Preparado por el método del Ejemplo 1 parte g empleando el ácido 6-[(4,5-
dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-yl)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-etil-3-metil-2,4-

dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico para producir el compuesto del título (0.094g) pf 130-133°C

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.38 (3H, t), 1.52 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.43 (1H, d), 3.38 (1H, d), 3.96 (1H, d), 4.00 (2H, m), 4.46 (1H, d), 5.23 (2H, dd), 5.27 (1H, s).

Ejemplo 6

5-[[[(4*S*)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona



a) éster metilo del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

A una solución de 7-azaindole (0.78 g) en THF anhidro (30 ml) se adicionó *n*-BuLi 2.5M en hexanos (2.6 ml) gota a gota a 10°C bajo nitrógeno. Después de agitar la mezcla durante 15 mins se adicionó cloruro de zinc en éter 1.0M (6.61 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. El solvente se removió al vacío y el residuo se diluyó con tolueno anhidro (20 ml) posteriormente se adicionaron una solución de éster metilo del ácido 6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico (2.0 g) en tolueno anhidro (10 ml) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 48 hr. El solvente se decantó, se diluyó con agua y se extrajo con etil acetato, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

sobre silica, eluyendo con i-hexano/etil acetato (1:1) para producir el compuesto del sub-título (1.37 g).

MS (ESI) 427 [M+H]⁺

5 **b) ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)ieno[2,3-d]primidin-5-carboxílico**

A una solución del producto de la parte a) en THF (15 ml) y metanol (7.5 ml) se adicionó hidróxido de sodio 1N (7.5 ml) y la mezcla se agitó bajo
10 nitrógeno durante 18 hr. Se acidificó con ácido clorhídrico 2.5N y se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título como un sólido (1.22 g)

MS (ESI) 413 [M+H]⁺

15

c) 5-[[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)ieno[2,3-d]primidin-2,4-(1H,3H)-diona

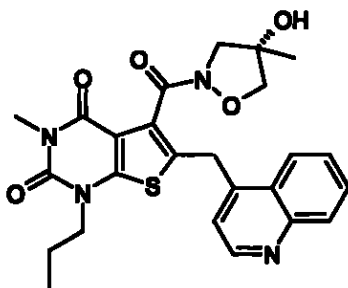
Preparado a partir del producto de la parte b) por el método del Ejemplo 1
20 parte g) para producir compuesto del título como un sólido.

MS (APCI) 427 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.82-0.85 (6H, m), 1.33-1.45 (3H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 3.16-3.20 (3H, m), 3.37-3.99 (6H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 5.45-5.48 (1H, m) < 6.99-7.02 (1H, m), 7.42-7.43 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.18-8.19 (1H, m), 11.52-
25 11.55 (1H, m)

Ejemplo 7

30 **(4S)-4-metil-2-[[[1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-1-propil-6-(4-quinolinilmetil)ieno[2,3-d]primidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol**



Preparado empleando el método del Ejemplo 1 etapa g) usando la sal de sodio del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-1-propil-6-(4-quinolinilmetil)-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico y el producto del Ejemplo 1 etapa d).

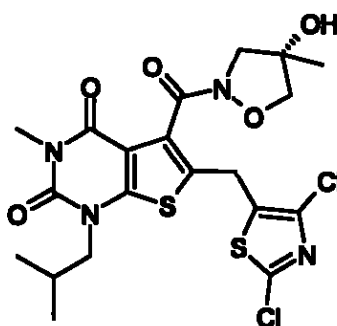
$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120°C, 0.85 (3H, t), 1.39 (3H, s), 1.66 (2H, sex), 3.23 (3H, s), 3.63-3.87 (6H, m), 4.59 (2H, s), 5.03 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.74 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.83 (1H, s).

10

Ejemplo 8

(4S)-2-[(6-[(2,4-Dicloro-5-tiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

15



a) éster etilo del ácido 6-[(2,4-Dicloro-5-tiazolil)hidroximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

20

A una solución de etil 3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato (1.5g), 2,4-diclorotiazol-5-carboxaldehído (1.75g) y DMPU (1.2ml) en THF (25ml) a -78°C, se adicionó LDA (10mmol). Se adicionó ácido acético (3ml) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se fraccionó entre acetato de etilo y

25

agua, los extractos orgánicos fueron recolectados, secados sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en fase normal (3:1 i-hexano:acetato de etilo) para producir el compuesto del sub-título como una espuma amarilla (0.45g).

- 5 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.98 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.40 (3H, t), 2.22-2.35 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.76 (1H, d), 3.81 (1H, d), 4.40-4.47 (2H, m), 6.30 (1H, s).

b) éster etilo del ácido 6-[(2,4-Dicloro-5-tiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

10

Una solución del producto de la etapa a) (0.45g) en diclorometano (2ml) se trató con ácido trifluoroacético (2ml) y trietilosilano (1.5ml). Posteriormente la solución se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 (4:1 i-hexano:acetato de etilo) para producir el compuesto del sub-título como un

15

aceite amarillo (294mg).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.98 (6H, d), 1.42 (3H, t), 2.27 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.75 (2H, d), 4.24 (2H, s), 4.46 (2H, q).

20

c) sal de sodio del ácido 6-[(2,4-Dicloro-5-tiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado por el método del Ejemplo 1 etapa f) usando el producto de la etapa b).

25

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.92 (6H, d), 2.18 (1H, non), 3.27 (3H, s), 3.75 (2H, d), 4.50 (2H, s).

d) (4S)-2-[[6-[(2,4-Dicloro-5-tiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

30

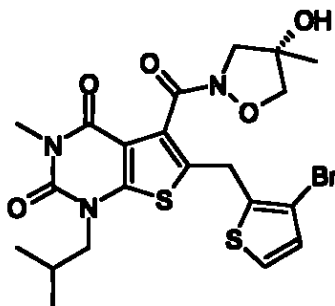
Preparado empleando el método del Ejemplo 1 etapa g) usando el producto de la etapa c) y el producto del Ejemplo 1 etapa d).

$\square^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120°C, 0.93 (6H, d), 1.40 (3H, s), 2.22 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.65-3.81 (6H, m), 4.25 (2H, s), 5.02 (1H, s).

35

Ejemplo 9

(4S)-2-[6-[(3-Bromo-2-tienil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol



a) etil éster del ácido 6-[(3-Bromo-2-tienil)hidroximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 8 etapa a) empleando 3-bromo-2-tiofenocarboxaldehído.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.96 (3H, d), 0.97 (3H, d), 1.38 (3H, t), 2.27 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.66 (1H, d), 3.71 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.38-4.46 (2H, m), 6.38 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.35 (1H, d).

b) éster etilo del ácido 6-[(3-Bromo-2-tienil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 8 etapa b) usando el producto de la etapa a).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.96 (6H, d), 1.42 (3H, t), 2.25 (1H, non), 3.39 (3H, s), 3.72 (2H, d), 4.32 (2H, s), 4.47 (2H, q), 6.96 (1H, d), 7.23 (1H, d).

c) sal de sodio del ácido 6-[(3-Bromo-2-tienil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado por el método del Ejemplo 1 etapa f) usando el producto de la etapa b).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.87 (6H, d), 2.16 (1H, non), 3.21 (3H, s), 3.66 (2H, d), 4.20 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.53 (1H, d).

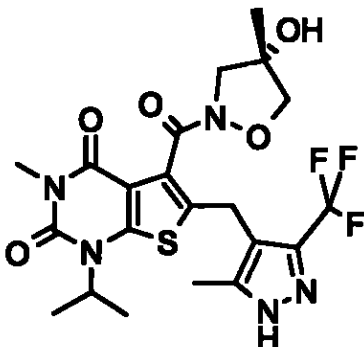
5 d.) (4S)-2-[[6-[(3-Bromo-2-tienil)]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

Preparado usando el método del Ejemplo 1 etapa g) usando el producto de la etapa c) y el producto del Ejemplo 1 etapa d).

10 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120°C, 0.91 (6H, d), 1.40 (3H, s), 2.19 (1H, non), 3.23 (3H, s), 3.65-3.81 (6H, m), 4.24 (2H, s), 5.00 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.51 (1H, d).

Ejemplo 10

15 5-[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]-teno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



20

a) ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

25 A una suspensión de éster de metilo del ácido 6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (1.4g) en cloroformo (15ml) se adicionó acetato de zinc (0.82g) y 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona (0.55ml). La mezcla se refluxo durante 3 hr. Y posteriormente se dejó enfriar, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados

30

se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en etanol (15ml) y se trato con hidrazina monohidrato (0.24ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20hr. La reacción se evaporo bajo presión reducida, se
 5 disolvió en acetonitrilo (10ml), se trato con una solución de HCl 2M (10ml) y se reflujo durante 20hr. El sólido resultante se recolecto mediante filtración, se lavo con agua y posteriormente dietil eter para producir el compuesto del sub-título como un sólido (0.68g).

MS (ESI) 431 [M+H]⁺

10 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.44 (6H, d), 2.22 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.36 (1H, bs), 13.44 (1H, bs)

b) 5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-
 15 [[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

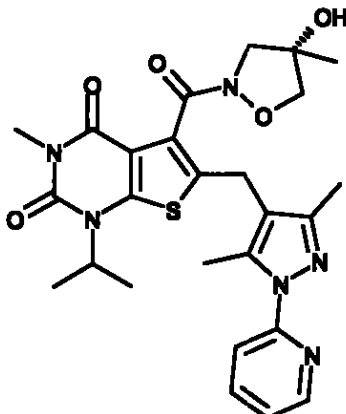
A una suspensión del producto de la parte a) (0.2 g) en dimetilformamida anhidra (3ml), se adicionó trietilamina (0.29 ml), 1-hidroxibenzotriazol (0.078 g) seguido por clorofosfato de dietilo (0.075 ml) y la mezcla se agitó a
 20 temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1hr. 15min. Se adicionó clorhidrato de (4S)-4-Metil-4-isoxazolidinol (0.07g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20hr. Se concentró bajo presión reducida, se diluyo con una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato
 25 de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con diclorometano/metanol (98:2) seguido por diclorometano/metanol (96:4) para producir el compuesto del título como un sólido (0.11 g).

30 MS (ESI) 516 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.24-1.38 (3H, m), 1.44 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.37 (1H, bs), 5.23-5.42 (1H, m), 13.38 (1H, bs)

35 Elemplo 11

6-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona



5

a) éster metilo del ácido 6-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridil)-1H-pirazol-4-il]metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

10

Preparado a partir del éster metilo del ácido 6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, acetilacetato de zinc hidratado y 2-hidrazinopiridina por el método del Ejemplo 1 parte e) para producir el compuesto del sub-título.

15 MS (ESI) 468 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.45 (6H, d), 2.16 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.40 (1H, s, br), 7.31-7.34 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

20 b) ácido 6-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridil)-1H-pirazol-4-il]metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del producto de la parte a) por el método del Ejemplo 6 parte b) para producir el compuesto del sub-título como un sólido.

25 MS (ESI) 454 [M+H]⁺

c) 6-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona

Preparado a partir del producto de la parte b) por el método del Ejemplo 1 parte g) para producir compuesto del título como un sólido.

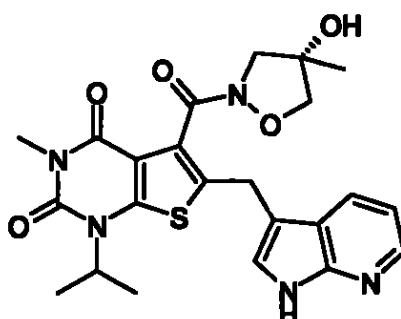
MS (APCI) 539 [M+H]⁺

- 5 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.23-1.46 (9H, m), 2.17-2.18 (3H, m), 2.55-2.58 (3H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.57-3.94 (6H, m), 4.38 (1H, s, br), 5.42 (1H, d), 7.30-7.34 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.93-7.97 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

Ejemplo 12

10

5-[[[4S]-4-Hidroxi-4-metil-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



15

a) sal de sodio del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

- Preparado a partir del éster metilo del ácido 6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (0.45g, 1.20mmol) y 7-azaindol (0.17g, 1.44 mmol) usando el método del Ejemplo 6 parte a). El residuo se purificó mediante cromatografía en silica eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50% en isohexano hasta acetato de etilo al 100% para producir un aceite incoloro (0.27g). Se disolvieron 0.1g de este aceite en THF (2mL) y se trató con una solución de hidróxido de sodio 1M (0.8mL) y 0.5 mL de metanol. Después de 5 horas, apareció un precipitado el cual se filtró, se lavó con THF posteriormente con eter para producir el compuesto del sub-título como un sólido amarillo pálido.
- MS (ES) 399 [M+H]⁺

30

b) 5-[[[4S]-4-Hidroxi-4-metilisoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

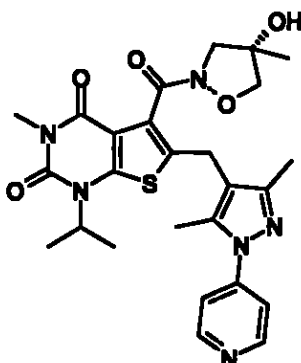
Preparado a partir del producto del Ejemplo 12 parte a) (0.2g) y el producto del Ejemplo 1 parte d) (0.08g) usando el método del Ejemplo 1 parte g). El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (95% a 50% acuoso 0.1% acetato de amonio en acetonitrilo) para producir el compuesto del título como una espuma blanca (0.1g).

MS (APCI) 484.1642 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.23-1.44 (9H, d+s), 3.18 (3H, s), 3.4-4.4 (7H, rango de ppm), 5.45 (1H, bs), 7-7.06 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.93-7.99 (1H, m), 8.18-8.20 (1H, d), 11.53 (1H, s).

Ejemplo 13

(4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol



a) éster etilo del ácido 6-[[3,5-Dimetil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

A una solución del producto del Ejemplo 2 etapa a) (500mg) en acetonitrilo (5ml) se adicionó clorhidrato de 4-cloropiridina (550mg). La mezcla se irradió posteriormente con microondas a 100W y 140°C durante 20 minutos. La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc hasta 20% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto del sub-título como un sólido blanco (200mg).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.55 (6H, d), 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.46 (1H, s), 7.49 (2H, dd), 8.69 (2H, dd).

5 b) sal de sodio del ácido 6-[[3,5-Dimetil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado por el método del Ejemplo 1 etapa f) usando el producto de la etapa a).

10 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.45 (6H, d), 2.21 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.32 (1H, s), 7.62 (2H, dd), 8.63 (2H, dd).0

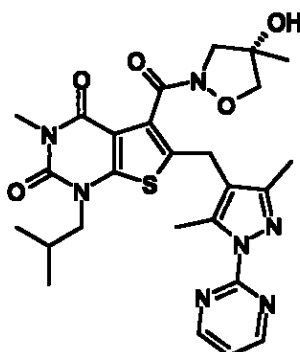
15 c) (4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

Preparado usando el método del Ejemplo 1 etapa g) empleando el producto de la etapa b) y el producto del Ejemplo 1 etapa d).

20 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 120°C, 1.40 (3H, s), 1.48 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.65 (1H, S), 3.70 (2H, d), 3.80 (1H, d), 3.89 (2H, s), 4.47 (1H, sep), 7.55 (2H, d), 8.62 (2H, d).

Ejemplo 14

25 (4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol





a) éster etilo del ácido 6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

- 5 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 13 etapa a) usando 2-cloropirimidina.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52 (6H, d), 2.31 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.98 (5H, s), 4.45 (1H, s), 7.19 (1H, t), 8.78 (2H, d).

- 10 **b) sal de sodio del ácido 6-[[3,5-Dimetil-1-(4-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico**

- 15 Preparado por el método del Ejemplo 1 etapa f) usando el producto de la etapa a).

$\delta^1\text{H}_{\text{D}_2\text{O}}$ 1.49 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.98 (1H, s), 4.45 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.86 (2H, s).

- 20 **c) (4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(4-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol**

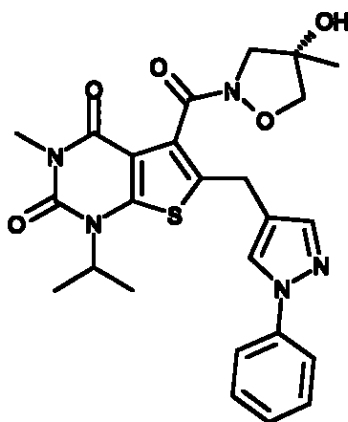
- Preparado por el método del Ejemplo 1 etapa f) usando el producto de la etapa b).

- 25 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}} 120^\circ\text{C}$ 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.63-3.72 (3H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 4.46 (1H, sep), 4.98 (1H, s), 7.38 (1H, t), 8.81 (2H, d).

Ejemplo 15

30

5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona



a) éster etilo del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-6-[hidroxi(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tienof[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

5

A una solución del éster etilo del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (2.0 g), 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (1.39 g) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1.63 ml) en THF anhidro (35 ml) se adicionó una solución de
 10 LDA 2.0M (3.72 ml) a -78°C bajo nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 3 hr. Se adicionó ácido acético glacial (1.5 ml), la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión
 15 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (4:1) seguido por i-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto del sub-título (2.32 g).

MS (ESI) 469 [M+H]⁺

20

b) éster etilo del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-tienof[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Una solución del producto de la parte a) (2.32 g), ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (5 ml) en diclorometano (5 ml) se calentó a 40°C bajo nitrógeno durante 24 hr. El solvente se removió al vacío, el residuo se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión
 25

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con *i*-hexano/acetato de etilo (9:1) seguido por *i*-hexano/acetato de etilo (4:1) para producir el compuesto del sub-título (2.11 g).

5 MS (ESI) 453 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.26 (3H, t), 1.47 (6H, d), 3.19 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.29 (2H, q), 4.37 (1H, s, br), 7.28-7.32 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.40 (1H, s)

10 c) ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del producto de la parte b) por el método del Ejemplo 6 parte b) para producir el compuesto del sub-título como un sólido.

15 MS (ESI) 425 [M+H]⁺

d) 5-[(4*S*)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona

20 A una solución del producto de la parte c) (0.5 g), el producto del Ejemplo 1 parte d) (0.18 g), y 1-hidroxibenzotriazol (0.36 g) en diclorometano (10 ml) se adicionó trietilamina (0.36 ml) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (0.45 g) y la mezcla se agito a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 hr. Se diluyo con agua y se extrajo con diclorometano,

25 los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con hidróxido de sodio 1.0N y agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con acetato de etilo/metanol (99:1) seguido por acetato de etilo/metanol (49:1) para producir

30 el compuesto del título como un sólido (0.14 g).

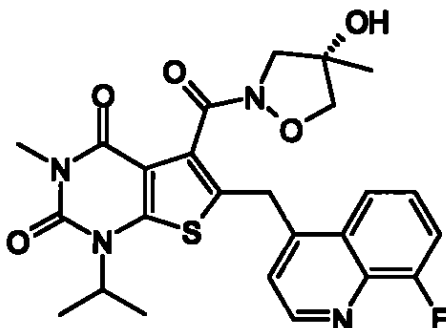
MS (APCI) 496 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.46-1.52 (6H, m), 3.18-3.20 (3H, m), 3.51-4.12 (6H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.62-4.79 (1H, m), 5.48-5.56 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.49 (2H, t), 7.64-7.68 (1H, m), 7.79 (2H, d), 8.39 (1H, s)

35

Ejemplo 16

6-[(8-Fluoroquinolin-4-yl)methyl]-5-[(4S)-4-hidroxi-4-metilsoxazolidin-2-yl]carbonil]-1-isopropil-3-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5

a) 8-Fluoro-4-metil quinolina

A una solución de 2-fluoroanilina (25 ml) en etanol (185 ml) se adicionó ácido clorhídrico concentrado (21 ml), cloruro de hierro (III) hexahidratado (111 g) y cloruro de zinc (II) (4.1 g) y la mezcla resultante se calentó a 60°C. Se adicionó metil vinil cetona (25 ml) gota a gota durante 45 min. y luego se reflujo la mezcla durante 2 hrs. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se evaporó bajo presión reducida. El aceite resultante se basificó a pH 12 con solución de hidróxido de sodio 2M, se filtró a través de arbocel y posetriormente se extrajo la fracción acuosa con acetato de etilo (x2). los extractos orgánicos combinados se secaron sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por columna sobre silica, eluyendo con i-hexano/dietil eter (3:1) seguido por i-hexano/dietil eter (2:1) para producir el compuesto del sub-título como un sólido (8.25 g).

15

20

MS (ESI) 162 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 2.72 (3H, s), 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.77 (1H, d), 8.83 (1H, d)

25

b) 8-Fluoro-4-quinolincarboxaldehído

A una solución del producto de la parte a) (8.25 g) en dioxano (20 ml) a 70°C se adicionó, gota a gota durante 20 min., una solución de dióxido de selenio en dioxano (15 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se reflujo durante 2.5 hrs. y posteriormente a temperatura ambiente durante 20 hrs. A la

30

mezcla resultante se adicionó acetato de etilo y la suspensión se decantó a partir del metal de selenio sólido. La capa orgánica se evaporó posteriormente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con DCM/dietil eter (1:1) para producir el compuesto del sub-título como un sólido (3.61 g).

MS (ESI) 176 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 7.54 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.83 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.26 (1H, d), 10.52 (1H, s)

10 c) éster etilo del ácido 6-[(8-Fluoro-4-quinolinil)hidroximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

A una solución del éster etilo del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (1.5 g), el producto de la parte b) (1.2 g) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1.3 ml) en THF anhidro (20 ml) se adicionó una solución recién preparada de LDA (2.4ml de 2.5M n-BuLi, 0.92ml de diisopropilamina en THF anhidro (10ml)) a -78°C bajo nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 1.5 hr. Se adicionó ácido acético glacial (3 ml), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, diluido con una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (x2), los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (80:20) seguido por i-hexano/acetato de etilo (60:40) y posteriormente por i-hexano/acetato de etilo (25:75) para producir el compuesto del sub-título como un sólido (0.81 g).

MS (ESI) 472 [M+H]⁺

30 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.40 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.35 (3H, s), 3.76 (1H, d), 4.36 (1H, bs), 4.48 (2H, cuarteto), 6.74 (1H, d), 7.44 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.93 (1H, d), 9.06 (1H, d)

d) éster etilo del ácido 6-[(8-Fluoro-4-quinolinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

A una solución desgasificada del producto de la parte c) (0.8 g) en THF anhidro (15 ml) bajo nitrógeno se adicionó trietilamina (0.85 ml) y anhídrido trifluoroacético (0.4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se adicionó paladio sobre carbón activado al 10% (0.1 g) a la mezcla bajo nitrógeno y luego se hidrogenó a 4 bar, temperatura ambiente durante 20 hrs. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita bajo nitrógeno, lavando con acetato de etilo y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. EL sólido aceitoso resultante se trituró con dietil eter:acetato de etilo 95:5, se filtró bajo nitrógeno, se lavó con dietil eter y se secó al vacío para producir el compuesto del sub-título como un sólido (0.42 g).

MS (ESI) 456 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.37 (3H, t), 1.54 (6H, d), 3.37 (3H, s), 4.42 (2H, cuarteto), 4.45 (1H, bs), 4.60 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.95 (1H, d)

e) sal monosodio del ácido 6-[(8-Fluoro-4-quinolinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

A una solución desgasificada del producto de la parte d) (0.42 g) en THF (6 ml)/metanol (1 ml) bajo nitrógeno se adicionó una solución de hidróxido de sodio 1N (1.4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 hrs. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, se azeotropó con dietil eter (x2) y posteriormente se trituró con dietil eter, se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del sub-título como un sólido (0.36 g).

MS (ESI) 428 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.38 (6H, d), 4.25 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 7.55 (2H, m), 7.63 (1H, d), 8.47 (1H, m), 8.86 (1H, d)

f) 6-[(8-Fluoroquinolin-4-il)metil]-5-[(4S)-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-1-isopropil-3-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

A una suspensión del producto de la parte e) (175 mg) en diclorometano (3 ml) se adicionó 1-hidroxibenzotriazol (66 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 min. Se adicionó clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (95 mg) y la mezcla se agitó

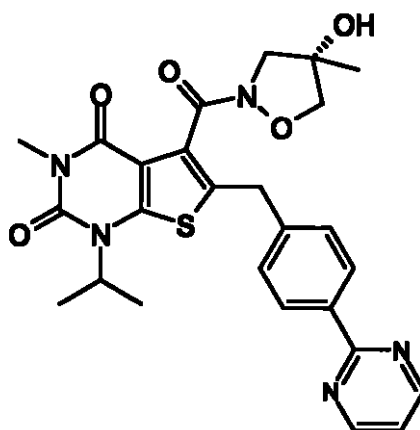
durante 1 hr. Se adicionaron el producto del Ejemplo 1 parte d) (70 mg) y trietilamina (0.07 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 72 hrs. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x3), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con diclorometano/metanol (98:2) y fue purificado adicionalmente mediante HPLC en fase reversa (95% a 50% acuoso 0.1% acetato de amonio en acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg).

MS (ESI) 513 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.16-1.35 (3H, m), 1.43 (6H, m), 3.19 (3H, m), 3.57-3.82 (4H, m), 4.37 (1H, bs), 4.60 (2H, m), 5.22-5.48 (1H, m), 7.61 (3H, m), 8.11 (1H, m), 8.91 (1H, d)

Ejemplo 17

5-([[(4S)-4-Hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-1-Isopropil-3-metil-6-(4-pirimidin-2-ilbenzil)teno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



a) 4-(2-Pirimidinil)-benzaldehído

A una suspensión desgasificada de ácido 4-formilfenilborónico (100 mg), 2-bromopirimidina (107 mg) y carbonato de sodio (212 mg) en acetonitrilo (2 ml)/agua (2 ml) se adicionó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg) recién preparada y la mezcla se refluxo bajo nitrógeno, durante 20hrs. La mezcla

de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica, eluyendo con iso-hexano/ acetato de etilo (75:25) para producir el compuesto del sub-título como un sólido (90 mg).

b) éster etilo del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-6-[hidroxif4-(2-pirimidinil)fenil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tienof2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

10

Preparado a partir del producto de la parte a) por el método del Ejemplo 16 part c) para producir el compuesto del sub-título como una espuma.

MS (ESI) 481 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.36 (3H, t), 1.55 (6H, d), 3.36 (3H, s), 3.50 (1H, d), 4.39 (2H, cuarteto), 4.51 (1H, bs), 6.19 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.60 (2H, d), 8.46 (2H, d), 8.82 (2H, d)

15

c) 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[4-(2-pirimidinil)fenil]metil]-tienof2,3-d]pirimidin-5-carboxylic acid, etil éster

20

Una solución del producto de la etapa b) (1.37 g) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (10 ml). La solución se calentó posteriormente a reflujo durante 48 horas bajo nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar, se concentró hasta sequedad y se azeotropó con diclorometano. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de carbonato de sodio saturado (x4) posteriormente agua (x1), se seco sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se agitó en iso-hexano durante 24 hrs., se filtró y se lavó con iso-hexano para producir un sólido (800mg).

25

A una solución del sólido (800 mg) en acetona (15 ml) agitada rápidamente se adicionó, gota a gota, una solución saturada de permanganato de potasio en acetona (1 ml) hasta que se mantuvo una suspensión café oscura. La mezcla se agitó abierta al aire a temperatura ambiente durante 15 min. Se adicionó más solución saturada de permanganato de potasio en acetona (0.5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. (se repitió dos veces más). La mezcla resultante se filtró a través de arbocel y el filtrado se evaporó bajo

30

35

presión reducida. El arbocel fue suspendido en acetona, se filtró y se combinó con el anterior residuo y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con iso-hexano/ acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto del sub-título como un sólido (400 mg).

MS (ESI) 465 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.38 (3H, t), 1.55 (6H, d), 3.37 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.46 (2H, cuarteto), 4.50 (1H, bs), 7.18 (1H, t), 7.39 (2H, d), 8.42 (2H, d), 8.78 (2H, d)

10 **d) monoclóhidrato del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[[4-(2-pirimidinil)fenil]metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico**

A una suspensión del producto de la parte c) (560 mg) en acetonitrilo (5 ml) se adicionó una solución de ácido clorhídrico 2M (5 ml) y la mezcla se refluxo durante 4 hrs. La mezcla se dejó enfriar y el sólido se recolecto mediante filtración, lavando con agua y se secó en un horno al vacío a 50°C durante 20 hrs. para producir el compuesto del sub-título como un sólido (440 mg).

MS (ESI) 437 [M+H]⁺

15 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.45 (6H, d), 3.23 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.44 (1H, bs), 7.45 (3H, m),
20 8.36 (2H, d), 8.90 (2H, d)

e) 5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-1-isopropil-3-metil-6-(4-pirimidin-2-ilbenzil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

25 Preparado a partir del producto de la parte d) por el método del Ejemplo 16 parte f) para producir el compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) 522 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.33-1.38 (3H, m), 1.46 (6H, m), 3.19 (3H, s), 3.64-4.15 (6H, m), 4.44 (1H, bs), 5.45 (1H, bs), 7.44 (3H, m), 8.33(2H, d), 8.89 (2H, d)

30

Ejemplo 18

5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[(5-(2-piridinil)-2-fenil)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

35

Preparado a partir del producto de la parte c) por el método del Ejemplo 15 parte d)

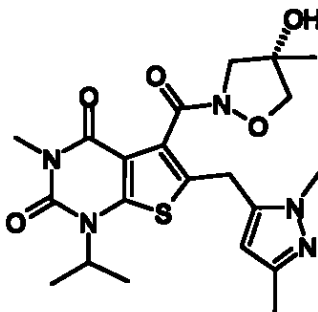
MS (APCI) 540 $[M+H]^+$

- 5 δ^1H_{DMSO} 1.48 (3H, s), 1.53 (6H, t), 2.32 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.43 (1H, d), 3.86 (1H, d), 3.97 (2H, dd), 4.52 (2H, m), 5.41 (1H, s), 7.19 (1H, t), 8.77 (2H, d)

Ejemplo 19

10

6-[(1,3-Dimetil-1H-5-pirazolil)metil]-5-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona



15

a) éster etilo del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-6-[(1,3-Dimetil-1H-5-pirazolil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

- 20 Preparado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 a) empleando 1,3-dimetilpirazol-5-carboxaldehído.

MS (ESI) 421 $[M+H]^+$

δ^1H_{DMSO} 1.33 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.24 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.35 (2H, m), 4.56 (1H, b), 6.06 (1H, s), 6.13 (1H, d)

25

b) éster etilo del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[(1,3-Dimetil-1H-5-pirazolil)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 parte b)

30

MS (ESI) 405 $[M+H]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.39 (3H, t), 1.55 (6H, d), 2.24 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.43 (2H, q), 4.50 (1H, b), 5.94 (1H, s)

5 c) ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[(1,3-Dimetil-1H-5-pirazolil)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del productoo de la parte b) mediante el método del Ejemplo 6 parte b) para producir el compuesto del sub-título como un sólido.

MS (ESI) 377 [M+H]⁺

10

d) 5-[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-[(1,3-Dimetil-1H-5-pirazolil)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona

Preparado a partir del producto de la parte c) mediante el método del Ejemplo 15 parte d)

15

MS (APCI) 462 [M+H]⁺

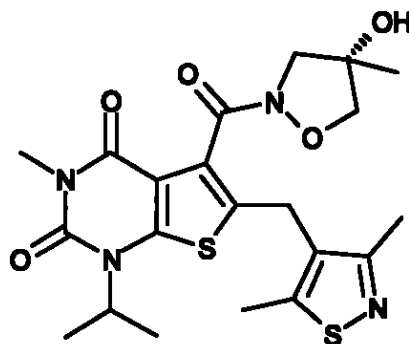
$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.42 (3H, s), 1.48 (6H, t), 2.08 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.29 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.74 (3H, m), 4.08 (2H, m), 4.44 (1H, bm), 5.42 (1H, s), 5.92 (1H, s)

20

Ejemplo 20

6-[(3,5-Dimetil-4-isotiazolil)metil]-5-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona

25



30

a) Etil éster del ácido 6-[(3,5-Dimetil-4-isotiazolil)hidroximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

5 Preparado por el método del ejemplo 15 parte a) usando etil éster del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico y 3, 5-dimetil-4-isotiazolcarboxaldehído.

MS (ESI) 438 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.04 (3H,t), 1.51-1.54 (6H,m), 2.25 (3H,s), 2.42 (3H,s), 3.16 (3H,s),
10 3.68-3.88 (2H,m), 4.61 (1H,s,br), 6.01 (1H,d), 6.75 (1H,d).

b) Etil éster del ácido 6-[(3,5-Dimetil-4-isotiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

15 Preparado a partir del producto de la parte a) por el método del ejemplo 15 parte b).

MS (ESI) 422 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.25 (3H, t), 1.45 (6H, d), 2.29 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.07
(2H, s), 4.21 (2H, q), 4.40 (1H, s, br).

20

c) Ácido 6-[(3,5-Dimetil-4-isotiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Una solución del producto del paso b) (0.26 g) en acetonitrilo (10 ml) y
25 ácido hidrocórico 2.5N (10 ml) fue calentada bajo reflujo durante 6h. Se concentró al vacío, diluida con agua y extraída en diclorometano, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron en sulfato anhidro de magnesio, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo.

30 MS (ESI) 394 [M+H]⁺

d) 6-[(3,5-Dimetil-4-isotiazolil)metil]-5-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona

35

Preparado a partir del producto de la parte c) por el método del ejemplo 10 parte b).

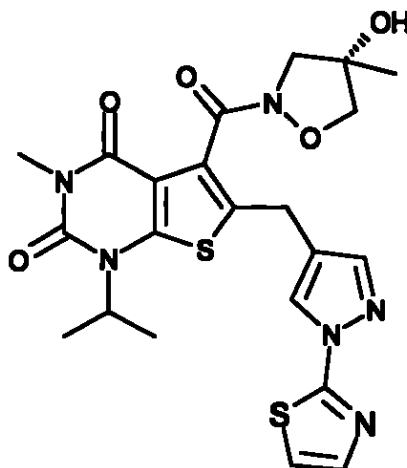
MS (APCI) 479 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.31-1.46 (9H, m), 2.30-2.32 (3H, m), 2.47-2.48 (3H, m), 3.17-3.18 (3H, m), 3.42-4.02 (6H, m), 4.36 (1H, s, br), 5.41 (1H, d).

5 Ejemplo 21

5-[[[4S]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il]metil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona

10



a) Etil éster del ácido 1-(Difenilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

15 Una suspensión de etil éster del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g), cloruro de benzidrilo (1.9 ml) y carbonato de potasio (1.48 g) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (10 ml) fue calentada a 100°C bajo nitrógeno durante 6h. Fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio

20 anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna en sílica, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (4:1) seguido por i-hexano/acetato de etilo (2:1) para dar el compuesto del subtítulo (2.18 g).

¹H_{CDCl₃} 1.32 (3H, t), 4.27 (2H, q), 6.77 (1H, s), 7.10-7.12 (4H, m), 7.32-7.40 (10H, m), 7.74 (1H, s), 7.99 (1H, s).

25

b) 1-(Difenilmetil)-1H-pirazol-4-carboxaldehído

A una solución del producto de la parte a) (2.18 g) en THF anhidro (40 ml) se adicionó una solución hidruro de aluminio 1.1M en THF (10 ml) por goteo a 0°C bajo nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Fue cuidadosamente vertida en agua, mezclada con acetato de etilo y filtrada. Fue extraída con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en acetona (6 ml) y la solución fue refrigerada a 10°C, luego se trató con una solución de trióxido crómico (0.66 g) en agua (4 ml) y ácido sulfúrico (0.53 ml), fue agitada a temperatura ambiente durante 2h, y extraída con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna con silica, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (9:1) seguido por i-hexano/acetato de etilo (3:1) para dar el compuesto del subtítulo (1.2 g).

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 7.05 (1H, s), 7.19-7.22 (4H, m), 7.32-7.42 (6H, m), 8.08 (1H, s), 9.81 (1H, s).

c) Etil éster del ácido 6-[1-(Difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tien[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Preparada a partir del producto de la parte b) y del etil éster del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico por el método del ejemplo 15 parte a).

MS (ESI) 559 [M+H]⁺

d) Etil éster del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-4-ilmetil)tien[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

30

Preparado a partir del producto de la parte c) por el método del ejemplo 5 parte b).

MS (ESI) 377 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.28 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.19 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.30 (2H, q), 4.48 (1H, s, br), 7.51 (2H, s).

35

e) Ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[[1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-ilmetil]tleno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

A una solución del producto del paso d) (500 mg) en acetonitrilo (2 ml) fue
 5 adicionado 2-bromotiazol (0.24 ml). La mezcla fue entonces irradiada con
 microondas a 200W y 140°C durante 20 minutos. Fue refrigerada, diluida
 con acetonitrilo (5 ml), se adicionó HCl 2.5N (5 ml) y la mezcla se calentó
 bajo reflujo durante 18h. Fue refrigerada, el precipitado sólido recogido por
 filtración y recristalizado de DMF para dar el compuesto del subtítulo (0.1 g).

10 MS (ESI) 432 [M+H]⁺

f) 5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il]metil]tleno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona

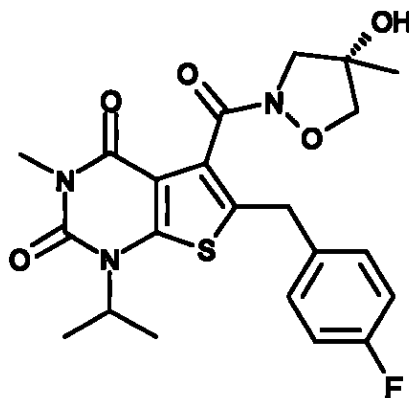
15 Preparada del producto de la parte e) por el método del ejemplo 10 parte
 b).

MS (APCI) 517 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.31-1.48 (9H, m), 3.19-3.20 (3H, m), 3.36-4.06 (6H, m), 4.48 (1H, s,
 br), 5.43-5.46 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.74-7.80 (1H, m), 8.37-
 20 8.44 (1H, m).

Ejemplo 22

6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tleno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona



a) Etil éster del ácido 6-[(4-Fluorofenil)hidroximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico.

Preparado por el método del ejemplo 15 parte a) usando etil éster del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico y 4-fluorobenzaldehído.

MS (ESI) 421 [M+H]⁺

b) Etil éster del ácido 6-[(4-Fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico.

Preparado a partir del producto de la parte a) por el método del ejemplo 15 parte b).

MS (ESI) 405 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.18 (3H, t), 1.45 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.28 (2H, q), 4.43 (1H, s, br), 7.15-7.19 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m).

c) Ácido 6-[(4-Fluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Preparado a partir del producto de la parte b) por el método del ejemplo 20 parte c).

MS (ESI) 377 [M+H]⁺

d) 6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona

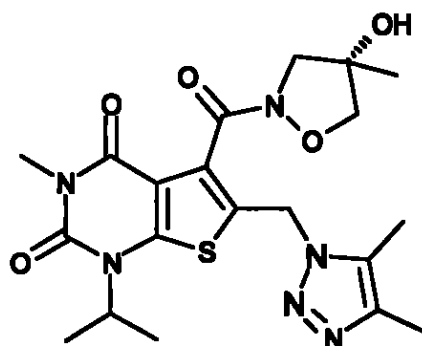
Preparado a partir del producto de la parte c) por el método del ejemplo 10 parte b).

MS (APCI) 462 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.23-1.26 (9H, m), 3.19-3.24 (3H, m), 3.56-4.10 (6H, m), 4.45 (1H, s, br), 5.43 (1H, s), 7.15 (2H, t), 7.30-7.37 (2H, m).

Ejemplo 23

5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona



5

a) Metil éster del ácido 6-(Azidometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

A una solución de metil éster del ácido 6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (0.5 g) en acetonitrilo (4 ml) se adicionó una solución de azida de sodio (0.95 g) en acetonitrilo (1 ml) y agua (0.5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18h. Fue diluida con agua y extraída en acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.39 g).

MS (ESI) 338 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.63 (6H, d), 3.38 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.68 (1H, s, br).

20

b) Metil éster del ácido 6-[(4,5-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Una mezcla del producto de la parte a) (0.39 g), sulfoxido de vinil fenilo (1.0 g) y clorobenceno (10 ml) fue calentada a 130°C durante 8h. Fue refrigerada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (4:1) seguido por i-hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del subtítulo (0.39 g).

30

MS (ESI) 364 [M+H]⁺

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.48 (6H, d), 3.18 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.51 (1H, s, br), 5.82 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.13 (1H, s).

5 c) Ácido 6-[(4,5-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Preparado a partir del productoo de la parte b) por el método del ejemplo 20 parte c).

MS (ESI) 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

d) 5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona

15 Preparado a partir del productoo de la parte c) por el método del ejemplo 10 parte b).

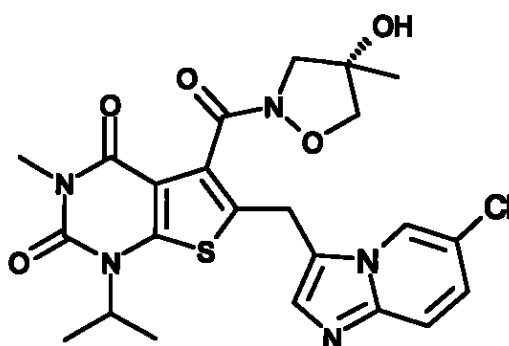
MS (APCI) 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.23-1.49 (9H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.37-3.99 (4H, m), 4.49 (1H, s, br), 5.43-5.52 (1H, m), 5.70-5.81 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.07-8.18 (1H, m).

20

Ejemplo 24

25 6-[(6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona



30 a) Etil éster del ácido 6-[(6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidroximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Preparado a partir del etil éster del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidina-5-carboxílico y 6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxaldehído por el método del ejemplo 15 parte a).

MS (ESI) 477 y 479 [M+H]⁺

5 ¹H_{DMSO} 1.02 (3H, t), 1.52 (6H, dd), 3.91-3.99 (2H, m), 4.58 (1H, s, br), 6.49 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.48 (1H, s), 7.67 (1H, d), 8.55 (1H, s).

10 **b) Etil éster del ácido 6-[(6-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidina-5-carboxílico**

Preparado a partir del producto de la parte a) por el método del ejemplo 15 parte b).

MS (ESI) 461 y 463 [M+H]⁺

15 ¹H_{DMSO} 1.18 (3H, t), 1.44 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.26 (2H, q), 4.43 (1H, s, br), 4.54 (3H, s), 7.32 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, d), 8.57 (1H, s).

20 **c) Ácido 6-[(6-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidina-5-carboxílico**

Preparado a partir del producto de la parte b) por el método del ejemplo 20 parte c).

MS (ESI) 433 y 435 [M+H]⁺

25 **d) 6-[(6-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-5-[(4*S*)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona**

30 Preparado a partir del producto de la parte c) por el método del ejemplo 10 parte b).

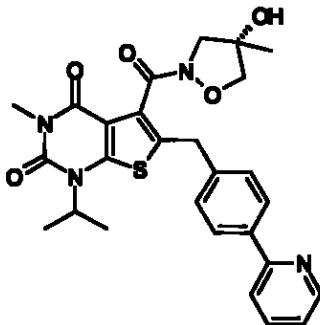
MS (APCI) 518 y 520 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.32-1.44 (9H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.64-3.83 (4H, m), 4.35-4.53 (3H, m), 5.45-5.46 (1H, m), 7.30 (1H, dd), 7.59-7.65 (2H, m), 8.64-8.71 (1H, m).

35

Ejemplo 25

5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil]isoxazolidin-2-il]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



5

a) Etil éster del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-6-[hidroxi]4-(2-piridinil)fenil]metil-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

10

Se adicionó Diisopropilamida de litio, recién preparada por la adición de *n*-butillitio (1.1 mL, 2.5M en hexanos) a una solución de diisopropilamina (0.46 mL) en tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno a 0°C y agitando durante 20 min, a una solución de etil éster del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (0.7g), 4-(2-piridinil)benzaldehído (0.52g) y DMPU (0.57 mL) en tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno a -78°C. La mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 4 horas y luego extinguida con ácido acético glacial (10 mL) y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se adicionó agua y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (dos veces). Los orgánicos fueron lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄ y concentrados al vacío para dar un aceite café el cual fue purificado por cromatografía en silica, eluyendo con isohexano/acetato de etilo (1/1) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma amarilla pálida (0.47g).

20

25

MS (ES) 480 [M+H]⁺

H_{DMSO} 1.15-1.23 (3H, t), 1.47-1.53 (6H, d), 3.17 (3H, s), 4.16-4.24 (2H, q), 4.55 (1H, bs), 5.97-5.98 (1H, d), 6.82-6.84 (1H, d), 7.32-7.37 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, d), 7.84-7.96 (2H, m),

30

8.05-8.08 (2H, d), 8.64-8.66 (1H, d).

b) Etil éster del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[4-(2-piridinil)fenil]metil]- tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

El producto de la parte a) (0.47g) disuelto en diclorometano (2mL) fue tratado con ácido trifluoroacético (2mL) y trietilsilano (1 mL) y agitado a temperatura ambiente durante 18 horas. El diclorometano y el ácido trifluoroacético fueron evaporados. Se adicionó agua y la mezcla de reacción fue basificada con carbonato de sodio, luego extraída con diclorometano (dos veces). Los orgánicos fueron lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄ y concentrados al vacío para dar un sólido blanco el cual fue purificado por cromatografía en silica eluyendo con isohexano/acetato de etilo (3/2) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro el cual se solidificó (0.39g).

MS (ES) 464 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.23-1.28 (3H, t), 1.44-1.46 (6H, d), 3.18 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.27-4.31 (2H, q), 4.33 (1H, bs), 7.32-7.36 (1H, m), 7.36-7.38 (2H, d), 7.85-7.89 (1H, t), 7.93-7.95 (1H, d), 8.04-8.06 (2H, d), 8.64-8.66 (1H, d).

c) Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-6-[4-(2-piridinil)fenil]metil]- tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Preparado a partir de una solución del producto de la parte b) (0.39 g) en acetonitrilo (15 mL) el cual fue tratado con ácido hidrocórico 2M (4 mL) y calentando en reflujo durante 15 horas. La mezcla fue concentrada hasta sequedad. El residuo concentrado fue triturado con agua, filtrado y lavado con éter y luego secado en un horno al vacío a 55°C para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0.22g).

MS (ES) 436 [M+H]⁺

30

d) 5-[4-(4S)-4-Hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[4-(2-piridinil)fenil]metil]-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución del producto de la parte c) (0.22g) en diclorometano se adicionó cloruro de oxalilo (0.132mL) seguido por 2 gotas de dimetilformamida bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego concentrada para ser secada.

35

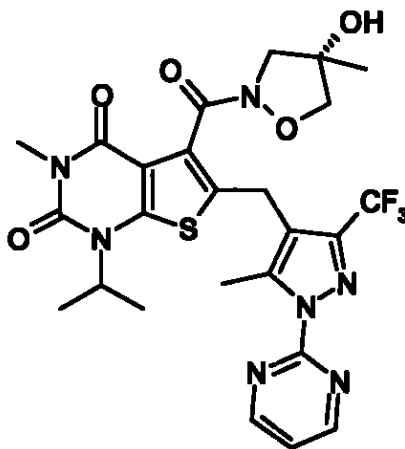
El residuo fue disuelto en diclorometano luego se adicionó a una solución de clorhidrato de (4S)-4-hidroxi-4-metilisoxazolidina (0.14g) y trietilamina (0.3mL) en diclorometano. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionó agua. La mezcla de reacción fue subdividida y los orgánicos fueron secados sobre MgSO₄ y luego concentrados al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en silica, eluyendo con 4% de metanol en diclorometano y de nuevo con acetato de etilo. Finalmente otra purificación por HPLC fase inversa eluyendo con acetonitrilo/ 0.2% de NH₃ en agua fue llevada a cabo para dar el compuesto del subtitulo como un sólido blanco (0.1g).

MS (APCI) 521.1860 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.52-1.56 (9H, m), 3.35 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, d), 3.86-4.01 (2H, ABq), 4.18 (2H, s), 4.52-4.56 (2H, d+bs), 5.42 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.34-7.42 (2H, d), 7.69-7.78 (2H, m), 7.78-7.94 (2H, d), 8.67-8.69 (1H, d).

Ejemplo 26

(4S)-4-Metil-2-[[1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-1-(2-pirimidinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-[[metil]-2,4-dioxotienol[2,3-d]pirimidin-5-[[carbonil]-4-isoxazolidinol



Una mezcla del producto del ejemplo 10 parte b) (279mg), 2-bromopirimidina (300mg), yoduro de cobre (I) (95mg), *trans*-ciclohexanodiamina (55mg) y carbonato de potasio (300mg) en dioxano (2ml) fue calentada a 100°C durante 16 horas bajo nitrógeno.

La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad y se purificó por cromatografía en sílica eluyendo con un acetato de etilo con un gradiente de 10% de metanol/ acetato de etilo, seguida por HPLC fase reversa para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (105mg).

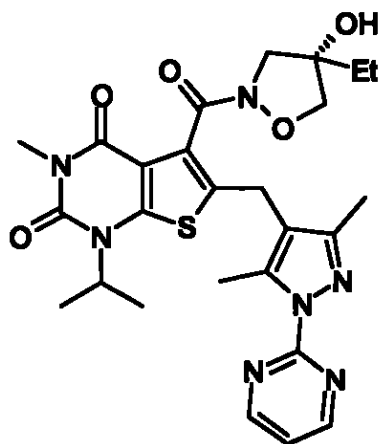
5 MS (APCI+ve) 494 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}, 120^\circ\text{C}}$ 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.53 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.64-3.72 (3H, m), 3.80 (1H, d), 4.07 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 7.59 (1H, t), 8.94 (2H, d)

10 Ejemplo 27

(4S)-2-([6-([3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxoleno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-etil-4-isoxazolidinol

15



a) (S)-([2-Etiloxirani]metil) 3-nitro-benzenosulfonato

20 Una mezcla de 2-etilprop-2-en-1-ol (1.5g), en polvo de tamiz molecular 3A^o (620mg) y (-)-D-dietiltartrato (177 μ l) fue agitada en diclorometano (35ml) bajo nitrógeno durante 24 horas. La mezcla fue refrigerada a -20°C y se adicionó tetraisopropóxido de titanio (265 μ l). Después de agitarla durante 2 horas a -20°C se adicionó hidropéroxido de cumeno (6.4ml) y después de 2
25 horas más la reacción se dejó calentar a -5°C antes de ser extinguida por la adición lenta de trimetilfosfito (3.4ml).

Trietilamina (3.7ml), DMAP (265mg) y una solución de cloruro 3-nitrobenzenosulfonil (3.95g) en diclorometano (25ml) fueron luego

adicionados secuencialmente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue vertida en silica y eluida con diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (4.8g).

5 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.91 (3H, t), 1.61 (1H, sex), 1.81 (1H, sex), 2.68 (1H, d), 2.70 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.31 (1H, d), 7.81 (1H, t), 8.25 (1H, ddd), 8.53 (1H, ddd), 8.77 (1H, t).

b) 2-[[*(2S)*-2-Etiloxirani]metoxi]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

10

El compuesto del subtítulo fue preparado usando el método del ejemplo 1 parte a) usando el productoo de la parte a).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.04 (3H, t), 1.89 (1H, dq), 2.11 (1H, dq), 2.72 (1H, d), 2.75 (1H, d), 4.22 (1H, d), 4.25 (1H, d), 7.72-7.77 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m).

15

c) 2-[[*(2R)*-3-Cloro-2-hidroxi-2-etilpropi]oxi]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

El compuesto del subtítulo fue preparado usando el método del ejemplo 1 parte b) usando el productoo de la parte b).

20 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.01 (3H, t), 1.71 (1H, dq), 1.75 (1H, dq), 3.70 (1H, d), 3.75 (1H, d), 4.08 (1H, d), 4.50 (1H, d), 7.75-7.80 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m).

d) Metil éster del ácido 2-[[*(4S)*-4-Hidroxi-4-etil-2-isoxazolidini]carboni]-benzoico

25

El compuesto del subtítulo fue preparado usando el método del ejemplo 1 parte c) usando el productoo de la parte c).

30 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.09 (3H, t), 1.82 (2H, q), 2.01 (1H, s), 3.59 (1H, d), 3.84 (1H, d), 3.92 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.32 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 7.99 (1H, d).

HPLC: (9010IHIP.M) columna 4.6x250mm kromasil DMB, ee >99%

e) clorhidrato *(4S)*-4-Etil-4-isoxazolidinol

35 El compuesto del subtítulo fue preparado usando el método del ejemplo 1 parte d) usando el productoo de la parte d).

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.94 (3H, t), 1.66-1.79 (2H, M), 3.28 (1H, d), 3.38 (1H, d), 3.90 (1H, d), 4.05 (1H, d).

5 f) (4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-etil-4-isoxazolidinol

El compuesto titulado fue preparado del productoo del ejemplo 11 parte b) usando el método del ejemplo 15 parte d).

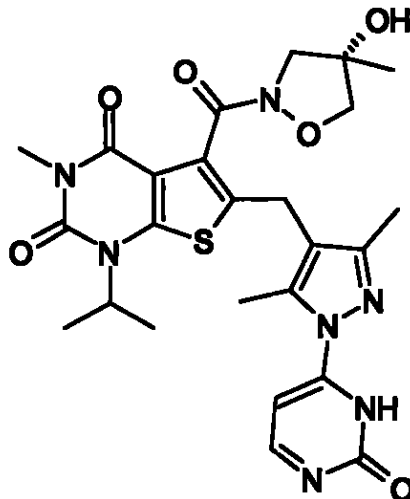
10 MS (APCI+ve) 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}, 120^\circ\text{C}}$ 0.94 (3H, t), 1.47 (6H, d), 1.71 (2H, q), 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.74-3.8 (3H, m), 3.89 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 7.38 (1H, t), 8.81 (2H, d)

15 Ejemplo 28

(4s)-2-[[6-[[1-(2,3-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1h-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

20



25 a) Ácido 6-[[1-(2,3-Dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 2 parte b) (400mg), 2,4-dicloropirimidina (160mg) y trietilamina (310µl) en acetonitrilo (50ml) fue calentada en reflujo durante 2 horas. La mezcla fue lavada con agua y los orgánicos concentrados para secarlos, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite café (150mg).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$, 1.45 (6H, d), 2.18 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.35 (s, 1H), 5.44 (1H, d), 7.34-7.41 (1H, m)

b) (4s)-2-[[6-[[1-(2,3-Dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1h-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

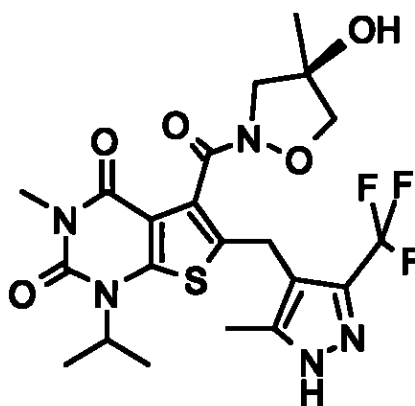
El compuesto titulado fue preparado del producto de la parte a) usando el método del ejemplo 15 parte d).

MS (APCI+ve) 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}, 120^\circ\text{C}}$ 1.40 (3H, s), 1.47 (6H, d), 2.17 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.66-3.80 (4H, m), 3.88 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 6.13 (1H, d), 7.87 (2H, d)

Ejemplo 29

5-[[[(4R)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



5-[[[(4R)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 5 A una suspensión del producto del ejemplo 10 parte a) (0.130 mg) y clorhidrato de (4R)-4-metil-4-isoxazolidinol (42mg, preparado por el método del ejemplo 1 pasos a) a d) usando [(2R)-2-metiloxiran-2-il]metil 3-nitrobencenosulfonato) en THF anhidro (6ml), se adicionó trietilamina (120mg) y la mezcla fue refrigerada en un baño de hielo. Se adicionó
- 10 hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurano (120mg) y la mezcla se dejó calentar, después de lo cual fue agitada durante 3hr. Todos los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue cromatografiado (SiO₂/1:1 CH₂Cl₂-EtOAc) para efectuar una purificación primaria. Además de la purificación por HPLC fase reversa para dar el
- 15 compuesto del título como un sólido (35mg).

MS (ESI) 516 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ (120°C) 1.40 (3H, s), 1.46 (6H, d), 2.18 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.6-3.75 (3H, br s + d), 3.81 (1H, d), 3.94 (2H, s), 4.5 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, br s)

CHN Dio C 47.98%, H 4.69%, N 13.48%, S 5.98%

- 20 C₂₁H₂₄F₃N₅O₅·0.5H₂O requiere C 48.09%, H 4.8%, N 13.35%, S 6.11%

Datos Farmacológicos

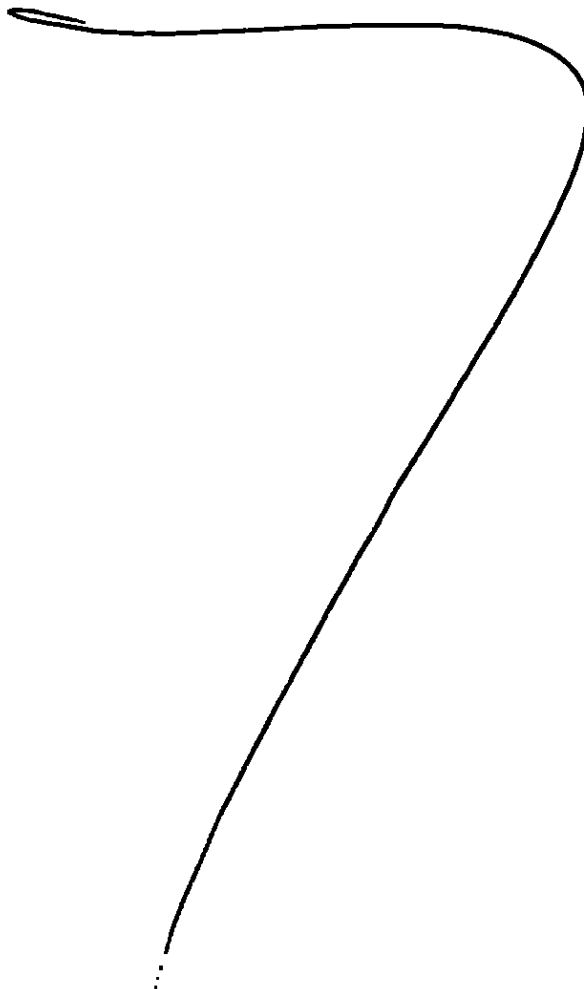
- 25 **Inhibición de la proliferación celular sanguínea mononuclear periférica estimulada por PMA/ionomicina**

- El ensayo para la proliferación CSMP estimulada por PMA/ionomicina fue ejecutado en placas de microtitulación de 96 pozos de fondo plano. Los
- 30 compuestos fueron preparados en soluciones stock de 10mM en sulfóxido de dimetil. Una dilución de 50 veces de ésta fue preparada en RPMI y diluciones seriales fueron preparadas de esta solución. 10µl del stock diluido 50 veces, o diluciones de él, fueron adicionados al pozo para dar concentraciones en el ensayo comenzando con 9.5µM y reduciéndose. En
- 35 cada pozo se colocó 1 x 10⁵ de CSMP, preparado de sangre humana periférica de un sólo donante, en un medio RPMI1640 enriquecido con 10%

de suero humano, 2mM de glutamina y penicilina/estreptomicina. Se
adicionó acetato miristato de forbol (PMA) (0.5ng/ml concentración final) e
ionomicina (500ng/ml concentración final) a estas células en medios
RPMI1640 enriquecidos (como arriba) así que el volumen final del ensayo
5 fue de 0.2ml. Las células fueron incubadas a 37°C en una atmósfera
humedecida, con 5% de dióxido de carbono durante 72 horas. Se adicionó
³H-Timidina (0.5μCi) durante las 6 horas finales de la incubación. El nivel de
radioactividad incorporado por las células fue entonces determinado y esta
es una medida de proliferación.

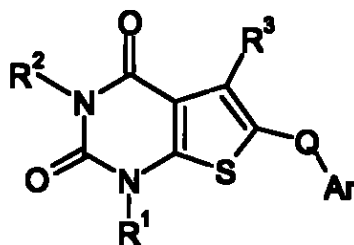
10

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos exhiben un valor de IA_{50}
menor de 1×10^{-6} M en la prueba anterior. En los siguientes ejemplos
específicos, Ejemplos 5, 7 y 8 se obtuvo un PIA_{50} de 7.4, 8.6 y 9.0
respectivamente en la prueba anterior.



Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ y R² independientemente representan un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cada uno de los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 átomos de halógeno;

R³ es un grupo CO-G or SO₂-G donde G es un anillo de 5- o 6- miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno; el anillo está sustituido por al menos un grupo seleccionado entre un halógeno o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (el cual puede ser opcionalmente sustituido hasta por cinco átomos de halógeno), y opcionalmente sustituido hasta por 4 grupos adicionales independientemente seleccionados entre un halógeno, un hidroxilo y un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (el cual puede ser opcionalmente sustituido hasta por cinco átomos de halógeno);

Q es CR⁴R⁵ donde R⁴ es hidrógeno, flúor o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R⁵ es hidrógeno, flúor o hidroxilo;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros en donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

- (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos hidroxil), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitrógeno, ciano, $-N(R^6)R^7$ y $-(CH_2)_pN(R^6)R^9$, hidroxil, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamilo, alquilcarbamilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamilo, carboxil, $SO_2N(R^6)R^7$,
- adicionalmente Ar puede estar opcionalmente sustituido por un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos hidroxil), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitrógeno, ciano, $-N(R^6)R^7$ y $-(CH_2)_pN(R^6)R^9$, hidroxil, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamilo, alquilcarbamilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamilo, carboxil, $SO_2N(R^6)R^7$,

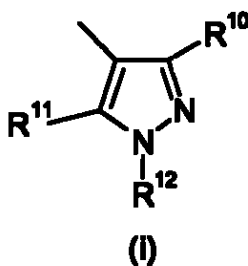
p es 1, 2, 3 o 4;

R^6 y R^7 independientemente representan un átomo de hidrógeno, alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7- miembros; y

R^6 y R^9 independientemente representan un átomo de hidrógeno, alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7- miembros;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 es etilo, propilo, butilo o ciclopropilo.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el cual R^2 es metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual R^3 es un grupo CO-G.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual Q es CH_2 .
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el cual Ar es un anillo aromático de 5- miembros que contiene dos heteroátomos opcionalmente sustituido como se definió en la reivindicación 1 o Ar es un anillo bicclico de 9- o 10- miembros que contiene de uno, dos o tres heteroátomos y opcionalmente sustituido como se definió en la reivindicación 1, o fenilo, opcionalmente sustituido como se definió en la reivindicación 1.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el cual Ar es un anillo tienilo, pirazol o tiazol cada uno sustituido por dos o tres sustituyentes alquilo, halógeno, trifluorometilo y/o también sustituido por un grupo 2-pirimidinilo o 2-piridilo.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde Ar es un grupo de sub-fórmula (I)



donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^{12} es seleccionado entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un sistema de anillo aromático de 5- a 6- miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, cuyo anillo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos hidroxilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitró, ciano, - $N(R^6)R^7$ y $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$, hidroxilo, alquisulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquisulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilo, alquicarbamoilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamoilo, carboxilo, o $SO_2 N(R^6)R^7$, en donde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y p son como se definió en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R^{10} y R^{11} son metilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10 en donde R^{12} es seleccionado entre H, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (tal como metilo) o un sistema de anillo aromático de 5- a 6- miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido por oxo.

11. Un compuesto de la fórmula (I) seleccionado entre:

(S)-2-[[6-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

(S)-2-[[6-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

5 1-Ciclopropil-6-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

10 (S)-2-[[6-[(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

15 (S)-2-[[6-[(4,5-Dicloro-2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-etil-3-metil-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

20 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

(4*S*)-4-metil-2-[[1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-1-propil-6-(4-quinolinilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol,

25 (4*S*)-2-[[6-[(2,4-Dicloro-5-tiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

30 (4*S*)-2-[[6-[(3-Bromo-2-tienil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

35 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

- 6-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,
- 5 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1*H*-pirnol[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- 10 (4*S*)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(4-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,
- 15 (4*S*)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,
- 20 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,
- 25 6-[(8-Fluoroquinolin-4-il)metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il]carbonil]-1-isopropil-3-metil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il]carbonil]-1-isopropil-3-metil-6-(4-pirimidin-2-ilbenzil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- 30 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[(5-(2-piridinil)-2-tienil)metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,
- 6-[(1,3-Dimetil-1*H*-5-pirazolil)metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,
- 35 6-[(3,5-Dimetil-4-isotiozolil)metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

5-[[**(4S)**-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-
6-[[1-(2-tiazolil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-
diona,

5 6-[[**(4-Fluorofenil)**]metil]-5-[[**(4S)**-4-hidroxi-4-metil-2-
isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-
(1*H*,3*H*)-diona,

10 5-[[**(4S)**-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-
6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

6-[[**(6-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)**]metil]-5-[[**(4S)**-4-hidroxi-4-metil-2-
isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-
(1*H*,3*H*)-diona,

15 5-[[**(4S)**-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-
6-[[**(4-(2-piridinil)fenil)**]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

20 (**(4S)**-4-Metil-2-[[1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-1-(2-
pirimidinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-2,4-dioxotieno[2,3-
d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol,

25 (**(4S)**-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-
tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-
il]carbonil]-4-etil-4-isoxazolidinol ,

30 (**(4s)**-2-[[6-[[1-(2,3-Dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-
il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-
d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

5-[[**(4*R*)**-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-
6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-
2,4(1*H*,3*H*)-diona

35 y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

12. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en terapia.

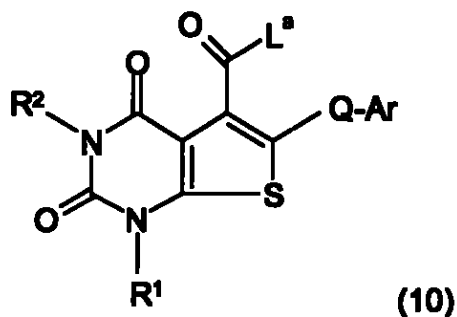
5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en asociación con un portador farmacéutico.

10 14. Un método para efectuar inmunosupresión (por ejemplo, en el tratamiento del rechazo de aloinjerto) el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

15 15. Un método de tratamiento o reducción del riesgo de una enfermedad en las vías respiratorias (p.e. asma o COPD) en un paciente que sufre de o esta en riesgo de dicha enfermedad, el cual comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva
20 de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

25 16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) el cual comprende una de las siguientes reacciones:

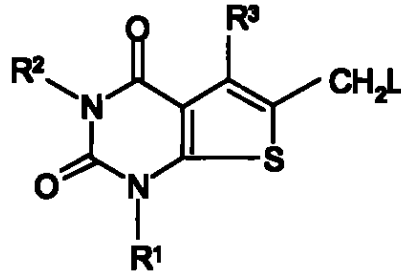
a) cuando R^3 es un grupo COG, reacción de un compuesto de la fórmula (10):



30

con G-H;

b) cuando Q es metileno, reacción de un compuesto de la fórmula (11):



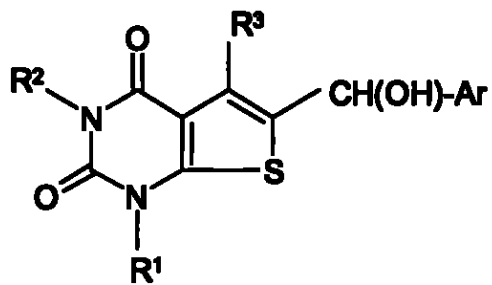
5

(11)

con el compuesto de la fórmula Ar-H;

10

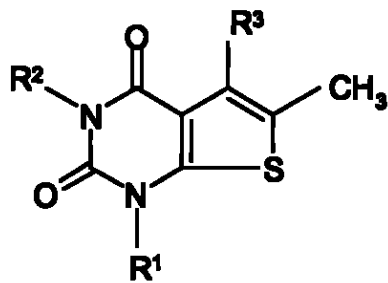
c) cuando Q es metileno, reducir un compuesto de la fórmula (12):



(12)

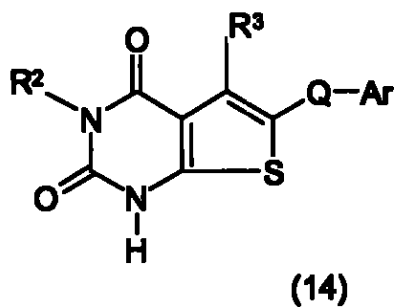
15

d) reacción de un compuesto de la fórmula (11) o (13) para formar Ar por síntesis primaria de anillo:



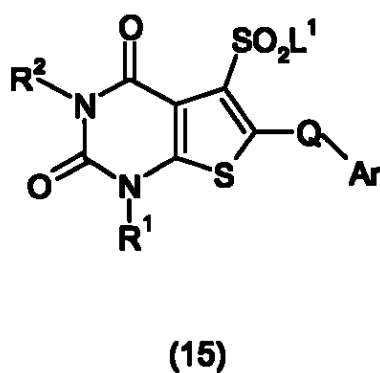
(13)

e) reacción de un compuesto de la fórmula (14) con R¹-L²:

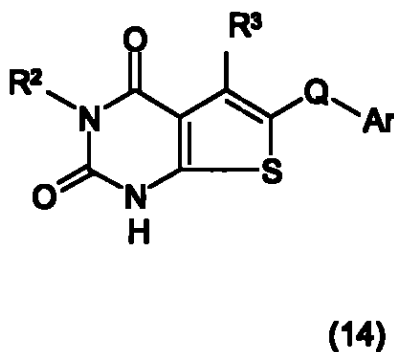


o

5 f) cuando R^3 es SO_2G , reacción de un compuesto de la fórmula (15)



10 con un compuesto G-H



15 en donde L^a , L , L^1 y L^2 son grupos salientes y R^1 , R^2 , R^3 , G , Q y Ar son como se definió arriba o son derivados protegidos de éstos, y opcionalmente después de a), b), c), d), e) o f) convertir el compuesto de la fórmula (1) en un compuesto adicional de la fórmula (1) y/o formar una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

12119



Industria y Comercio
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05870034 00000000
Fecha (MD): 2005-07-15 16:19:29
Trámite : 011 PCT-PATENT 373 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 120

**REQUISITOS MINIMOS PARA A
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]1
- ◆ Descripción de la invención [x]34
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]2

INCOMPLETA []

COMPLETA [x]

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

INCOMPLETA []

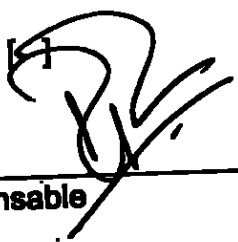
COMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

INCOMPLETA []

COMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

120
122

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

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

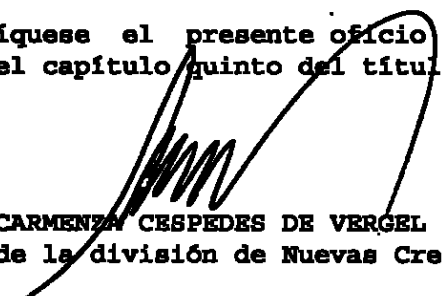
REFERENCIA	Radicación No.	05 70084
	Solicitud internacional	SE2004/000052
	Fecha inicio fase nacional	17/08/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	U 8717

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 23 SET. 2005
adpal