

QF.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

05-101146

54 TITULO HETEROCICLOS FUSIONADOS NOVEDADOS
Y SUS USOS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL ABIK 31/519

71 SOLICITANTE ASTRAZGUEZ AB

DOMICILIO SODERTALJE SUIZA

74 APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

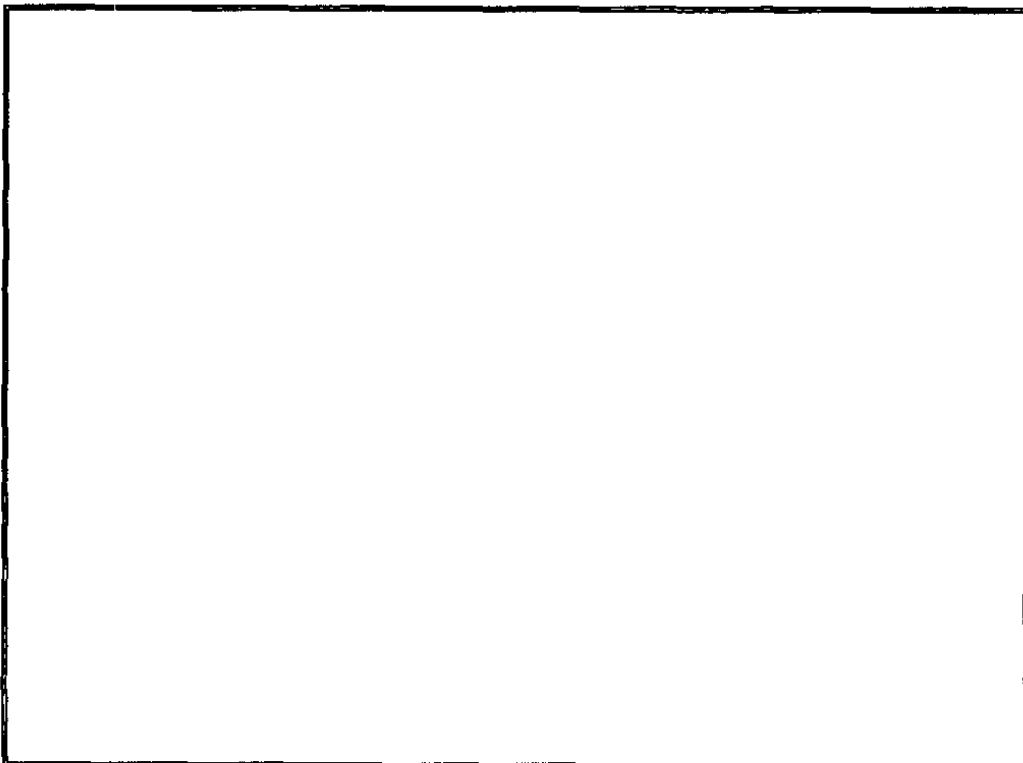
22 BOGOTA, D C,

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia Autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena Sarmiento
C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Adicacion : 00101146 00000000 Folios: 198
 Fecha (AND): 2005-10-05 16:33:34
 Radite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 60,974
 FECHA : AGOSTO 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32947198	12/08/2005	24,970,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Dedicacion : 00100146 ~~00000000~~ Folios: 138
 Fecha (AMD): 2005-10-05 16:30:34
 Fuente : 011 PDI-PAINT 379 FASE NACI 411 PREMIAC
 Dependencia: 2005 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

NIT : 800176089-2

***** CONSIGNACION *****

***** C O N C E P T D *****

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/SE2004/000304 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUIZA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO HETEROCICLOS FUSIONADOS NOVEDOSOS Y SUS USOS

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) BRIAN AGUILA, MICHAEL HOWARD BLOCK, AUDREY DAVIES, JAYACHANDRAN EZHUTHACHAN, SANDRA FILLA, RICHARD

OTROS WILLIAM LUKE, TIMOTHY PONTZ, MARIA-ELENA THEOCLITOU, XIAOLAN ZHENG

OFICINA DE COMERCIO EXTERIOR

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 September 2004 (16.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/078758 A1(51) International Patent Classification: C07D 471/04,
487/04, 491/04, 495/04, 513/04, A61K 31/519, A61P
35/00, 39/00, 19/08, 19/02, 17/06(21) International Application Number:
PCT/SE2004/003104

(22) International Filing Date: 4 March 2004 (04.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

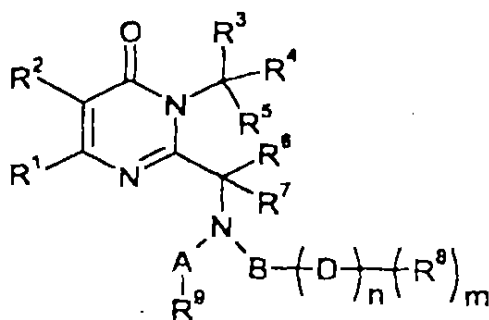
(30) Priority Data:
0300627-7 7 March 2003 (07.03.2003) SE
0301138-4 15 April 2003 (15.04.2003) SE
0301697-9 10 June 2003 (10.06.2003) SE
0302826-3 24 October 2003 (24.10.2003) SE(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; Söderlilje, SE-151 85 (SE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): AQUILA, Brian
[US/US]; Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse
Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). BLOCK,
Michael, Howard [GB/US]; Astrazeneca R & d Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451
(US). DAVIES, Audrey [US/US]; Astrazeneca R & d
Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts
02451 (US). EZHUTHACHAN, Jayachandran [IN/US];
Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451 (US). MILLA, Sandra [US/US];
1542 Arborwoods Drive, Brownsburg, Indiana 46112(US). LUKE, Richard, William [GB/GB]; Astrazeneca R
& d Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB). PONTZ, Timothy [US/US]; Astrazeneca R &
d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts
02451 (US). THEOCLITOU, Maria-Elena [GR/US];
Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451 (US). ZHENG, Xiaolan [CN/US];
Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451 (US).(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY: As-
trazeneca AB, S-151 85 Söderlilje (SE).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CJ, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GN, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, CH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European (AM, AZ, BY, CG, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).Published:
— with international search report

(Continued on next page)

(54) Title: NOVEL FUSED HETEROCYCLES AND USES THEREOF

 $m = 0, 1, 2$ $n = 0, 1$

(I)

(57) Abstract: This invention relates to novel compounds hav-
ing the formula (I) (a chemical formula should be inserted here -
please see paper copy enclosed herewith) $m = 0, 1, 2$ $n = 0, 1$ (I)
wherein R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined in
the specification and in their pharmaceutical compositions and to
their methods of use. These novel compounds provide a treatment
or prophylaxis of cancer.

WO 2004/078758 A1

WO 2004/078758 A1



— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

- 1 -

NOVEL FUSED HETEROCYCLES AND USES THEREOFField of the Invention

5 The present invention relates to novel fused heterocycles, their pharmaceutical compositions and methods of use. In addition, the present invention relates to therapeutic methods for the treatment and prevention of cancers.

Background of the Invention

10 One sub-class of anti-cancer drugs now used extensively in the clinic (taxanes, vinca-alkaloids) are directed at microtubules and block the cell division cycle by interfering with normal assembly or disassembly of the mitotic spindle (see Chabner, B. A., Ryan, D. P., Paz-Ares, I., Garcia-Carbonero, R., and Calabresi, P: Antineoplastic agents. In Hardman, J. G., Limbird, L.E., and Gilman, A. G., eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of
15 Therapeutics, 10th edition, 2001, The MacGraw-Hill Companies, Inc). Taxol® (paclitaxel), one of the most effective drugs of this class, is a microtubule stabilizer. It interferes with the normal growth and shrinkage of microtubules thus blocking cells in the metaphase of mitosis. Mitotic block is often followed by slippage into the next cell cycle without having properly divided, and eventually by apoptosis of these abnormal cells (Blagosklonny, M.V. and Fojo, T.: Molecular
20 effects of paclitaxel: myths and reality (a critical review). *Int J Cancer* 1999, 83:151-156.)

 Some of the side effects of treatment with paclitaxel are neutropenia and peripheral neuropathy. Paclitaxel is known to cause abnormal bundling of microtubules in interphase cells. In addition, some tumor types are refractory to treatment with paclitaxel, and other tumors become insensitive during treatment. Paclitaxel is also a substrate for the multi-drug resistance
25 pump, P-glycoprotein ((see Chabner *et al.*, 2001).

 Thus, there is a need for effective anti-mitotic agents that are more specific and have fewer side effects than anti-microtubule drugs, and also for agents that are effective against taxane-resistant tumors.

 Kinesins are a large family of molecular motor proteins, which use the energy of ATP
30 hydrolysis to move in a stepwise manner along microtubules. For a review, see Sablin, E.P.:

- 2 -

Kinesins and microtubules: their structures and motor mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2000, 12:35-41 and Schief, W. R. and Howard, J.: Conformational changes during kinesin motility. *Curr Opin Cell Biol* 2001, 13:19-28.

Some members of this family transport molecular cargo along microtubules to the sites in the cell where they are needed. For example, some kinesins bind to vesicles and transport them for long distances along microtubules in axons. Several family members are mitotic kinesins, as they play roles in the reorganization of microtubules that establishes a bipolar mitotic spindle. The minus ends of the microtubules originate at the centrosomes, or spindle poles, whilst the plus ends bind to the kinetochores at the centromeric region of each chromosome. Thus the mitotic spindle lines up the chromosomes at metaphase of mitosis and coordinates their movement apart and into individual daughter cells at anaphase and telophase (cytokinesis). See Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Watson, J. D., *Molecular Biology of the Cell*, 3rd edition, Chapter 18, The Mechanics of Cell Division, 1994, Garland Publishing, Inc. New York.

HsEg5 (Accession X85137; see Blangy, A., Lane H.A., d'Heron, P., Harper, M., Kress, M. and Nigg, E.A.: Phosphorylation by p34cdc2 regulates spindle association of human Eg5, a kinesin-related motor essential for bipolar spindle formation in vivo. *Cell* 1995, 83(7): 1159-1169) or, KSP, is a mitotic kinesin whose homologs in many organisms have been shown to be required for centrosome separation in the prophase of mitosis, and for the assembly of a bipolar mitotic spindle. For a review see Kashina, A.S., Rogers, G.C., and Scholey, J.M.: The bimC family of kinesins: essential bipolar mitotic motors driving centrosome separation. *Biochem Biophys Acta* 1997, 1357: 257-271. Eg5 forms a tetrameric motor, and it is thought to cross-link microtubules and participate in their bundling (Walczak, C. E., Vernos, I., Mitchison, T. J., Karsenti, E., and Heald, R.: A model for the proposed roles of different microtubule-based motor proteins in establishing spindle bipolarity. *Curr Biol* 1998, 8:903-913). Several reports have indicated that inhibition of Eg5 function leads to metaphase block in which cells display monastral spindles. Recently an Eg5 inhibitor called monastrol was isolated in a cell-based screen for mitotic blockers (Mayer, T.U., Kapoor, T. M., Haggarty, S.J., King, R.w., Schreiber, S.L., and Mitchison, T.J.: Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science* 1999, 286: 971-974).

- 3 -

Monastrol treatment was shown to be specific for Eg5 over kinesin heavy chain, another closely related motor with different functions (Mayer *et al.*, 1999). Monastrol blocks the release of ADP from the Eg5 motor (Maliga, Z., Kapoor, T. M., and Mitchison, T.J.: Evidence that monastrol is an allosteric inhibitor of the mitotic kinesin Eg5. *Chem & Biol* 2002, 9: 989-996 and
5 DeBonis, S., Simorre, J.-P., Crevel, L., Lebeau, L., Skoufias, D. A., Blangy, A., Ebel, C., Gans, P., Cross, R., Hackney, D. D., Wade, R. H., and Kozielski, F.: Interaction of the mitotic inhibitor monastrol with human kinesin Eg5. *Biochemistry* 2003, 42: 338-349) an important step in the catalytic cycle of kinesin motor proteins (for review, see Sablin, 2000; Schief and Howard, 2001). Treatment with monastrol was also shown to be reversible and to activate the mitotic
10 spindle checkpoint which stops the progress of the cell division cycle until all the DNA is in place for appropriate division to occur (Kapoor, T.M., Mayer, T. U., Coughlin, M. L., and Mitchison, T.J.: Probing spindle assembly mechanisms with monastrol, a small molecule inhibitor of the mitotic kinesin, Eg5. *J Cell Biol* 2000, 150(5): 975-988). Recent reports also indicate that inhibitors of Eg5 lead to apoptosis of treated cells and are effective against several
15 tumor cell lines and tumor models (Mayer *et al.*, 1999).

Although Eg5 is thought to be necessary for mitosis in all cells, one report indicates that it is over-expressed in tumor cells (International Patent Application WO 01/31335), suggesting that they may be particularly sensitive to its inhibition. Eg5 is not present on the microtubules of interphase cells, and is targeted to microtubules by phosphorylation at an early point in mitosis
20 (Blangy *et al.*, 1995). See also; Sawin, K. E. and Mitchison, T.J.: Mutations in the kinesin-like protein Eg5 disrupting localization to the mitotic spindle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92(10): 4289-4293, thus monastrol has no detectable effect on microtubule arrays in interphase cells (Mayer *et al.*, 1999). Another report suggests that Eg5 is involved in neuronal development in the mouse, but it disappears from neurons soon after birth, and thus Eg5 inhibition may not
25 produce the peripheral neuropathy associated with treatment with paclitaxel and other anti-microtubule drugs (Ferhat, L., Expression of the mitotic motor protein Eg5 in postmitotic neurons: implications for neuronal development. *J Neurosci* 1998, 18(19): 7822-7835). Herein we describe the isolation of a class of specific and potent inhibitors of Eg5, expected to be useful in the treatment of neoplastic disease.

Summary of the invention

In accordance with the present invention, the applicants have hereby discovered novel
5 compounds which possess cell-cycle inhibitory activity and are accordingly useful for their anti-
cell-proliferation activity (such as anti-cancer) and are therefore useful in methods of treatment of
diseases having cell-proliferation activity in human or animal subjects. In addition to novel
compounds the present invention also includes pharmaceutical compositions containing such
compounds and to the use of such compounds in the manufacture of medicaments having an
10 anti-cell proliferation effect in human or animal subjects. The invention also relates to processes
for the manufacture of said compounds.

The present invention includes pharmaceutically acceptable salts or prodrugs of such
compounds. Also in accordance with the present invention applicants provide pharmaceutical
compositions and a method to use such compounds in the treatment of cancer.

15 Such properties are expected to be of value in the treatment of disease states associated
with cell cycle and cell proliferation such as cancers (solid tumors and leukemias),
fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma,
haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis,
autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with
20 retinal vessel proliferation.

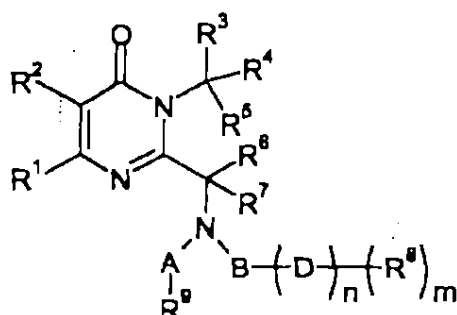
25

30

- 5 -

Detailed description of the invention

In a first embodiment, the present invention provides a novel compound having structural formula (I):



$$m = 0, 1, 2$$

$$n = 0, 1$$

(I)

10 wherein,

A is C=O, CH₂, or SO₂;

B represents optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted cycloalkyl, or optionally substituted heterocycle;

15 D is O or N wherein O is optionally substituted with one R⁸, wherein N is optionally substituted with one or more R⁸, and when n is 0 and m is not 0, R⁸ is attached directly to B;

R¹ and R² in combination form a fused 5-membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having at least one nitrogen, oxygen or sulfur atoms, but no more than 2 oxygen atoms or 2 sulfur atoms or 1 oxygen and 1 sulfur atom;

20 R³ is independently selected from H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heterocycle;

9

- 6 -

R^4 and R^5 are independently selected from H or optionally substituted alkyl, or R^4 and R^5 in combination form a 3-, 4-, 5- or 6- membered ring, which may also be optionally substituted;

R^6 and R^7 are independently selected from H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aryl, or R^6 and R^7 in combination form a 3-, 4-, 5- or 6- membered ring, which may also be substituted;

R^8 is independently selected from H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocycle;

R^9 is independently selected from H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocycle.

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein A is C=O or CH₂.

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein A is C=O

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein B is optionally substituted alkyl or optionally substituted heterocycle.

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein B is optionally substituted C₁₋₄-alkyl.

- 7 -

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein B is an optionally substituted C₁₋₄alkyl wherein such substituent is independently selected from -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-cyclopropane, -N-cyclobutane, azetidine, pyrrolidine, or piperidine.

5

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein D is O optionally substituted with one or more R⁸.

10 In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein D is N optionally substituted with one or more R⁸.

15 In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R¹ and R² in combination form a fused 5- membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having one nitrogen atom and one sulfur atom, or one nitrogen atom and one oxygen atom.

20 In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R¹ and R² in combination form an optionally substituted fused isothiazole, or an optionally substituted fused isoxazole.

20

25 In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R¹ and R² in combination form a fused 5- membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having one nitrogen atom and one sulfur atom, or one nitrogen atom and one oxygen atom and wherein said substituent is selected from C₁₋₆alkyl, or halogen.

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R³ is optionally substituted aryl.

- 8 -

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^3 is optionally substituted C_2 -aryl.

5 In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^3 is optionally substituted C_2 -aryl wherein said substituent is independently selected from C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br, or I.

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^4 and R^5 are H.

10

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^6 and R^7 are independently selected from H, or optionally substituted alkyl.

15

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^6 and R^7 are independently selected from H, or C_{1-6} alkyl.

20

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^8 is independently selected from H, optionally substituted alkyl, or optionally substituted heterocycle.

25

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^9 is independently selected from optionally substituted aryl or optionally substituted heterocycle.

30

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^9 is independently selected from aryl or heterocycle either of which is optionally substituted with 1 or 2 substituents wherein said substituent is independently selected from $-C_{1-6}$ alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, F, Cl, Br, I.

- 9 -

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein R^9 is C_{3-7} aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents wherein said substituent is independently selected from $-C_{1-6}$ alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, F, Cl, Br, I.

5

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein:

n is 0

A is CO or CH_2 ;

10

B is optionally substituted C_{1-6} alkyl;

R^1 and R^2 in combination form a fused 5 membered heteroaryl;

R^3 is optionally substituted C_{3-7} aryl.

R^4 and R^5 are H;

R^6 and R^7 are independently selected from H or optionally substituted alkyl;

15

R^9 is optionally substituted aryl or optionally substituted heterocycle.

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein:

n is 0

20

A is CO or CH_2 ;

B is C_{1-6} alkyl optionally substituted with one of the following $-NH_2$, $-OH$, $-NCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N$ -cyclopropane, $-N$ cyclobutane, azetidine, pyrrolidine, or piperidine.

R^1 and R^2 in combination form a fused 5- membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having one nitrogen atom and one sulfur atom, or one nitrogen atom and one oxygen atom.

25

R^3 is optionally substituted phenyl;

R^4 and R^5 are H;

R^6 and R^7 are independently selected from H or optionally substituted $-C_{1-6}$ alkyl;

30

R^9 is optionally substituted aryl

- 10 -

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein:

n is 0;

5

A is CO;

B is C₁₋₆alkyl optionally substituted with one of the following -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-cyclopropane, -N cyclobutane, azetidine, pyrrolidine, or piperidine.

10

R¹ and R² in combination form a fused 5-membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having one nitrogen atom and one sulfur atom, or one nitrogen atom and one oxygen atom and wherein said substituent is selected from C₁₋₆alkyl, or halogen.

R³ is optionally substituted C₃₋₇aryl wherein said substituent is independently selected from C₁₋₆alkyl, F, Cl, Br, or I.

R⁴ and R⁵ are H;

15

R⁶ and R⁷ are independently selected from H or -C₁₋₆alkyl;

R⁸ is C₃₋₇aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents wherein said substituent is independently selected from -C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, F, Cl, Br, I.

20

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein:

n is 1;

A is CO or CH₂;

B is optionally substituted C₁₋₆alkyl;

D is N or O

25

R¹ and R² in combination form a fused 5 membered heteroaryl;

R³ is optionally substituted aryl;

R⁴ and R⁵ are H;

R⁶ and R⁷ are H or optionally substituted alkyl;

R⁸ is H or optionally substituted C₁₋₆alkyl;

30

R⁹ is optionally substituted aryl.

- 11 -

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) as recited above wherein:

n is 1;

A is CO or CH₂;

B is optionally substituted C₁₋₆alkyl;

D is N or O

R¹ and R² in combination form a fused isothiazole, isoxazole;

R³ is optionally substituted phenyl;

R⁴ and R⁵ are H;

R⁶ and R⁷ are H or optionally substituted alkyl;

R⁸ is H or optionally substituted C₁₋₆alkyl;

R⁹ is optionally substituted phenyl.

In a particular embodiment the present invention provides a compound having a structural formula (I) selected from:

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-bromo-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-chloro-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-2,3-dichloro-benzamide;

Naphthalene-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-amide;

Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-amide;

- 12 -

- N-Azetidin-3-ylmethyl-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide;
- N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-N-piperidin-3-ylmethyl-benzamide;
- 5 N-(2-Amino-ethyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide;
- N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-benzamide;
- N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-dimethylamino-propyl)-4-methyl-benzamide;
- 10 N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl]-N-[3-(isopropylamino)propyl]-4-methylbenzamide;
- N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl]-N-[3-(cyclopropylamino)propyl]-4-methylbenzamide;
- 15 N-(3-azetidin-1-ylpropyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl]-4-methylbenzamide;
- N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl]-4-methyl-N-[3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl) benzamide;
- N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl]-4-methyl-N-[3-(methylamino) propyl] benzamide;
- 20 N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-hydroxy-propyl)-4-methyl-benzamide;
- N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide;
- 25 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide;
- N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide;
- 5-Benzyl-6-[1-[(3-hydroxy-propyl)-(4-methyl-benzyl)-amino]-propyl]-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one;
- 30

- 13 -

N-(3-Amino-propyl)-N-{1-[5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propyl}-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-3-fluoro-N-{1-[5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propyl}-4-methyl-benzamide;

5 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide;

10 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-fluoro-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-2,3-dichloro-benzamide;

15 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methoxy-benzamide.

20 In a particular embodiment the present invention provides a compound according to any one of claims 1 to 27, for use as a medicament.

In a particular embodiment the present invention provides the use of a compound as defined in any one of claims 1 to 27, in the manufacture of a medicament for the treatment or
25 prophylaxis of disorders associated with cancer.

In a particular embodiment the present invention provides a method for the treatment of cancer associated with comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 27.

30

73

- 14 -

In a particular embodiment the present invention provides a method for the prophylaxis treatment of cancers associated with comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 27.

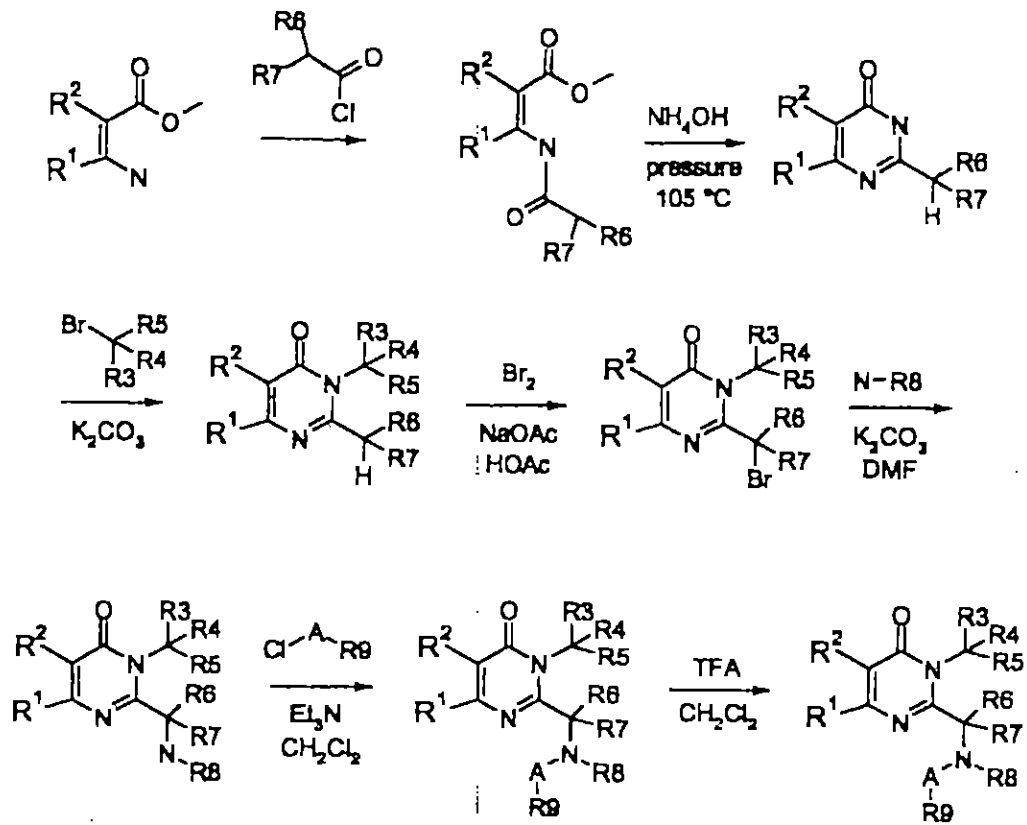
5 In a particular embodiment the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of cancer comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 27 or a pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 27.

10 In a particular embodiment the present invention provides a method of producing a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment with comprises administering to said animal an effective amount of a compound as claimed in any of claims 1 to 27.

15 In a particular embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 27, or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

20 In a particular embodiment the present invention provides a process for preparing a compound of structural formula (I) as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof which process comprises:

- 15 -



- 16 -

Definitions

The definitions set forth in this section are intended to clarify terms used throughout this application. The term "herein" means the entire application.

Unless specified otherwise within this specification, the nomenclature used in this specification generally follows the examples and rules stated in *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, which is incorporated by references herein for its exemplary chemical structure names and rules on naming chemical structures.

The term " C_{m-n} " or " C_{m-n} group" used alone or as a prefix, refers to any group having m to n carbon atoms. For example C_{1-6} means 1,2,3,4,5, or 6 carbon atoms.

The term "hydrocarbon" used alone or as a suffix or prefix, refers to any structure comprising only carbon and hydrogen atoms up to 14 carbon atoms.

The term "hydrocarbon radical" or "hydrocarbyl" used alone or as a suffix or prefix, refers to any structure as a result of removing one or more hydrogens from a hydrocarbon.

The term "alkyl" used alone or as a suffix or prefix, refers to monovalent straight or branched chain hydrocarbon radicals comprising 1 to about 12 carbon atoms. Unless otherwise specified, "alkyl" general includes both saturated alkyl and unsaturated alkyl.

The term "alkylene" used alone or as suffix or prefix, refers to divalent straight or branched chain hydrocarbon radicals comprising 1 to about 12 carbon atoms, which serves to links two structures together.

The term "alkenyl" used alone or as suffix or prefix, refers to a monovalent straight or branched chain hydrocarbon radical having at least one carbon-carbon double bond and comprising at least 2 up to about 12 carbon atoms.

The term "alkynyl" used alone or as suffix or prefix, refers to a monovalent straight or branched chain hydrocarbon radical having at least one carbon-carbon triple bond and comprising at least 2 up to about 12 carbon atoms.

The term "cycloalkyl" used alone or as suffix or prefix, refers to a monovalent ring-containing hydrocarbon radical comprising at least 3 up to about 12 carbon atoms.

- 17 -

The term "cycloalkenyl" used alone or as suffix or prefix, refers to a monovalent ring-containing hydrocarbon radical having at least one carbon-carbon double bond and comprising at least 3 up to about 12 carbon atoms.

5 The term "cycloalkynyl" used alone or as suffix or prefix, refers to a monovalent ring-containing hydrocarbon radical having at least one carbon-carbon triple bond and comprising about 7 up to about 12 carbon atoms.

10 The term "aryl" used alone or as suffix or prefix, refers to a hydrocarbon radical having one or more polyunsaturated carbon rings having aromatic character, (e.g., $4n + 2$ delocalized electrons) and comprising 5 up to about 14 carbon atoms, wherein the radical is located on a carbon of the aromatic ring.

The term "non-aromatic group" or "non-aromatic" used alone, as suffix or as prefix, refers to a chemical group or radical that does not contain a ring having aromatic character (e.g., $4n + 2$ delocalized electrons).

15 The term "arylene" used alone or as suffix or prefix, refers to a divalent hydrocarbon radical having one or more polyunsaturated carbon rings having aromatic character, (e.g., $4n + 2$ delocalized electrons) and comprising 5 up to about 14 carbon atoms, which serves to link two structures together.

20 The term "heterocycle" used alone or as a suffix or prefix, refers to a ring-containing structure or molecule having one or more multivalent heteroatoms, independently selected from N, O, P and S, as a part of the ring structure and including at least 3 and up to about 20 atoms in the ring(s). Heterocycle may be saturated or unsaturated, containing one or more double bonds, and heterocycle may contain more than one ring. When a heterocycle contains more than one ring, the rings may be fused or unfused. Fused rings generally refer to at least two rings share two atoms therebetween. Heterocycle may have aromatic character or may not have aromatic character.

25 The term "heteroalkyl" used alone or as a suffix or prefix, refers to a radical formed as a result of replacing one or more carbon atom of an alkyl with one or more heteroatoms selected from N, O, P and S.

30 The term "heteroaromatic" used alone or as a suffix or prefix, refers to a ring-containing structure or molecule having one or more multivalent heteroatoms, independently selected from

- 18 -

N, O, P and S, as a part of the ring structure and including at least 3 and up to about 20 atoms in the ring(s), wherein the ring-containing structure or molecule has an aromatic character (e.g., $4n + 2$ delocalized electrons).

5 The term "heterocyclic group," "heterocyclic moiety," "heterocyclic," or "heterocyclo" used alone or as a suffix or prefix, refers to a radical derived from a heterocycle by removing one or more hydrogens therefrom.

The term "heterocycle" used alone or as a suffix or prefix, refers a radical derived from a heterocycle by removing one hydrogen from a carbon of a ring of the heterocycle.

10 The term "heterocycloene" used alone or as a suffix or prefix, refers to a divalent radical derived from a heterocycle by removing two hydrogens therefrom, which serves to links two structures together.

The term "heteroaryl" used alone or as a suffix or prefix, refers to a heterocycle having aromatic character, wherein the radical of the heterocycle is located on a carbon of an aromatic ring of the heterocycle.

15 The term "heterocycloalkyl" used alone or as a suffix or prefix, refers to a heterocycle that does not have aromatic character.

The term "heteroarylene" used alone or as a suffix or prefix, refers to a heterocyclylene having aromatic character.

20 The term "heterocycloalkylene" used alone or as a suffix or prefix, refers to a heterocyclylene that does not have aromatic character.

The term "six-membered" used as prefix refers to a group having a ring that contains six ring atoms.

The term "five-membered" used as prefix refers to a group having a ring that contains five ring atoms.

25 A five-membered ring heteroaryl is a heteroaryl with a ring having five ring atoms wherein 1, 2 or 3 ring atoms are independently selected from N, O and S.

Exemplary five-membered ring heteroaryls are thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, and 1,3,4-oxadiazolyl.

30

- 19 -

A six-membered ring heteroaryl is a heteroaryl with a ring having six ring atoms wherein 1, 2 or 3 ring atoms are independently selected from N, O and S.

Exemplary six-membered ring heteroaryls are pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl and pyridazinyl.

5 As used in this application, the term "optionally substituted," as used herein, means that substitution is optional and therefore it is possible for the designated atom or molecule to be unsubstituted. In the event a substitution is desired then such substitution means that any number of hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the normal valency of the designated atom is not exceeded, and that the substitution
10 results in a stable compound. For example when a substituent is keto (i.e., =O), then 2 hydrogens on the atom are replaced. If no selection is provided then the substituent shall be selected from: -OC₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkyl, F, Cl, Br, I, N, O, S, P -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-cyclopropane, -N cyclobutane, azetidine, pyrrolidine, piperidine. Exemplary chemical groups containing one or more heteroatoms include heterocycle, -NO₂, -OR, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -SH, -NHR, -
15 NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, oxo (=O), imino (=NR), thio (=S), and oximino (=N-OR), wherein each "R" is a C₁₋₁₂hydrocarbyl. For example, substituted phenyl may refer to nitrophenyl, pyridylphenyl, methoxyphenyl, chlorophenyl, aminophenyl, etc., wherein the nitro, pyridyl, methoxy, chloro, and amino groups may replace any suitable hydrogen on the phenyl ring.

20 The term "substituted" used as a suffix of a first structure, molecule or group, followed by one or more names of chemical groups refers to a second structure, molecule or group, which is a result of replacing one or more hydrogens of the first structure, molecule or group with the one or more named chemical groups. For example, a "phenyl substituted by nitro" refers to nitrophenyl.

Heterocycle includes, for example, monocyclic heterocycles such as: aziridine, oxirane,
25 thiirane, azetidine, oxetane, thietane, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, dioxolane, sulfolane 2,3-dihydrofuran, 2,5-dihydrofuran tetrahydrofuran, thiophane, piperidine, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, pyran, thiopyran, 2,3-dihydropyran, tetrahydropyran, 1,4-dihydropyridine, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, dioxane, homopiperidine, 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepine homopiperazine, 1,3-dioxepane, 4,7-
30 dihydro-1,3-dioxepin, and hexamethylene oxide.

X

- 20 -

In addition, heterocycle includes aromatic heterocycles, for example, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, thiophene, furan, furazan, pyrrole, imidazole, thiazole, oxazole, pyrazole, isothiazole, isoxazole, 1,2,3-triazole, tetrazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-triazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,3,4-oxadiazole.

5 Additionally, heterocycle encompass polycyclic heterocycles, for example, indole, indoline, isoindoline, quinoline, tetrahydroquinoline, isoquinoline, tetrahydroisoquinoline, 1,4-benzodioxan, coumarin, dihydrocoumarin, benzofuran, 2,3-dihydrobenzofuran, isobenzofuran, chromene, chroman, isochroman, xanthene, phenoxathiin, thianthrene, indolizine, isoindole, indazole, purine, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinoxaline, cinnoline, pteridine,
10 phenanthridine, perimidine, phenanthroline, phenazine, phenothiazine, phenoxazine, 1,2-benzisoxazole, benzothiophene, benzoxazole, benzthiazole, benzimidazole, benztriazole, thioxanthine, carbazole, carboline, acridine, pyrrolizidine, and quinolizidine.

 In addition to the polycyclic heterocycles described above, heterocycle includes polycyclic heterocycles wherein the ring fusion between two or more rings includes more than
15 one bond common to both rings and more than two atoms common to both rings. Examples of such bridged heterocycles include quinuclidine, diazabicyclo[2.2.1]heptane and 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane.

 Heterocycle includes, for example, monocyclic heterocycles, such as: aziridinyl, oxiranyl, thiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl,
20 pyrazolidinyl, pyrazolinyl, dioxolanyl, sulfolanyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophanyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyranyl, thiopyranyl, 2,3-dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxanyl, dioxanyl, homopiperidinyl, 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepinyl, homopiperazinyl, 1,3-dioxepanyl, 4,7-dihydro-1,3-dioxepinyl, and hexamethylene
25 oxidyl.

 In addition, heterocycle includes aromatic heterocycles or heteroaryl, for example, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, furazanyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, and 1,3,4-oxadiazolyl.
30

- 21 -

Additionally, heterocycle encompasses polycyclic heterocycles (including both aromatic or non-aromatic), for example, indolyl, indoliny, isoindoliny, quinoliny, tetrahydroquinoliny, isoquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, 1,4-benzodioxany, coumariny, dihydrocoumariny, benzofurany, 2,3-dihydrobenzofurany, isobenzofurany, chromeny, chromany, isochromany, xantheny, phenoxathiiny, thianthreny, indoliziny, isoindoly, indazolyl, puriny, phthalaziny, naphthyridiny, quinoxaliny, quinazoliny, cinnoliny, pteridiny, phenanthridiny, perimidiny, phenanthroliny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxaziny, 1,2-benzisoxazolyl, benzothiopheny, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzimidazolyl, benztriazolyl, thioxanthiny, carbazolyl, carboliny, acridiny, pyrolizidiny, and quinolizidiny.

In addition to the polycyclic heterocycles described above, heterocycle includes polycyclic heterocycles wherein the ring fusion between two or more rings includes more than one bond common to both rings and more than two atoms common to both rings. Examples of such bridged heterocycles include quinuclidiny, diazabicyclo[2.2.1]heptyl; and 7-oxabicyclo[2.2.1]heptyl.

The term "alkoxy" used alone or as a suffix or prefix, refers to radicals of the general formula $-O-R$, wherein $-R$ is selected from a hydrocarbon radical. Exemplary alkoxy includes methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, isobutoxy, cyclopropylmethoxy, allyloxy, and propargyloxy.

The term "aryloxy" used alone or as suffix or prefix, refers to radicals of the general formula $-O-Ar$, wherein $-Ar$ is an aryl.

The term "heteroaryloxy" used alone or as suffix or prefix, refers to radicals of the general formula $-O-Ar'$, wherein $-Ar'$ is a heteroaryl.

The term "amine" or "amino" used alone or as a suffix or prefix, refers to radicals of the general formula $-NRR'$, wherein R and R' are independently selected from hydrogen or a hydrocarbon radical.

"Acyl" used alone, as a prefix or suffix, means $-C(=O)-R$, wherein $-R$ is an optionally substituted hydrocarbyl, hydrogen, amino or alkoxy. Acyl groups include, for example, acetyl, propionyl, benzoyl, phenyl acetyl, carboethoxy, and dimethylcarbamoyl.

Halogen includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

- 22 -

"Halogenated," used as a prefix of a group, means one or more hydrogens on the group is replaced with one or more halogens.

"RT" or "rt" means room temperature.

5 A first ring group being "fused" with a second ring group means the first ring and the second ring share at least two atoms therebetween.

"Link," "linked," or "linking," unless otherwise specified, means covalently linked or bonded.

10 When a first group, structure, or atom is "directly connected" to a second group, structure or atom, at least one atom of the first group, structure or atom forms a chemical bond with at least one atom of the second group, structure or atom.

"Saturated carbon" means a carbon atom in a structure, molecule or group wherein all the bonds connected to this carbon atom are single bond. In other words, there is no double or triple bonds connected to this carbon atom and this carbon atom generally adopts an sp^3 atomic orbital hybridization.

15 "Unsaturated carbon" means a carbon atom in a structure, molecule or group wherein at least one bond connected to this carbon atom is not a single bond. In other words, there is at least one double or triple bond connected to this carbon atom and this carbon atom generally adopts a sp or sp^2 atomic orbital hybridization.

20 When any variable (e.g., R^1 , R^4 , R^6 , R^e etc.) occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0-3 R^1 , then said group may optionally be substituted with 0, 1, 2 or 3 R^1 groups and R^e at each occurrence is selected independently from the definition of R^e . Also, combinations of substituents and/or
25 variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

A variety of compounds in the present invention may exist in particular geometric or stereoisomeric forms. The present invention takes into account all such compounds, including
30 cis- and trans isomers, R- and S- enantiomers, diastereomers, (D)-isomers, (L)-isomers, the racemic mixtures thereof, and other mixtures thereof, as being covered within the scope of this

- 23 -

invention. Additional asymmetric carbon atoms may be present in a substituent such as an alkyl group. All such isomers, as well as mixtures thereof, are intended to be included in this invention. The compounds herein described may have asymmetric centers. Compounds of the present invention containing an asymmetrically substituted atom may be isolated in optically
5 active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. When required, separation of the racemic material can be achieved by methods known in the art. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present
10 invention. Cis and trans geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated.

15 When a bond to a substituent is shown to cross a bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound of a given formula, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable
20 compounds.

As used herein, "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without
25 excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof.
30 Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic

- 24 -

acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, maleic, tartaric, citric, ascorbic, palmitic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, and the like.

10

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound that contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

15

20 "Prodrugs" are intended to include any covalently bonded carriers that release the active parent drug according to formula (I) in vivo when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of formula (I) are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or in vivo, to the parent compound. Prodrugs include compounds of formula (I) wherein a hydroxy, amino, or sulfhydryl group is bonded to any group that, when the prodrug or compound of formula (I) is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxyl, free amino, or free sulfhydryl group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of formula (I), and the like.

25

30

- 25 -

Formulations

Compounds of the present invention may be administered orally, parenteral, buccal, vaginal, rectal, inhalation, insufflation, sublingually, intramuscularly, subcutaneously, topically, intranasally, intraperitoneally, intrathoracically, intravenously, epidurally, intrathecally, intracerebroventricularly and by injection into the joints.

The dosage will depend on the route of administration, the severity of the disease, age and weight of the patient and other factors normally considered by the attending physician, when determining the individual regimen and dosage level as the most appropriate for a particular patient.

An effective amount of a compound of the present invention for use in therapy of infection is an amount sufficient to symptomatically relieve in a warm-blooded animal, particularly a human the symptoms of infection, to slow the progression of infection, or to reduce in patients with symptoms of infection the risk of getting worse.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets, and suppositories.

A solid carrier can be one or more substances, which may also act as diluents, flavoring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, or tablet disintegrating agents; it can also be an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid, which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

For preparing suppository compositions, a low-melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides and cocoa butter is first melted and the active ingredient is dispersed therein by, for example, stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds and allowed to cool and solidify.

Suitable carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin, starch, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, a low-melting wax, cocoa butter, and the like.

- 26 -

Some of the compounds of the present invention are capable of forming salts with various inorganic and organic acids and bases and such salts are also within the scope of this invention.

Examples of such acid addition salts include acetate, adipate, ascorbate, benzoate,

benzenesulfonate, bicarbonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, choline,

5 citrate, cyclohexyl sulfamate, diethylenediamine, ethanesulfonate, fumarate, glutamate, glycolate,

hemisulfate, 2-hydroxyethylsulfonate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide,

hydroiodide, hydroxymaleate, lactate, malate, maleate, methanesulfonate, meglumine, 2-

naphthalenesulfonate, nitrate, oxalate, pantoate, persulfate, phenylacetate, phosphate,

diphosphate, picrate, pivalate, propionate, quinate, salicylate, stearate, succinate, sulfamate,

10 sulfanilate, sulfate, tartrate, tosylate (p-toluenesulfonate), trifluoroacetate, and undecanoate. Base

salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium and potassium salts,

alkaline earth metal salts such as aluminum, calcium and magnesium salts, salts with organic

bases such as dicyclohexylamine salts, N-methyl-D-glucamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine, ornithine, and so forth. Also, basic nitrogen-containing groups may be

15 quaternized with such agents as: lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl

halides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl; diamyl sulfates; long chain halides such

as decyl, lauryl, myristyl and stearyl halides; aralkyl halides like benzyl bromide and others.

Non-toxic physiologically-acceptable salts are preferred, although other salts are also useful, such as in isolating or purifying the product.

20 The salts may be formed by conventional means, such as by reacting the free base form of the product with one or more equivalents of the appropriate acid in a solvent or medium in which the salt is insoluble, or in a solvent such as water, which is removed *in vacuo* or by freeze drying or by exchanging the anions of an existing salt for another anion on a suitable ion-exchange resin.

In order to use a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt
25 thereof for the therapeutic treatment (including prophylactic treatment) of mammals including humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

In addition to the compounds of the present invention, the pharmaceutical composition of this invention may also contain, or be co-administered (simultaneously or sequentially) with, one

- 27 -

or more pharmacological agents of value in treating one or more disease conditions referred to herein.

The term composition is intended to include the formulation of the active component or a pharmaceutically acceptable salt with a pharmaceutically acceptable carrier. For example this invention may be formulated by means known in the art into the form of, for example, tablets, capsules, aqueous or oily solutions, suspensions, emulsions, creams, ointments, gels, nasal sprays, suppositories, finely divided powders or aerosols or nebulisers for inhalation, and for parenteral use (including intravenous, intramuscular or infusion) sterile aqueous or oily solutions or suspensions or sterile emulsions.

Liquid form compositions include solutions, suspensions, and emulsions. Sterile water or water-propylene glycol solutions of the active compounds may be mentioned as an example of liquid preparations suitable for parenteral administration. Liquid compositions can also be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. Aqueous solutions for oral administration can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavoring agents, stabilizers, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water together with a viscous material such as natural synthetic gums, resins, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, and other suspending agents known to the pharmaceutical formulation art.

The pharmaceutical compositions can be in unit dosage form. In such form, the composition is divided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of the preparations, for example, packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. The unit dosage form can also be a capsule, cachet, or tablet itself, or it can be the appropriate number of any of these packaged forms.

Combinations

The anti-cancer treatment defined herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents:

- 28 -

- (i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);
- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuporelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;
- (iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);
- (iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [HerceptinTM] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]), farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;
- (v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody

- 29 -

bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin);

- 5 (vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;
- (vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;
- 10 (viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and
- 15 (ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using
- 20 anti-idiotypic antibodies.

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

Synthesis

The compounds of the present invention can be prepared in a number of ways well known to one skilled in the art of organic synthesis. The compounds of the present invention can be synthesized

30 using the methods described below, together with synthetic methods known in the art of synthetic

- 30 -

organic chemistry, or variations thereon as appreciated by those skilled in the art. Such methods include, but are not limited to, those described below. All references cited herein are hereby incorporated in their entirety by reference.

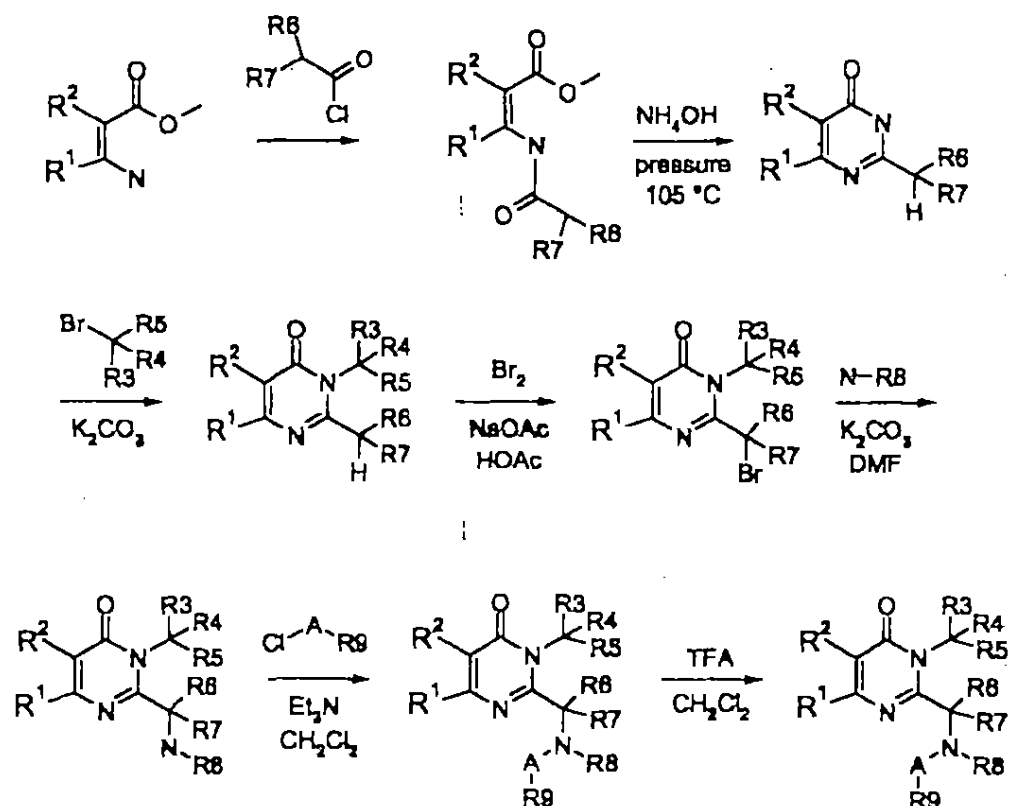
- 5 The novel compounds of this invention may be prepared using the reactions and techniques described herein. The reactions are performed in solvents appropriate to the reagents and materials employed and are suitable for the transformations being effected. Also, in the description of the synthetic methods described below, it is to be understood that all proposed reaction conditions, including choice of solvent, reaction atmosphere, reaction temperature,
10 duration of the experiment and workup procedures, are chosen to be the conditions standard for that reaction, which should be readily recognized by one skilled in the art. It is understood by one skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on various portions of the molecule must be compatible with the reagents and reactions proposed. Such restrictions to the substituents, which are compatible with the reaction conditions, will be readily apparent to one
15 skilled in the art and alternate methods must then be used.

- The starting materials for the Examples contained herein are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example the following reactions are illustrations but not limitations of the preparation of some of the starting materials
20 and examples used herein.

- Chemical abbreviations used in the Examples are defined as follows: "BOC" denotes N-tert-butoxycarbonyl, "CBZ" denotes carbobenzyloxy, "DIBA" denotes N,N-diisopropylethylamine, "DMF" denotes N, N-dimethylformamide; "THF" denotes tetrahydrofuran, "ether" denotes ethyl ether, "min." denotes minutes; "h" or hr denotes hours; "RT" or "r.t." denotes room temperature;
25 "SM" denotes starting material, "MS" denotes mass spectrometry, "RM" denotes reaction mixture, "NMR" denotes nuclear magnetic resonance, "TLC" denotes thin layer chromatography, "LC" denotes liquid chromatography, "HPLC" denotes high pressure liquid chromatography, "TFA" denotes trifluoroacetic acid, "DMSO" denotes dimethyl sulfoxide, "EtOAc" denotes ethyl acetate. Unless otherwise noted, organic solutions were "dried" over anhydrous sodium sulfate.

- 31 -

Examples of such processes are illustrated below:



METHOD 1

2-(1-Ethoxy-ethylidene)-malononitrile

- 5 Triethyl orthoacetate (97 g, 0.6 mol), malononitrile (33 g, 0.5 mol) and glacial acetic acid (1.5 g) were placed in a 1 L flask equipped with a stirrer, thermometer and a Vigreux column (20 x 1 in.) on top of which a distillation condenser was placed. The reaction mixture was heated and ethyl alcohol began to distill when the temperature of the reaction mixture was about 85-90 °C. After about 40 min., the temperature of the reaction mixture reached 140 °C. Then the reaction
- 10 was concentrated in a rotary evaporator to remove the low-boiling materials and the residue was crystallized from absolute alcohol to yield the pure product (62.2 g, 91%) as a light yellow solid [mp 91.6 °C (lit. 90-92 °C, McCall. M. A. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2433-2439.)].

METHOD 2

15 (E)-2-Cyano-3-ethoxy-but-2-enethioic acid amide

- 2-(1-Ethoxy-ethylidene)-malononitrile (method 1) (62 g, 0.45 mol) was dissolved in anhydrous benzene (800 mL) and 1 mL of triethylamine was added as catalyst. The mixture was stirred and hydrogen sulfide was bubbled into this solution for 40 min and a solid formed. The precipitated
- 20 solid was filtered off and dried. The solid was recrystallized from absolute alcohol (100 mL) filtered and dried to isolate the pure (E)-2-cyano-3-ethoxy-but-2-enethioic acid amide (19.3 g, 25%) as a light brown crystals.

METHOD 3

25 (E)-3-Amino-2-cyano-but-2-enethioic acid amide

- (E)-2-Cyano-3-ethoxy-but-2-enethioic acid amide (method 2) (19.2 g, 0.136 mol) was dissolved in a saturated solution of ammonia in methanol (500 mL) and stirred at r.t. overnight. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in hot water (600 mL) and the
- 30 undissolved solid was filtered and dried to recover 6 g of the starting thiocrotonamides. The aqueous solution on standing overnight provided the pure (E)-3-amino-2-cyano-but-2-enethioic

- 33 -

acid amide (6.85 g, 63%) as off-white crystals. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.22 (s, 3H), 7.73 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 11.60 (bs, 1H).

METHOD 4

5 5-Amino-3-methylisothiazole-4-carbonitrile

To a stirred solution of (E)-3-amino-2-cyano-but-2-enethioic acid amide (method 3) (6.83 g, 48.4 mmol) in methanol (300 mL) was added dropwise 13.6 mL (124 mmol) of 30% hydrogen peroxide. The mixture was stirred at 60 °C for 4 h and evaporated to 60 mL in a rotary evaporator and cooled in an ice-bath. The crystallized product was filtered off and recrystallized from ethyl acetate to provide the pure product 5-amino-3-methylisothiazole-4-carbonitrile (5.41 g, 80%) as a white crystalline solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.24 (s, 3H), 8.00 (bs, 2H).

METHOD 5

15 N-(4-Cyano-3-methyl-isothiazol-5-yl)-butyramide

To a solution of the amine (method 4) (5.31 g, 38.2 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) at 0 °C, NEt₃ (5 g, 50 mmol) was added followed by the dropwise addition of a solution of the butyryl chloride (4.88 g, 45.8 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL). After the completion of the addition the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred overnight. The reaction mixture was washed with water (100 mL), 1N HCl (100 mL), brine (200 mL) and dried over Na₂SO₄. Concentration of the CH₂Cl₂ layer provided the product which was triturated from CH₂Cl₂/hexanes (1/10) and filtered off to isolate the pure N-(4-cyano-3-methyl-isothiazol-5-yl)-butyramide (7.57 g, 95%) as an orange solid.

25

METHOD 6

5-Butyrylamino-3-methyl-isothiazole-4-carboxylic acid amide

To a solution of N-(4-cyano-3-methyl-isothiazol-5-yl)-butyramide (method 5) (4.18 g, 20 mmol) in 30% aqueous NH₄OH (250 mL), was added dropwise 100 mL of hydrogen peroxide at r.t.

30

23

- 34 -

After the completion of the addition the reaction mixture was stirred at 60 °C overnight after which the TLC showed the complete disappearance of SM. The reaction mixture was cooled and extracted with chloroform (3 x 100 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated to get the pure 5-butyrylamino-3-methyl-isothiazole-4-carboxylic acid amide (2.9 g, 72%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.54 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 5.97 (bs, 2H), 11.78 (bs, 1H).

METHOD 7

3-Methyl-6-propyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

10

5-Butyrylamino-3-methyl-isothiazole-4-carboxylic acid amide (method 6) (1.9 g, 8.3 mmol) was suspended in 75 mL of 30% NH₃ and then was heated to 140 °C for 4h in a pressure reactor. The mixture was cooled and neutralized to pH 8. The precipitated 3-methyl-6-propyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one was filtered off, washed with water (100 mL) and dried in vacuum oven at 40 °C overnight to get 800 mg (34%) of pure product. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.03 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.67 (t, 3H), 2.78 (s, 3H).

15

METHOD 8

5-Benzyl-3-methyl-6-propyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

20

To a solution of 3-methyl-6-propyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 7) (800 mg, 3.8 mmol) in 20 mL of anhydrous DMF was added 1.38 g (10 mmol) of anhydrous K₂CO₃ followed by benzyl bromide (655 mg, 3.8 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The TLC of the reaction mixture showed the complete disappearance of the SM. The reaction mixture was poured into ice cold water and extracted with EtOAc (3X100 mL). The combined extracts were washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The TLC and the ¹H NMR showed the presence of two products N alkylated as well as O-alkylated products in a ratio of 1:1. The products were separated by column (silica gel, 116 g) chromatography using 10-20% EtOAc in hexanes. The desired N-alkylated product 5-benzyl-3-methyl-6-propyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one was isolated as white crystalline

25

30

solid (369 mg, 32%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H), 1.71-1.84 (m, 2H), 2.73 (t, 3H), 2.81 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.14-7.38 (m, 5H):

The following compounds were synthesized according to Method 8:

5

Method #	Compound Name	m/z	Alkylating agent
8a	5-(4-Fluoro-benzyl)-3-methyl-6-propyl-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	318 (MH ⁺)	4-fluorobenzyl bromide

METHOD 9

5-Benzyl-6-(1-bromo-propyl)-3-methyl-5-*H*-isothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-4-one

- 10 To a solution of 5-benzyl-3-methyl-6-propyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 8) (369 mg, 1.23 mmol) and sodium acetate (1 g) in acetic acid (5 mL) at 100 °C, a solution of the bromine (318 mg, 2 mmol) in acetic acid (10 mL) was added dropwise [The next drop of bromine was added only after the previous drop had reacted completely by monitoring the decolorization] over a period of 20 minutes. The reaction mixture was cooled after the addition and the TLC
- 15 (eluent 10% EtOAc in hexanes) and MS showed the complete disappearance of the SM and only the product. The reaction mixture was poured into ice water and extracted with EtOAc (3 X 60 mL) and the organic layers were combined and washed with 2% sodium thiosulfate solution (60 mL), water (100 mL), brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. Concentration of the organic layer provided the pure 5-benzyl-6-(1-bromo-propyl)-3-methyl-5-*H*-isothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-4-one,
- 20 (460 mg, 100%) as white crystalline solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.76 (t, 3H), 2.1-2.47 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 4.62 (t, 1H), 4.88 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

The following compounds were synthesized according to Method 9:

25

Method #	Compound Name	m/z	SM
9a	6-(1-bromopropyl)-5-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methyl-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4(5H)-one	397 (MH ⁺)	Method 8a

METHOD 10

{3-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propylamino]-propyl}-carbamic Acid *tert*-Butyl Ester

To a solution of the bromide (method 9) (0.46 g, 1.22 mmol) in anhydrous ethanol (20 mL), was added *tert*-butyl 3-aminopropyl-carbamate (0.211 g, 1.22 mmol) followed by the addition of anhydrous diisopropylethylamine (0.258 g, 2 mmol) and the mixture was stirred at reflux for 16 hours. The TLC of the RM showed the complete disappearance of the starting bromide. The reaction mixture was poured into ice water (200 mL) and extracted with EtOAc (3 X 100 mL). The organic layer was washed with water (100 mL), brine (100 mL) and dried (Na₂SO₄). Concentration of the organic layer provided the product which was purified by column (silica gel) chromatography using 30-50% EtOAc in hexanes to isolate the pure amine {3-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propylamino]-propyl}-carbamic Acid *tert*-Butyl Ester (0.1 g, 17%) as a white foam. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H), 1.33 (t, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.92-3.20 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.17 (bs, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

The following compounds were synthesized according to Method 10:

Method #	Compound Name	m/z	SM	Amine
10a	{3-([1-[5-(4-fluorobenzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-propyl]amino)-propyl}-carbamic Acid <i>tert</i> -Butyl Ester	490 (MH ⁺)	Method 9a	<i>tert</i> -butyl 3-aminopropyl-carbamate

- 37 -

METHOD 11

{3-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propylamino]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

5

To a solution of the bromide (method 9) (0.1 g, 0.26 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), was added anhydrous diisopropylethylamine (100 μ L, 0.52 mmol) followed by *tert*-butyl 3-aminopropyl-carbamate (0.10 g, 0.52 mmol). The reaction mixture was microwaved at 120°C for 2h. The LC/MS of the RM showed the complete disappearance of the starting bromide. The reaction mixture was evaporated to dryness the product was purified by column (silica gel) chromatography using 40-60% EtOAc in hexanes to isolate the pure amine {3-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propylamino]-propyl}-carbamic Acid *tert*-Butyl Ester (0.085 g, 64%). *m/z* 472 (MH⁺).

15

20

25

30

35

The following compounds were synthesized according to Method 11:

Method #	Compound Name	m/z	SM	Amine
11a	{2-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propylamino]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester	458 (MH ⁺)	Method 9	(2-Aminoethyl)-carbamic acid tert-butyl ester
11b	3-[[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propylamino]-methyl]-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	484 (MH ⁺)	Method 9	3-aminomethyl-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
11c	3-[[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propylamino]-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	512 (MH ⁺)	Method 9	3-aminomethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
11d	5-Benzyl-6-[1-(2-dimethylamino-ethylamino)-propyl]-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	386 (MH ⁺)	Method 9	Dimethylpropane-1,2-diamine
11e	5-Benzyl-6-[1-(3-dimethylamino-propylamino)-propyl]-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	400 (MH ⁺)	Method 9	Dimethylpropane-1,3-

				diamine
11f	5-Benzyl-6-[1-(3-hydroxy-propylamin o)-propyl]-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	373 (MH ⁺)	Method 9	3-Amino- propan-1- ol

METHOD 12

N-(3-Amino-propyl)-*N*-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo-[5,4-
d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide.

To a solution of the amine 13 (method 10) (0.1 g, 0.21 mmol) and triethylamine (0.303 g, 3
mmol) in dichloromethane (20 mL) at r.t. was added dropwise a solution of *p*-toluoyl chloride
(0.1 g, 0.6 mmol) in dichloromethane (10 mL). The resulting solution was stirred at r.t. for 30
min. after which the TLC showed the disappearance of the SM. The reaction mixture was diluted
with CH₂Cl₂ (60 mL) washed with satd. NaHCO₃ (100 mL), water (100 mL), brine (100 mL)
and dried (Na₂SO₄). Concentration of the organic layer provided the product which was purified
by column (silica gel) chromatography using 20-30% EtOAc in hexanes as eluent. Yield = 0.117
g (94%). The acylated product was dissolved in 2M HCl in ether and the mixture was stirred at
r.t. for 20 h. . The precipitated product was filtered off and washed with ether and dried *in vacuo*
to yield the pure *N*-(3-amino-propyl)-*N*-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo-
[5,4-*d*]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide chloride salt (91 mg, 87%). White powder,
mp. 127.8-129.2°C *m/z* 490 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.79 (bs, 3H), 7.37-
6.95 (m, 9H), 5.77 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.83 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (t, 2H),
2.39 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.74-1.40 (m, 2H), 0.63 (t, 3H).

The following compounds were synthesized according to Method 12:

Method #	Compound Name	m/z	SM	Acylation agent
12a	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-{4-fluorobenzyl}-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide	507 (MH ⁺)	Method 10a	4-methyl-benzoyl chloride

METHOD 13

5 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-bromo-benzamide

To a solution of {3-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propylamino]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (method 11) (0.085 g, 0.167 mmol) in dichloromethane (8 mL) at r.t. was added a saturated solution of potassium carbonate (8ml) followed by the dropwise addition of *p*-bromo benzoyl chloride (0.044 g, 0.2 mmol). The resulting solution was stirred at r.t. for 16h after which the LC/MS showed the disappearance of the SM. The reaction mixture was evaporated to dryness and resuspended in 3ml MeOH and purified by Gilson HPLC using a 20-99% H₂O/CH₃CN (0.05% TFA) gradient. Concentration of the desired fractions gave {3-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl] (4-bromobenzoyl)amino}propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. The product was dissolved in 2M HCl in 1,4 dioxane and the mixture was stirred at r.t. for 1h. The reaction mixture was evaporated to dryness, washed with ether and dried *in vacuo* to yield the pure N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-bromo-benzamide hydrogen chloride salt (33 mg, 34%). m/z 556 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆ 500MHz, 96 °C) δ: 7.80 (br, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.95 (d, 1H), 3.38 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 2H), 0.68 (t, 3H).

25 The following compounds were synthesized according to Method 13:

- 41 -

Method #	Compound Name	m/z	SM	Acylation agent
13a	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-chloro-benzamide hydrogen chloride	510 (MH ⁺)	Method 11	4-chloro-benzoyl chloride
13b	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	508 (MH ⁺)	Method 11	3-fluoro-4-methyl-benzoyl chloride
13c	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-2,3-dichloro-benzamide hydrogen chloride	545 (MH ⁺)	Method 11	2,3-dichloro-benzoyl chloride
13d	Naphthalene-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-amide hydrogen chloride	526 (MH ⁺)	Method 11	2-naphthoyl chloride
13e	Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-amide hydrogen chloride	532 (MH ⁺)	Method 11	1-benzothio-phene-2-carbonyl chloride
13f	N-Azetidin-3-ylmethyl-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]	502 (MH ⁺)	Method 11	4-methyl-benzoyl chloride

- 42 -

	-4-methyl-benzamide hydrogen chloride			
13g	N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-N-piperidin-3-ylmethyl-benzamide hydrogen chloride	530 (MH ⁺)	Method 11	4-methyl-benzoyl chloride
13h	N-(2-Amino-ethyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	476 (MH ⁺)	Method 11	4-methyl-benzoyl chloride

METHOD 14

5 N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-dimethylamino-propyl)-4-methyl-benzamide

To a solution of 5-Benzyl-6-[1-(3-dimethylamino-propylamino)-propyl]-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 11e) (0.104g, 0.26 mmol) in dichloromethane (10 mL) at r.t. was added a saturated solution of potassium carbonate (10ml) followed by the dropwise addition of *p*-toluoyl chloride (34μL, 0.26 mmol). The resulting solution was stirred at r.t. for 16h after which the LC/MS showed the disappearance of the SM. The reaction mixture was evaporated to dryness and resuspended in 3ml MeOH and purified by Gilson HPLC using a 20-99% H₂O/CH₃CN (0.05% TFA) gradient. Concentration of the desired fractions gave N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-dimethylamino-propyl)-4-methyl-benzamide (65 mg, 48%). *m/z* 518 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.44-7.00 (m, 9H), 5.82 (d, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.41 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 2.39 (bm, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.66 (t, 3H).

20 The following compounds were synthesized according to Method 14:

- 43 -

Method #	Compound Name	m/z	SM	Acylation agent
14a	N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-benzamide	504 (MH ⁺)	Method 11d	4-methyl-benzoyl chloride
14b	N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-hydroxy-propyl)-4-methyl-benzamide	491 (MH ⁺)	Method 11f	4-methyl-benzoyl chloride

METHOD 15

Methanesulfonic acid 3-[[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo [5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl ester

To a solution of N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-hydroxy-propyl)-4-methyl-benzamide (method 14b) (0.42g, 0.85 mmol) in anhydrous dichloromethane (57 mL), was added anhydrous diisopropylethylamine (295 μ L, 1.70 mmol) followed by dropwise addition of methanesulphonyl chloride (71 μ L, 0.935 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 2h. The LC/MS of the RM showed the complete disappearance of the starting material and complete conversion to the methanesulfonic acid 3-[[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo [5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl ester. The reaction mixture was evaporated to dryness and used further crude.

METHOD 16

N-(3-Azetidin-1-yl-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide

- 44 -

To a solution of methanesulfonic acid 3-[[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo [5,4-d] pyrimidin-6-yl)-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl ester (method 15) ((assumed from previous reaction) 0.080 g, 0.14 mmol) in DMF (25 mL) at r.t. was added an excess of potassium carbonate (0.097 g, 0.70mmol) followed by the dropwise addition of azetidine (19 μ l, 0.28 mmol). The reaction mixture was stirred at 38°C for 16h after which the LC/MS showed the disappearance of the SM. The reaction mixture was evaporated to dryness on a GeneVac HT12 and resuspended in 3ml MeOH and purified by Gilson HPLC using a 20-99% H₂O/CH₃CN (0.05% HCl) gradient. Concentration of the desired fractions gave N-(3-Azetidin-1-yl-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl- benzamide (51 mg, 69%). *m/z* 530 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz, 96 °C) δ : 7.40-7.00 (m, 9H), 5.85 (d, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.40 (b, 2H), 2.90 (b, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.50 (b, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (bm, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 3H), 0.65 (t, 3H).

The following compounds were synthesized according to Method 16:

Method #	Compound Name	<i>m/z</i>	SM	Amine
16a	N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl] -N-[3-(isopropylamino)propyl]-4-methylbenzamide	532 (MH ⁺)	Method 15	Isopropyl- amine
16b	N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl] -N-[3-(cyclopropylamino)propyl]-4-methylbenzamide	530 (MH ⁺)	Method 15	Cyclopropyl -amine
16c	N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl] -4-methyl-N-[3-(methylamino)propyl] benzamide	504 (MH ⁺)	Method 15	Methyl- amine

- 45 -

16d	<i>N</i> -[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)propyl]-4-methyl- <i>N</i> -[3-(3-pyrrolidin-1-yl)propyl] benzamide	544 (MH ⁺)	Method 15	Pyrrolidine
-----	---	---------------------------	--------------	-------------

METHOD 17

5 **5-Benzyl-6-{1-[(3-hydroxy-propyl)-(4-methyl-benzyl)-amino]-propyl}-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-4-one**

To a solution of 5-Benzyl-6-[1-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-4-one (method 11f) (0.098 g, 0.26 mmol) in anhydrous DMF (3 mL) was added
 10 potassium carbonate (0.108 g, 0.78 mmol) followed by the dropwise addition of 4-methyl benzyl bromide (0.048 g, 0.26 mmol). The resulting solution was shaken at 40°C for 4h after which the LC/MS showed the disappearance of the SM. The reaction mixture was evaporated to dryness and resuspended in 3ml MeOH and purified by Gilson HPLC using a 20-99% H₂O/CH₃CN
 15 (0.05% TFA) gradient. Concentration of the desired fractions gave 5-Benzyl-6-{1-[(3-hydroxy-propyl)-(4-methyl-benzyl)-amino]-propyl}-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-4-one (48 mg, 39%). *m/z* 477 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 500MHz, 96 °C) δ: 8.20 (s, 1H), 7.40-6.85 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.50 (m,
 20 2H), 0.65 (t, 3H).

METHOD 18

5-Butyrylamino-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid amide

25 A mixture of 5-amino-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid amide (2 g, 14.18 mmol) in 10 ml of butyric anhydride was stirred at 150°C for 0.5-1h. The brown solution was diluted with hexane

- 46 -

(100 ml) and cooled to room temperature. The solid crushed out from the mixture was filtered and washed with hexane, dried *in vacuo*. The title amide (2.6 g) was obtained as white solid.

METHOD 19

5 3-Methyl-6-propyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

A suspension of 5-Butyrylamino-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid amide (method 18) (2.6 g, split into 20 vials) in 3.5 ml of 2N NaOH aq was subjected to microwave irradiation under the temperature of 140°C for 20min. The resulting solution was cooled with an ice bath, and the pH was adjusted to 1~3 with concentrated HCl. The crushed out solid was filtered, washed with water, dried over vacuum at 40°C overnight. The title pyrimidinone (1.749 g) was obtained as white solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.91 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 12.78 (s, 1H).

15 METHOD 20

5-Benzyl-3-methyl-6-propyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

A suspension of 3-methyl-6-propyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 19) (1.698 g, 8.8 mmol), benzylbromide (1.5 g, 8.8 mmol), potassium carbonate (2.43 g, 17.6 mmol) in 10 ml DMF was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with water, extracted with ethyl acetate (50 ml x 3), the combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated, purified by flash column chromatography (elute: hexane-ethyl acetate = 5:1). 1.69 g (68%) of the title compound was obtained as white solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.80 (t, 3H), 1.61 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.12-7.35 (m, 5H).

25

METHOD 21

5-Benzyl-6-(1-bromo-propyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

A solution of 5-benzyl-3-methyl-6-propyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 20) (3.167 g, 11.2 mmol) and sodium acetate (4.59 g, 56 mmol, 5 eq) in glacial acetic acid (26 ml)

30

- 47 -

was treated with a preformed bromine solution (0.7 ml bromine in 10 ml of glacial acetic acid) (8.64 ml, 22.4 mmol, 2 eq). The mixture was stirred at 100°C for 24 hrs. Excess bromine (8.64 ml, 22.4 mmol, 2 eq) was added to the mixture. The mixture was then stirred at 100°C for another 24 hrs. Water was added to the reaction mixture, followed by aq. potassium carbonate. The mixture was extracted with methylene chloride (50 ml x 3), the combined organic phases were washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate, then concentrated to give the product which was purified by flash chromatography (elute: hexane-ethyl acetate). 2.5 g product was furnished as a white solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.79 (t, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 5.12 (t, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H).

METHOD 22

5-Benzyl-6-(1-butylamino-propyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

To a suspension of 5-benzyl-6-(1-bromo-propyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 21) (2.8 g, 7.73 mmol) and potassium carbonate (2.67 g, 19.38 mmol) in acetonitrile (100 ml) was added tert-butyl-N-(3-aminopropyl)-carbamate (1.345 g, 7.73 mmol). The mixture was stirred at 100°C overnight. Water (30 ml) was added to the mixture, which was extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml). The combined organic phases were washed with brine (10 ml), dried over sodium sulfate, concentrated to obtain the title amine which was purified by flash chromatography column (elute: ethyl acetate-hexane = 1-4 ~ 1-1) to give 2.6 g (74%) of product as white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.85 (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.72 (br, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

METHOD 23

N-[[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester

20

- 48 -

A solution of 5-benzyl-6-(1-butylamino-propyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 22) (135 mg, 0.297 mmol) in dichloromethane (4 ml) was added to *p*-toluoyl chloride (46mg, 0.297 mmol) followed by triethylamine (60 mg, 0.594 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1hr. Then diluted with dichloromethane, washed with saturated aq. sodium bicarbonate. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude oil was purified by flash column chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane) to furnish N-[[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (130mg) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-*d*₆): 0.71 (t, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 5.68 (m, br, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.06 (br, 1H), 7.14-7.36 (m, 9H).

METHOD 24

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide

A solution of N-[[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (method 23) (0.223 mmol) in 3 ml of 4 M HCl in dioxane was stirred at room temperature for 2hr. The solvent was distilled off by vacuo, the residue was dried at 40-50°C for overnight under vacuum. The corresponding amine chloride salt was obtained. *m/z* 474 (MH⁺) ¹H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-*d*₆): 0.68 (t, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.85 (br, 1H), 5.50 (br, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.07 (br, 2H), 7.24-7.35 (m, 7H), 7.73 (br, 3H).

The following compounds were synthesized according to Method 24:

Method #	Compound Name	<i>m/z</i>	SM	Acylating agent
----------	---------------	------------	----	-----------------

- 49 -

24a	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-fluoro-benzamide hydrogen chloride	478 (MH ⁺)	Method 23	4-fluoro-benzoyl chloride
24b	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-2,3-dichloro-benzamide hydrogen chloride	529 (MH ⁺)	Method 23	2,3-dichloro-benzoyl chloride
24c	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	492 (MH ⁺)	Method 23	3-fluoro-4-methyl-benzoyl chloride
24d	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methoxy-benzamide hydrogen chloride	490 (MH ⁺)	Method 23	4-methoxy-benzoyl chloride

METHOD 25

N-(4-Cyano-3-methyl-isothiazol-5-yl)-3-methyl-butyramide

5

To a solution of 5-amino-3-methyl-isothiazole-4-carbonitrile (method 4) (6.38 g, 45.9 mmol) in pyridine (20 mL) at 0 °C, isovaleryl chloride (6.65 g, 55 mmol) was added dropwise. After the completion of the addition the reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred overnight. The TLC and the MS showed the complete disappearance of the starting material and the reaction mixture was diluted with CHCl₃ (200 mL), washed with water (200 mL), 2N HCl (225 mL), satd. NaHCO₃ (200 mL), brine (200 mL) and dried over Na₂SO₄. Concentration of the CHCl₃ layer

10

31

- 50 -

provided the product which was triturated from CH_2Cl_2 /hexanes (1/10) and filtered off to isolate N-(4-cyano-3-methyl-isothiazol-5-yl)-3-methyl-butyramide (8.1 g, 79%) as an off-white crystalline solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, 6H), 2.18-2.32 (m, 1H), 2.46 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 9.87 (bs, 1H).

5

METHOD 26

3-Methyl-5-(3-methyl-butyrylamino)-isothiazole-4-carboxylic acid amide

To a solution of N-(4-cyano-3-methyl-isothiazol-5-yl)-3-methyl-butyramide (method 25) (8 g, 35.8 mmol) in 30% aqueous NH_4OH (200 mL), was added dropwise 100 mL of hydrogen peroxide at r.t. After the completion of the addition the reaction mixture was stirred at 60 °C overnight after which the TLC showed the complete disappearance of SM. The reaction mixture was concentrated to 40 mL and extracted with chloroform (3 x 100 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated to obtain 3-methyl-5-(3-methyl-butyrylamino)-isothiazole-4-carboxylic acid amide (6.1 g, 71%) as a light yellow solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.43 (d, 2H), 2.69 (s, 3H), 5.98 (bs, 2H), 11.77 (bs, 1H).

15

METHOD 27

6-Isobutyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

20

3-Methyl-5-(3-methyl-butyrylamino)-isothiazole-4-carboxylic acid amide (method 26) (6 g, 25 mmol) was suspended in 150 mL of 30% NH_3 and then was heated to 140 °C for 5h in a pressure reactor. The mixture was cooled and neutralized to pH 7. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with water (100 mL), brine (100 mL) and concentrated to get the product which was further purified by column (silica gel) chromatography using 30% EtOAc in hexanes as eluent. Concentration of the pure product fractions provided 6-isobutyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (2.2 g, 38%) as an off-white powder. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (d, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.69 (d, 2H), 2.82 (s, 3H).

25

30

- 51 -

METHOD 28

5-Benzyl-6-isobutyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

- 5 To a solution of 6-isobutyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 27) (1.31 g, 5.8 mmol) in 20 mL of anhydrous DMF was added 1.38 g (10 mmol) of anhydrous K_2CO_3 followed by benzyl bromide (1.18 g, 6.9 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The TLC of the reaction mixture showed the complete disappearance of the SM. The reaction mixture was poured into ice-cold water and extracted with EtOAc (3X100 mL). The
- 10 combined extracts were washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The TLC and the ^1H NMR showed the presence of two products *N*-alkylated as well as *O*-alkylated products in a ratio of 7:3. The products were separated by column (silica gel, 116 g) chromatography using 10% EtOAc in hexanes. 5-Benzyl-6-isobutyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one was isolated as white crystalline solid (1.3 g, 70%). m/z 314
- 15 (MH^+), ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (d, 6H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.64 (d, 2H), 2.82 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.10-7.38 (m, 5H).

The following compounds were synthesized according to Method 28:

Method #	Compound Name	m/z	Alkylating agent
28a	5-(4-Fluoro-benzyl)-6-isobutyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	332 (MH^+)	4-fluorobenzyl bromide

20

METHOD 29

5-Benzyl-6-(1-bromo-2-methyl-propyl)-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

- 25 To a solution of 5-benzyl-6-isobutyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 28) (1.3 g, 4.2 mmol) and sodium acetate (2 g) in acetic acid (10 mL) at 100 °C, a solution of the

- 52 -

bromine (1.32 g, 8.4 mmol) in acetic acid (10 mL) was added dropwise over a period of 20 minutes. The reaction mixture was stirred at that temperature for 30 min and cooled and the TLC (eluent 10% EtOAc in hexanes) and MS showed the complete disappearance of the SM and only the product. The reaction mixture was poured into ice water and extracted with EtOAc (3 X 60 mL) and the organic layers were combined and washed with 2% sodium thiosulfate solution (60 mL), water (100 mL), brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. Concentration of the organic layer provided 5-benzyl-6-(1-bromo-2-methyl-propyl)-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (1.61 g, 99%) as white crystalline solid. *m/z* 394 (MH⁺), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.54 (d, 3H), 1.11 (d, 3H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 4.42 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 7.12-7.42 (m, 5H).

The following compounds were synthesized according to Method 29:

Method #	Compound Name	<i>m/z</i>
29a	6-(1-Bromo-2-methyl-propyl)-5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	412 (MH ⁺)

METHOD 30

6-(1-Azido-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

To a solution of 5-benzyl-6-(1-bromo-2-methyl-propyl)-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 29) (0.6 g, 1.52 mmol) in anhydrous DMF (20 mL), sodium azide (0.65 g, 10 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The TLC of the RM showed the complete disappearance of the starting bromide. The reaction mixture was poured into ice water (300 mL) and extracted with EtOAc (3 X 100 mL). The organic layer was washed with water (100 mL), brine (100 mL) and dried (Na₂SO₄). Concentration of the organic layer provided the product which was purified by column (silica gel) chromatography using 30% EtOAc in hexanes as eluent to isolate 6-(1-azido-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (0.506 g, 94%) as a low melting solid. *m/z* 355

- 53 -

(MH⁺), 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.57 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 2.50-2.74 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.12-7.40 (m, 5H).

The following compounds were synthesized according to Method 30:

5

Method #	Compound Name	m/z
30a	6-(1-Azido-2-methyl-propyl)-5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	373 (MH ⁺)

METHOD 31

6-(1-Amino-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

10

To a solution of 6-(1-azido-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 30) (0.5 g, 1.41 mmol) in methanol (20 mL) was added 5% Pd/C (20% by wt.) and the resulting mixture was stirred at r.t. in an atmosphere of H₂ and the progress of the reaction was monitored by MS. After the disappearance of the starting material the reaction mixture was filtered through celite and washed with EtOAc. Concentration of the filtrate provided 6-(1-amino-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one as a thick oil. The product was used as such in the next reaction with out further purification. m/z 349 (MH⁺)

20 The following compounds were synthesized according to Method 31:

Method #	Compound Name	m/z
31a	6-(1-Amino-2-methyl-propyl)-5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	367 (MH ⁺)

33

- 54 -

METHOD 32

{3-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propylamino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester

5

To a solution of 6-(1-amino-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 31) in dichloromethane (30 mL), 4 Å molecular sieves (5 g) was added followed by (3-oxo-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 3 h and the progress of the reaction was monitored by MS. After the complete disappearance of the starting amine, a catalytic amount of acetic acid was added to the reaction followed by sodium triacetoxyborohydride (1.2 eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. overnight. After the completion of the reaction (MS), the reaction mixture was filtered and the residue was washed with dichloromethane and the filtrate was washed with water (100 mL), brine (100 mL) and concentrated to get the product which was used as such for the next reaction.

10

15 m/z 486 (MH^+)

The following compounds were synthesized according to Method 32:

Method #	Compound Name	m/z
32a	(3-{1-[5-(4-Fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propylamino}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester	504 (MH^+)

20 METHOD 33

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide

25

To a solution of the {3-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propylamino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (method 31) in pyridine (10 mL) at r.t., a solution of the *p*-toluoyl chloride (0.616 g, 4 mmol) in dichloromethane (10 mL)

- 55 -

was added dropwise and the resulting solution was stirred at r.t. for 2 days. after which the TLC showed the disappearance of most of the SM. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) washed with water (2 X 100 mL), brine (100 mL) and dried (Na₂SO₄). Concentration of the organic layer provided the product which was purified by column (silica gel)

5 chromatography using 20-30% EtOAc in hexanes as eluent. Yield = 0.276 g of amide. The acylated product was dissolved in 4M HCl in 1,4-dioxane and the mixture was stirred at r.t. for 20 min and the TLC showed the complete disappearance of the starting material. The reaction mixture was concentrated in a rotary evaporator and the residue was triturated with ether. The precipitated product was filtered off and washed with ether and dried under *vacuo* to yield N-(3-amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide as the hydrochloride salt (196 mg, 99%). White powder, mp. 139-140 °C *m/z* 504 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆ 300MHz, 96 °C) δ: 0.45 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.12-1.30 (m, 1H), 1.46-1.63 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.64-2.7 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 5.06 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 9H), 7.71 (bs, 3H).

The following compounds were synthesized according to Method 33:

Method #	Compound Name	<i>m/z</i>
33a	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-[5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide	522 (MH ⁺)

METHOD 34

3-Methyl-5-(3-methyl-butyryl)-isoxazole-4-carboxylic acid amide

A mixture of 5-amino-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid amide (10 g, 70 mmol) in 25 ml of isovaleric anhydride was stirred at 110-145°C for 1h. The brown solution was diluted with hexane (500 ml) and cooled down. The precipitated gum was separated from the mixture and

34

- 56 -

washed with hexane, dried in vacuo. 3-Methyl-5-(3-methyl-butyryl)-isoxazole-4-carboxylic acid amide was obtained as a yellow gum. Further used without purification in method 35.

METHOD 35

5 6-Isobutyl-3-methyl -5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

A suspension of 3-methyl-5-(3-methyl-butyryl)-isoxazole-4-carboxylic acid amide (method 34) (split into 40 vials) in 3.5 ml of 2N NaOH aq was subjected to microwave irradiation at 140°C for 20min. The resulting solution was cooled with an ice bath, and the pH was adjusted to 1-3 with concentrated HCl. The solid was filtered, washed with water, dried over vacuum at 40°C overnight. 6-Isobutyl-3-methyl -5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (8 g) was obtained as a white solid. 55% yield for two steps.

m/z: 208 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.76 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (d, 2H), 12.55 (s, 1H).

METHOD 36

15 5-Benzyl-6-isobutyl-3-methyl -5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

A suspension of 6-isobutyl-3-methyl -5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 35) (5 g, 24.4 mmol), benzylbromide (4.17 g, 24.4 mmol), potassium carbonate (6.7 g, 48.8 mmol) in 20 ml DMF was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was diluted with water, extracted with ethyl acetate (100 ml × 3), the combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated, purified by flash column chromatography (elute: hexane-ethyl acetate = 7:1). 5-benzyl-6-isobutyl-3-methyl -5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one was obtained as white solid (3 g, 10.1 mmol) (41%).

m/z: 298 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.90 (d, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.75 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.22-7.43 (m, 5H).

- 57 -

The following compounds were synthesized according to Method 36:

Method #	Compound Name	m/z
36a	5-(4-Fluoro-benzyl)-6-isobutyl-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	316 (MH ⁺)

METHOD 37

5 5-Benzyl-6-(1-bromo-2-methyl-propyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

A solution of 5-benzyl-6-isobutyl-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 36) (130 mg, 0.44 mmol) and sodium acetate (90 mg, 1.09 mmol, 2.5 eq) in glacial acetic acid (2 ml) was treated with a preformed bromine solution (0.7 ml bromine in 10 ml of
10 glacial acetic acid) (1.54 ml, 2 mmol). The mixture was stirred at 110-120°C for 1 day. Excess bromine (1.54 ml, 2 mmol) was added to the mixture every 4 hours for two times at 110-120°C. Water was added to the mixture to which was subsequently added potassium carbonate and extracted with methylene chloride (20 ml x 3), the combined organic phases were washed with
15 water and dried over anhydrous sodium sulfate, then concentrated to give the product which was purified by ISCO (elute: hexane-ethyl acetate). 100 mg (60%) of 5-benzyl-6-(1-bromo-2-methyl-propyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one was obtained as a yellow gum.
m/z: 377 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.55 (d, 3H), 1.02 (d, 3H), 2.48 (m, 4H), 4.75 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H).

20 The following compounds were synthesized according to Method 37:

Method #	Compound Name	m/z
37a	6-(1-Bromo-2-methyl-propyl)-5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	396 (MH ⁺)

METHOD 38

- 58 -

6-(1-Azido-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one

A suspension of 5-benzyl-6-(1-bromo-2-methyl-propyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 37) (100 mg, 0.266 mmol) and sodium azide (34.5 mg, 0.53 mmol) in DMF (2 ml) was stirred at 60°C for 1h. Water (5 ml) was added to the mixture and then extracted with ethyl acetate (3 x 20 ml). The combined organic phases were washed with brine (10 ml), dried over sodium sulfate, concentrated to obtain 6-(1-azido-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one which was purified by ISCO (Hexane-Ethyl acetate). 50mg (56%) of a colorless oil was obtained.

m/z: 339 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.60 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.19 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 5H).

The following compounds were synthesized according to Method 38:

Method #	Compound Name	<i>m/z</i>
38a	6-(1-Azido-2-methyl-propyl)-5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	357 (MH ⁺)

METHOD 39**6-(1-Amino-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one**

A mixture of 6-(1-azido-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one (method 38) (40 mg, 1.118 mmol), triphenylphosphine (62 mg, 0.237 mmol) and water (4 µl) in THF was stirred at 60°C for 5 hours. Excess amount of water (30 µl) was added to the mixture and stirred at 60°C for another 10 hours. The volatile solvent was distilled out, the product was purified by ISCO (Ethyl acetate : hexane = 60%. 25 mg (68%) of 6-(1-amino-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one was obtained as colorless oil.

m/z: 313 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.55 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.15 (br, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H).

- 59 -

The following compounds were synthesized according to Method 39:

Method #	Compound Name	m/z
39a	6-(1-Amino-2-methyl-propyl)-5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-5H-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	331 (MH ⁺)

5

METHOD 40

{3-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propylamino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester

10

A mixture of 6-(1-amino-2-methyl-propyl)-5-benzyl-3-methyl-5H-isoxazolo [5,4-d]pyrimidin-4-one (method 39) (20 mg, 0.064 mmol) and (3-oxo-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (11 mg, 0.064 mmol) in methylene chloride (5 ml) with dried 4ÅMS was stirred for 1h at room temperature. Then sodium triacetoxyborohydride (2eq) and 1 drop of acetic acid were added to the mixture. The mixture was stirred at room temperature for 1 day. The mixture was

15 filtered through a 2µ cartridge, the filtrate was concentrated, the mixture was purified by ISCO (elute: ethyl acetate-hexane = 30% ~ 60%) to give 18 mg (60%) of {3-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propylamino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester as a white solid.

15

m/z: 470 (MH⁺), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.65 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.32 (d, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.55 (br, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H).

20

25

The following compounds were synthesized according to Method 40:

- 60 -

Method #	Compound Name	m/z
40a	(3-{1-[5-(4-Fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propylamino}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester	488 (MH ⁺)

METHOD 41

{3-[[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester

5

A solution of {3-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propylamino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (method 40) (100 mg, 0.213 mmol) in dichloromethane (4 ml) was added toluoyl chloride (66mg, 0.426 mmol) followed by triethylamine (65 mg, 0.639 mmol). The mixture was stirred at 30-40°C for 2 days. The mixture was then diluted with dichloromethane, washed with saturated sodium bicarbonate aq. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude oil was purified by ISCO (solvent: ethyl acetate-hexane) to give {3-[[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester as white solid (115mg, 0.196 mmol). m/z: 588 (MH⁺)

10

The following compounds were synthesized according to Method 41:

Method #	Compound Name	m/z	SM	Acylating agent
41a	{3-[[1-[5-(4-Fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester	606 (MH ⁺)	Method 40a	4-methyl-benzoyl chloride

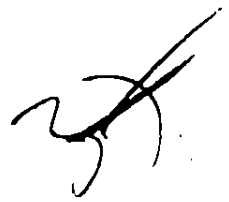
41b	{3-[[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-(3-fluoro-4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester	606 (MH ⁺)	Method 40	3-Fluoro-4-methyl-benzoyl chloride
41c	{3-[[1-(5-(4-Fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-(3-fluoro-4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester	624 (MH ⁺)	Method 40a	3-Fluoro-4-methyl-benzoyl chloride

METHOD 42

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide

A solution of {3-[[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-(4-methyl-benzoyl)-amino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (method 41) (0.2 mmol) in 3 ml of 4 M HCl in dioxane was stirred at room temperature for 2hr. The solvent was distilled off by vacuo, the residue was dried at 40-50°C for overnight under vacuum. N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide was obtained as the HCl salt. *m/z* 488 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-*d*₆): 0.48 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.23-7.39 (m, 9H), 7.63 (br, 3H).

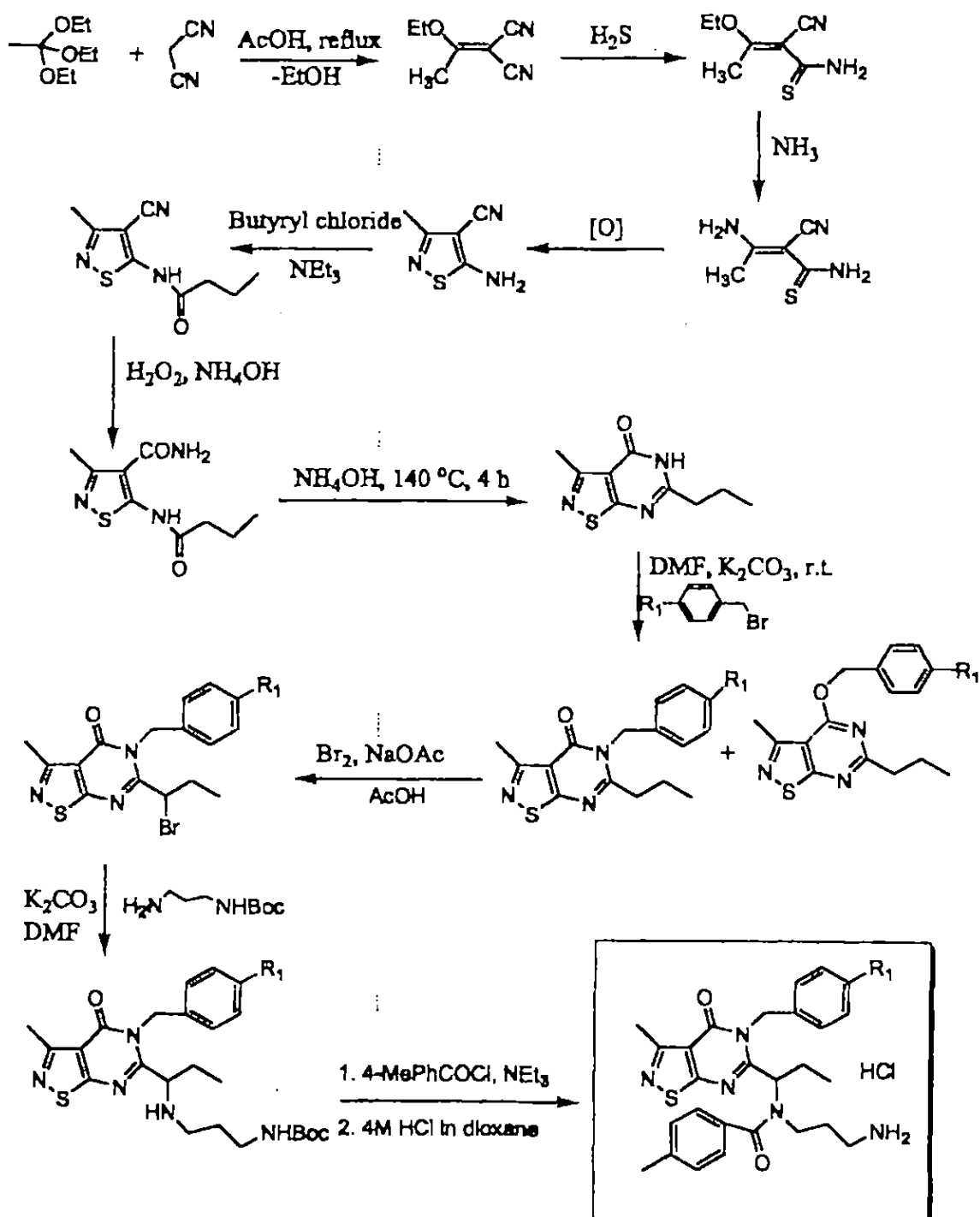
The following compounds were synthesized according to Method 42:



Method #	Compound Name	m/z
42a	N-(3-Amino-propyl)-N-{1-[5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propyl}-4-methyl-benzamide	506 (MH ⁺)
42b	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide	506 (MH ⁺)
42c	N-(3-Amino-propyl)-3-fluoro-N-{1-[5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propyl}-4-methyl-benzamide	524 (MH ⁺)

- 63 -

EXAMPLE A-1



- 64 -

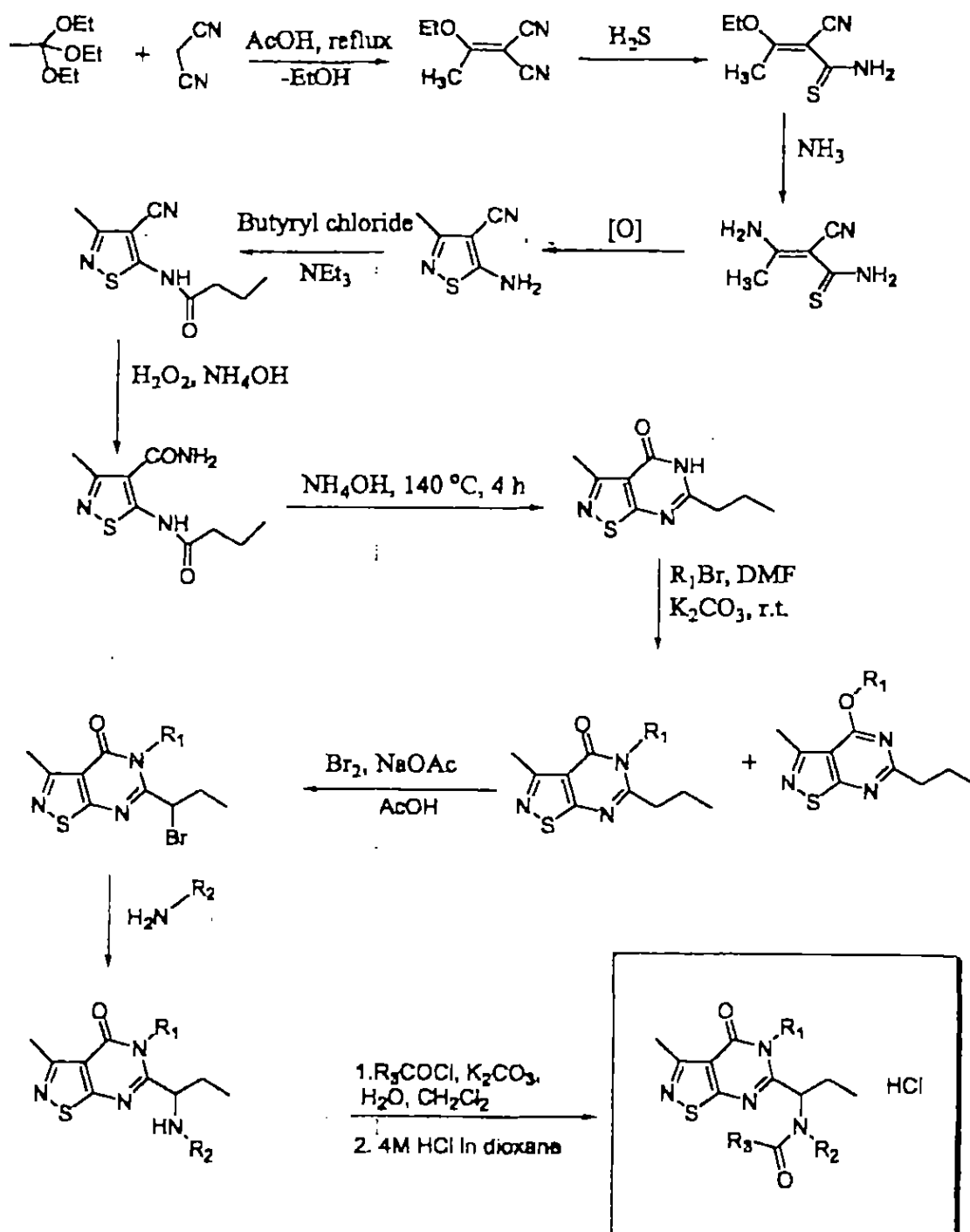
EXAMPLES A1

The following compounds were synthesized according to synthetic scheme A-1 above:

Ex.	Compound	¹ H NMR	m/z	SM
A1-1	<i>N</i> -(3-Amino-propyl)- <i>N</i> -[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo-[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.79 (bs, 3H), 7.37-6.95 (m, 9H), 5.77 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.83 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.74-1.40 (m, 2H), 0.63 (t, 3H)	m/z 490 (MH ⁺)	Method 11
A1-2	<i>N</i> -(3-Amino-propyl)- <i>N</i> -[1-(5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.76 (bs, 3H), 7.27-7.05 (m, 8H), 5.70 (d, 1H), 5.49 (bs, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.74-1.38 (m, 2H), 0.66 (t, 3H)	m/z 507 (MH ⁺)	Method 11

- 65 -

EXAMPLE A-2



39

- 66 -

EXAMPLES A2

The following compounds were synthesized according to synthetic scheme A-2 above:

Ex.	Compound	¹ H NMR	m/z	SM
A2-1	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-bromo-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 500MHz, 96 °C) δ: 7.80 (br, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.95 (d, 1H), 3.38 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 2H), 0.68 (t, 3H)	m/z 556 (MH ⁺)	Method 13
A2-2	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-chloro-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.56-7.12 (m, 9H), 5.81 (d, 1H), 5.58 (bs, 1H), 4.94 (d, 1H), 3.39 (bm, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.46 (hidden by DMSO), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83-1.420 (m, 2H), 0.69 (t, 3H)	m/z 510 (MH ⁺)	Method 13
A2-3	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.52-7.09 (m, 9H), 5.81 (d, 1H), 5.54 (bs, 1H), 4.93 (d, 1H), 3.39 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.46 (2H, hidden by DMSO), 2.31 (s, 3H), 2.16 (m,	m/z 508 (MH ⁺)	Method 13

- 67 -

		1H), 1.92 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.67 (t, 3H)		
A2-4	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-2,3-dichloro-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.72-7.29 (m, 9H), 5.93 (d, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.10 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.70 -1.50 (m, 2H), 0.70 (t, 3H)	m/z 545 (MH ⁺)	Method 13
A2-5	Naphthalene-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-amide hydrogen chloride	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 300MHz, 96 °C) δ: 8.00-7.98 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.83 (d, 1H), 5.67 (bs, 1H), 4.98 (d, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.74 (t, 3H)	m/z 526 (MH ⁺)	Method 13
A2-6	Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.99-7.85 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.25 (bm, 2H), 7.05 (bm, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.66 (bs,	m/z 532 (MH ⁺)	Method 13

40

- 69 -

A2-10	N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-benzamide	¹ H NMR (DMSO-d6 500MHz, 96 °C) δ: 7.35-6.88 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.40 (bs, 1H), 4.80 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.52-2.50 (2s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.15-1.98 (m, 2H), 0.70 (t, 3H)	m/z 504 (MH ⁺)	Method 14
A2-11	N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-dimethylamino-propyl)-4-methyl-benzamide	¹ H NMR (DMSO-d6 300MHz, 96 °C) δ: 7.44-7.00 (m, 9H), 5.82 (d, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.41 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 2.39 (bm, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.66 (t, 3H)	m/z 518 (MH ⁺)	Method 14

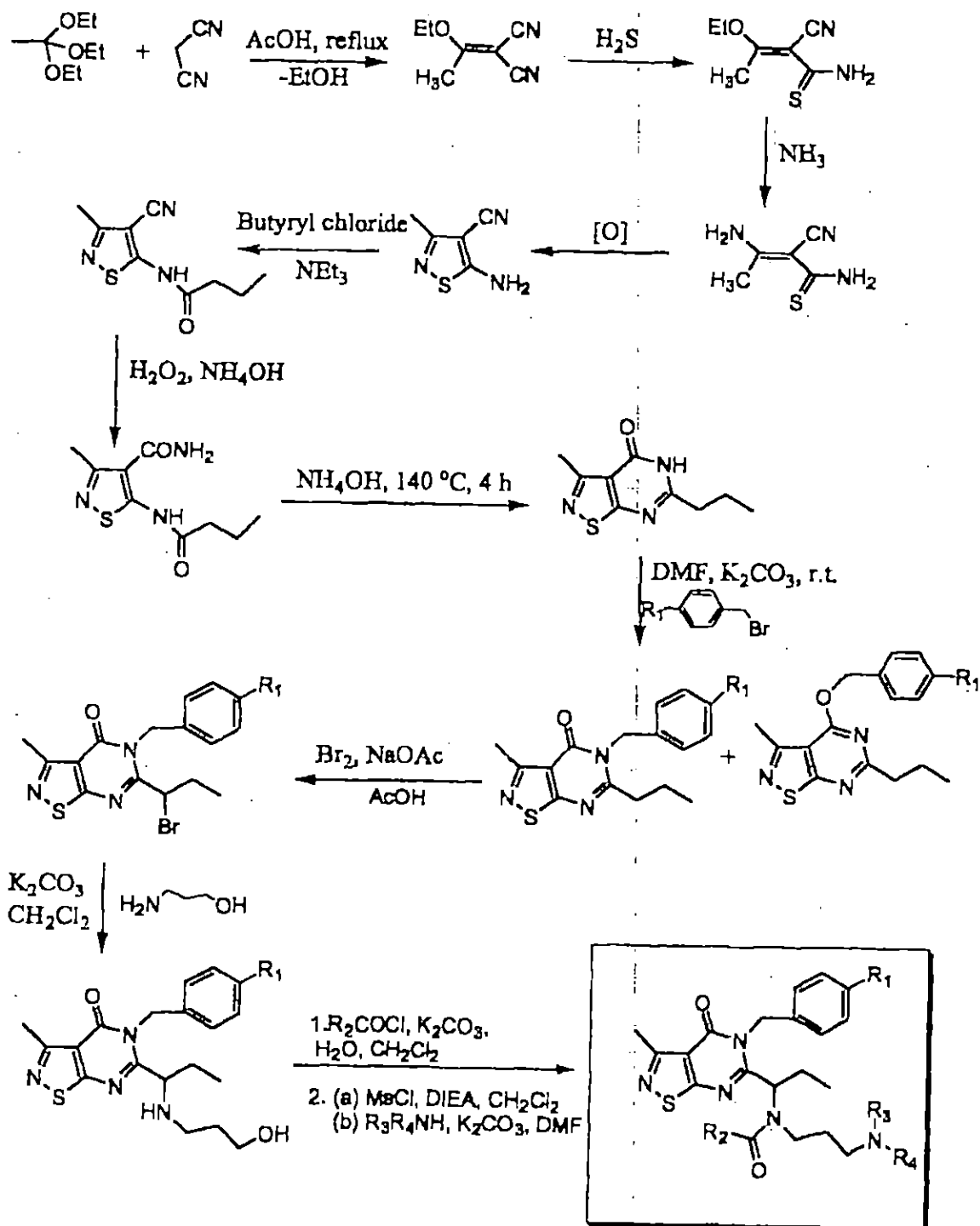
- 68 -

	yl)-propyl]-amide hydrogen chloride	¹ H), 4.96 (d, 1H), 3.65 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 1H), 0.713 (t, 3H)		
A2-7	N-Azetidin-3-ylmethyl-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 500MHz, 96 °C) δ: 7.75-7.20 (m, 9H), 5.50 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.82 (t, 3H)	m/z 502 (MH ⁺)	Method 13
A2-8	N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-N-piperidin-3-ylmethyl-benzamide	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.31-6.94 (m, 9H), 5.81 (m, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.72 (bm, 1H), 3.05 (bm, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (bm, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 32H), 1.78 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 0.65 (t, 3H)	m/z 530 (MH ⁺)	Method 13
A2-9	N-(2-Amino-ethyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 500MHz, 96 °C) δ: 7.35-6.88 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 2H), 0.60 (t, 3H)	m/z 476 (MH ⁺)	Method 13

CH

- 70 -

EXAMPLE B



- 71 -

The following compounds were synthesized according to Example B above:

Ex.	Compound	¹ H NMR	m/z	SM
B-1	<i>N</i> -[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)propyl]- <i>N</i> -[3-(isopropylamino)propyl]-4-methylbenzamide	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 400MHz, 96 °C) δ: 7.35-7.00 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.40 (t, 2H), 3.05 (b, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.63 (b, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.10 (d, 6H), 0.65 (t, 3H)	m/z 532 (MH ⁺)	Method 16

- 72 -

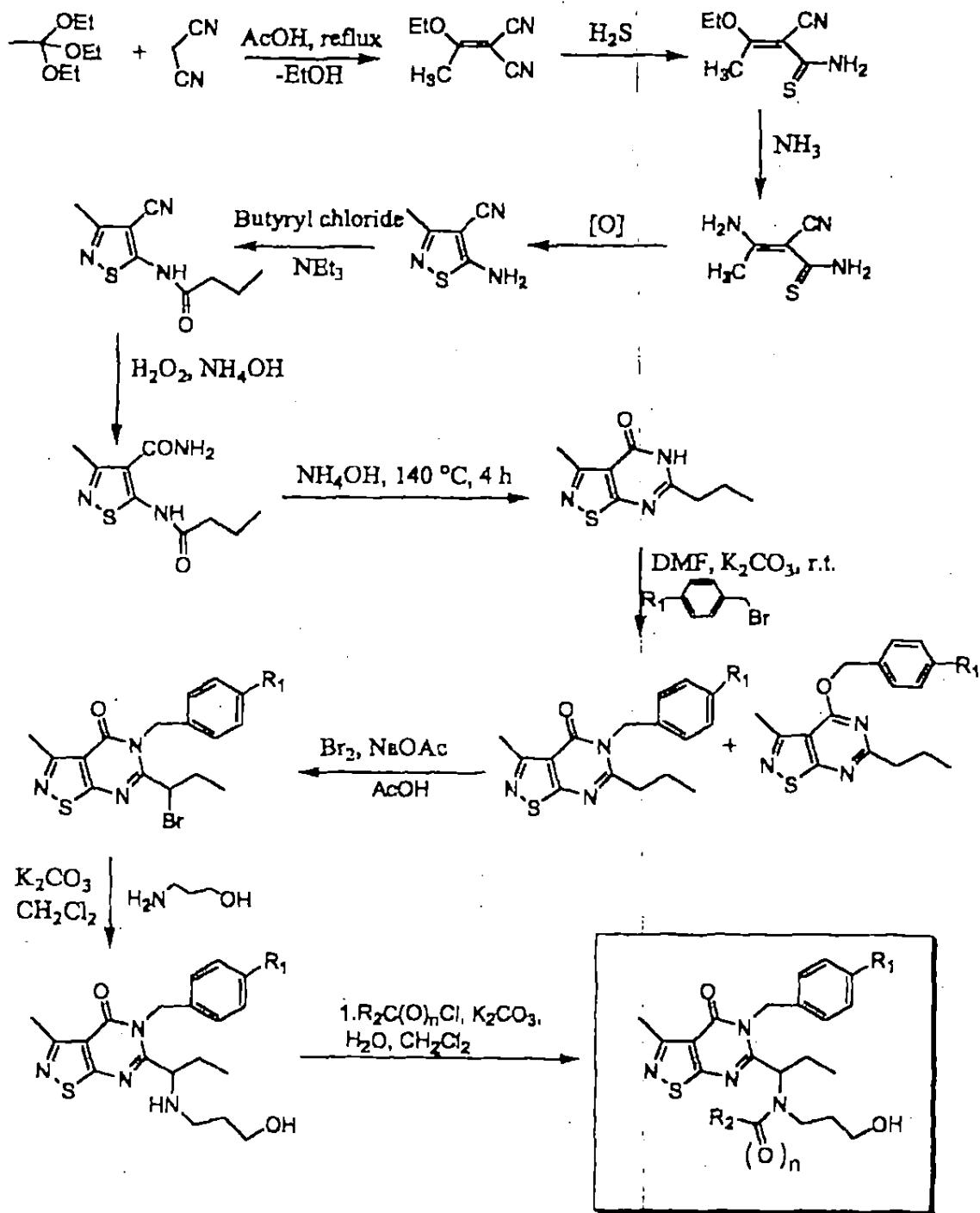
B-2	<i>N</i> -[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)propyl]- <i>N</i> -[3-(cyclopropylamino)propyl]-4-methylbenzamide	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 400MHz, 96 °C) δ: 7.45-7.00 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.52 (bs, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.43 (b, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.65 (b, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-1.15 (various m, 9H), 0.65 (t, 3H)	<i>m/z</i> 530 (MH ⁺)	Method 16
B-3	<i>N</i> -(3-azetidin-1-ylpropyl)- <i>N</i> -[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)propyl]-4-methylbenzamide	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 400MHz, 96 °C) δ: 7.40-7.00 (m, 9H), 5.85 (d, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.40 (b, 2H), 2.90 (b, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.50 (b, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (bm, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 3H), 0.65 (t, 3H)	<i>m/z</i> 530 (MH ⁺)	Method 16
B-4	<i>N</i> -[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)propyl]-4-methyl- <i>N</i> -[3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl) benzamide	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 500MHz, 96 °C) δ: 7.35-7.07 (m, 9H), 5.82 (d, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.60 (b, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.50 (6H hidden by DMSO), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.65 (various m, 6H), 1.55-1.40 (m, 1H), 0.66 (t, 3H)	<i>m/z</i> 544 (MH ⁺)	Method 16
B-5	<i>N</i> -[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydroisothiazolo-[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)propyl]-4-	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 400MHz, 96 °C) δ: 7.50-6.85 (m, 9H), 5.74 (d, 1H), 5.30 (bs, 1H),	<i>m/z</i> 504 (MH ⁺)	Method 16

- 73 -

	methyl-N-[3-(methylamino) propyl] benzamide	4.60 (d, 1H), 3.80 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39-2.00 (m, 2H), 1.99- 1.80 (m, 2H), 0.62 (t, 3H)		
--	--	--	--	--

- 74 -

EXAMPLE C



- 75 -

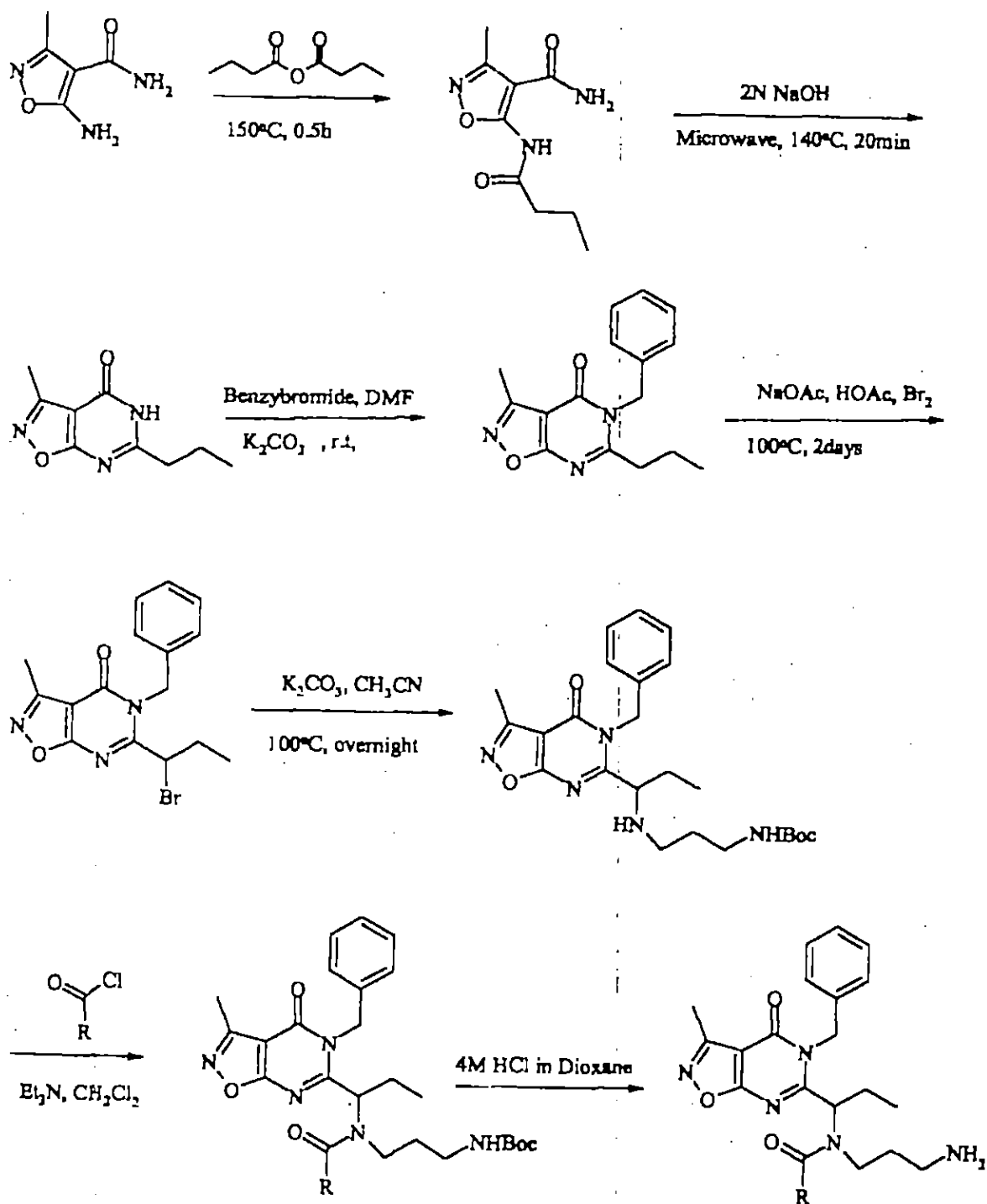
The following compounds were synthesized according to synthetic scheme C above:

Ex.	Compound	¹ H NMR	m/z	SM
C-1	N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-hydroxy-propyl)-4-methyl-benzamide	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 500MHz, 96 °C) δ: 7.40-7.10 (m, 9H), 5.85 (d, 1H), 5.69 (bs, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.37 (t, 2H), 3.05 (bm, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.71 (t, 3H)	m/z 491 (MH ⁺)	Method 14
C-2	5-Benzyl-6-{1-[(3-hydroxy-propyl)-(4-methyl-benzyl)-amino]-propyl}-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 500MHz, 96 °C) δ: 7.40-6.85 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.65 (t, 3H)	m/z 477 (MH ⁺)	Method 17

- 76 -

CH

EXAMPLE D



The following compounds were synthesized according to synthetic scheme D above:

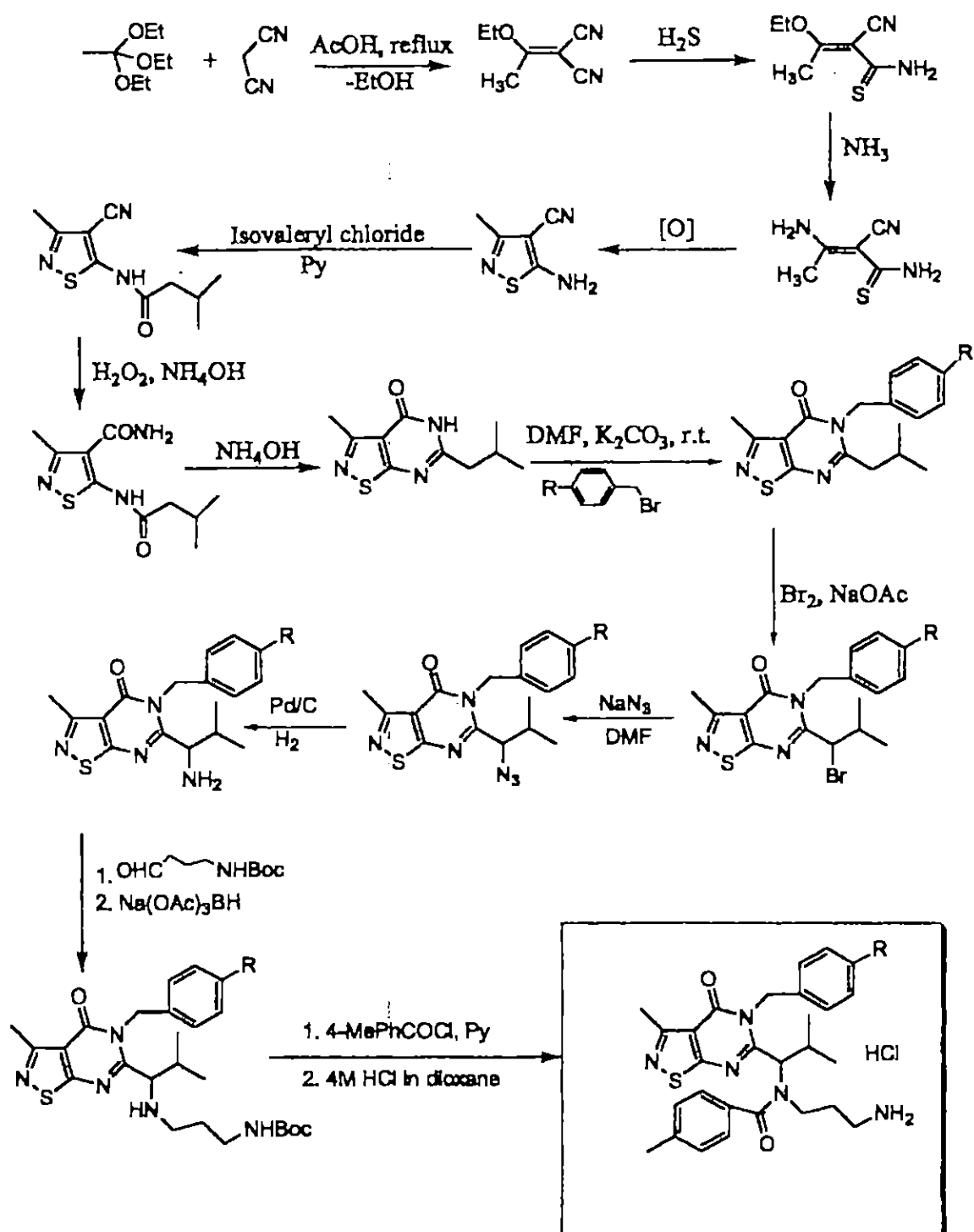
Ex.	Compound	¹ H NMR	m/z	SM
D-1	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ: 7.73 (br, 3H), 7.24-7.35 (m, 7H), 7.07 (br, 2H), 5.77 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.50 (br, 1H), 4.85 (br, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 0.68 (t, 3H)	m/z 474 (MH ⁺)	Method 24
D-2	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-fluoro-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ: 7.85 (br, 3H), 7.13-7.42 (m, 9H), 5.78 (d, J=16.2Hz, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.98 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.70 (t, 3H)	m/z 478 (MH ⁺)	Method 24
D-3	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-2,3-dichloro-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ: 7.67-7.80 (m, 4H), 7.29-7.47 (m, 7H), 5.92 (d, 1H), 5.83 (br, 1H), 5.14 (d, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m,	m/z 529 (MH ⁺)	Method 24

- 78 -

		1H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.70 (br, 3H)		
D-4	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.77 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 4H), 5.77 (d, 1H), 5.50 (br, 1H), 4.90 (br, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.31 (d, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.69 (t, 3H)	m/z 492 (MH ⁺)	Method 24
D-5	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methoxy-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.71 (br, 1H), 6.99-7.35 (m, 9H), 5.77 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.90 (d, J=16.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 0.68 (t, 3H)	m/z 490 (MH ⁺)	Method 24

- 79 -

EXAMPLE E



40

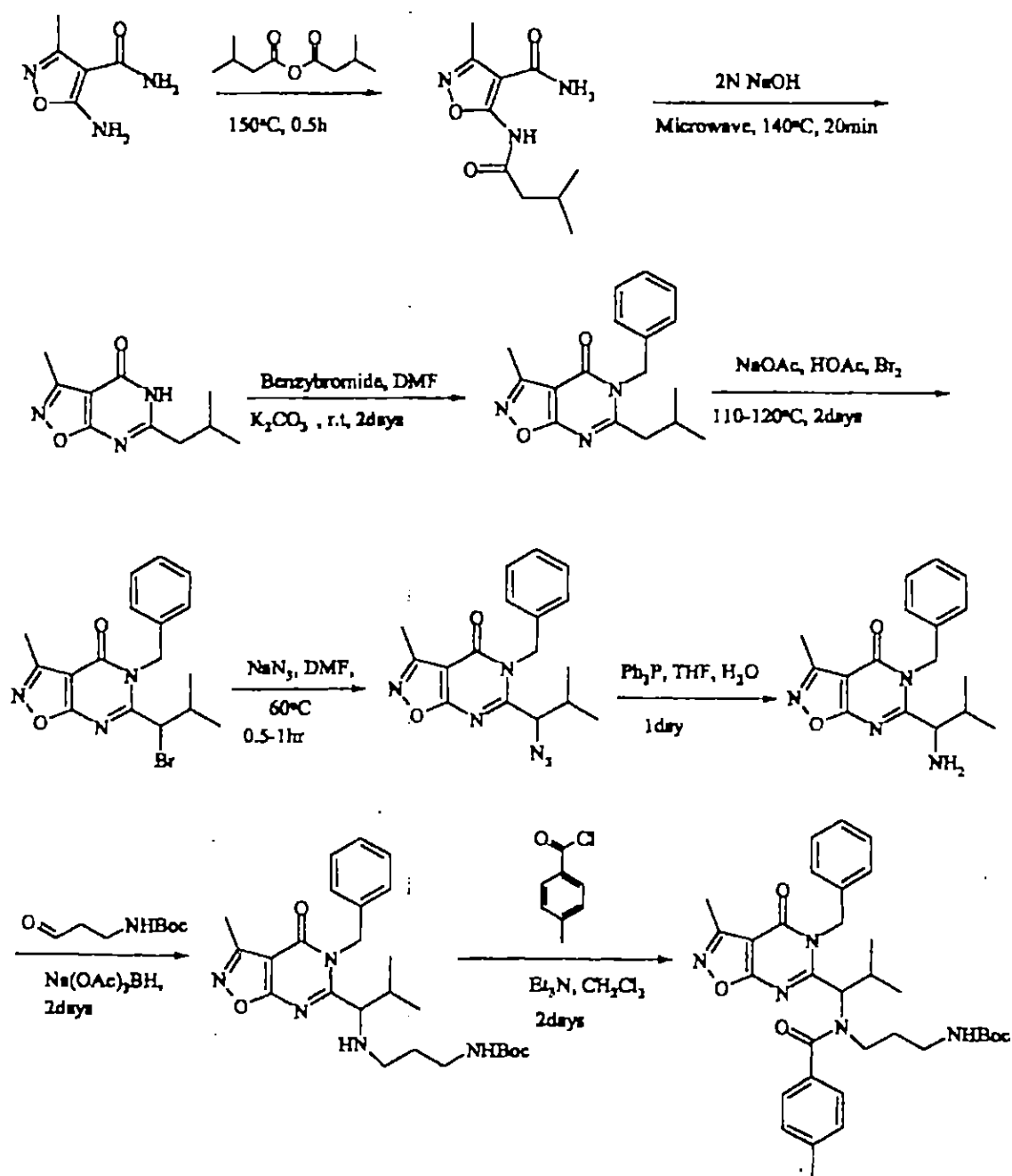
- 80 -

The following compounds were synthesized according to synthetic scheme E above:

Ex.	Compound	¹ H NMR	m/z	SM
E-1	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (300 MHz, 96°C, DMSO-d ₆) δ: 7.71 (bs, 3H), 7.20-7.40 (m, 9H), 5.90 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 3.34 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64-2.7 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.46-1.63 (m, 1H), 1.12-1.30 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 0.45 (d, 3H)	m/z 504 (MH ⁺)	Method 33
E-2	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (300 MHz, 96°C, DMSO-d ₆) δ: 7.12-7.67 (m, 11H), 5.86 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 3.35 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.10-1.28 (m, 1H), 0.92 (d, 3H), 0.47 (d, 3H)	m/z 522 (MH ⁺)	Method 33

- 81 -

EXAMPLE F



The following compounds were synthesized according to synthetic scheme F above:

Ex.	Compound	¹ H NMR	m/z	SM
F-1	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.63 (br, 3H), 7.23-7.39 (m, 9H), 5.90 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.48 (d, 3H)	m/z 488 (MH ⁺)	Method 42
F-2	N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.63 (br, 3H), 7.10-7.40 (m, 8H), 5.90 (d, 1H), 5.64 (d, J=10Hz, 1H), 5.10 (d, J=16Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.93 (d, 3H), 0.48 (d, 3H)	m/z 506 (MH ⁺)	Method 42

- 83 -

F-3	N-(3-Amino-propyl)-N-{1-[5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propyl}-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ: 7.60 (br, 3H), 7.17-7.34 (m, 8H), 5.88 (d, J=16Hz, 1H), 5.60 (d, J=10Hz, 1H), 5.10 (d, J=16Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.50 (d, 3H)	m/z 506 (MH ⁺)	Method 42
F-4	N-(3-Amino-propyl)-3-fluoro-N-{1-[5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methyl-propyl}-4-methyl-benzamide hydrogen chloride	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.57 (br, 3H), 7.11-7.40 (m, 7H), 5.86 (d, J=16Hz, 1H), 5.61 (d, J=10Hz, 1H), 5.08 (d, J=16Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.50 (d, 3H)	m/z 524 (MH ⁺)	Method 42

Utility

5 The compounds of the present invention have utility for the treatment of neoplastic disease by inhibiting the microtubule motor protein HsEg5. Methods of treatment target Eg5 activity, which is required for the formation of a mitotic spindle and therefore for cell division. Thus, inhibitors of Eg5 have been shown to block cells in the metaphase of mitosis leading to apoptosis of effected cells, and to therefore have anti-proliferative effects. Thus Eg5 inhibitors

10 act as modulators of cell division and are expected to be active against neoplastic disease such as

- 84 -

- carcinoma of the breast, ovary, lung, colon, prostate or other tissues, as well as leukemias and lymphomas, tumors of the central and peripheral nervous system, and other tumor types such as melanoma, fibrosarcoma and osteosarcoma. Eg5 inhibitors are also expected to be useful for the treatment other proliferative diseases including but not limited to autoimmune, inflammatory, neurological, and cardiovascular diseases.

Compounds of the present invention have been shown to inhibit Eg5, as determined by Malachite Green Assay described herein.

- Compounds provided by this invention should also be useful as standards and reagents in determining the ability of a potential pharmaceutical to inhibit Eg5. These would be provided in commercial kits comprising a compound of this invention

Assays

Malachite Green Assay

- Enzymatic activity of the Eg5 motor and effects of inhibitors was measured using a malchite green assay, which measures phosphate liberated from ATP, and has been used previously to measure the activity of kinesin motors (Hackney and Jiang, 2001). Enzyme was recombinant HsEg5 motor domain (amino acids 1-369-8His) and was added at a final concentration of 6 nM to 100 μ l reactions. Buffer consisted of 25 mM PIPES/KOH, pH 6.8, 2 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 1 mM dtt, 0.01% Triton X-100 and 5 μ M paclitaxel. Malachite green/ammonium molybdate reagent was prepared as follows: for 800 ml final volume, 0.27 g of Malachite Green (J.T. Baker) was dissolved in 600 ml of H_2O in a polypropylene bottle. 8.4 g ammonium molybdate (Sigma) was dissolved in 200 ml 4N HCl. The solutions were mixed for 20 min and filtered through 0.02 μ m filter directly into a polypropylene container.

- 5 μ l of compound diluted in 12% DMSO was added to the wells of 96 well plates. 80 μ l of enzyme diluted in buffer solution above was added per well and incubated with compound for 20 min. After this pre-incubation, substrate solution containing 2 mM ATP (final concentration: 300 μ M) and 6.053 μ M polymerized tubulin (final concentration: 908 nM) in 15 μ l of buffer

- 85 -

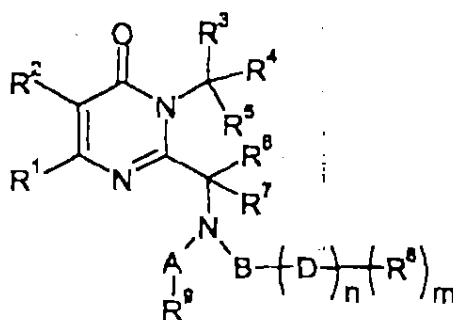
were then added to each well to start reaction. Reaction was mixed and incubated for a particular 20 min at room temperature. The reactions were then quenched by the addition of 150 μ l malachite green/ammonium molybdate reagent, and absorbance read at 650 nanometers exactly 5 min after quench using a Spectramax Plus plate reader (Molecular Devices). Data was graphed and IC_{50} s calculated using ExCel Fit (Microsoft).

4/1

- 86 -

Claims:

1. A compound having the structural formula (I):



$$m = 0, 1, 2$$

$$n = 0, 1$$

(I)

10 wherein,

A is C=O, CH₂ or SO₂;

B represents optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted cycloalkyl, or optionally substituted heterocycle;

15 D is O or N wherein O is optionally substituted with one R⁸, wherein N is optionally substituted with one or more R⁸, and when n is 0 and m is not 0, R⁸ is attached directly to B;

R¹ and R² in combination form a fused 5-membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having at least one nitrogen, oxygen or sulfur atoms, but no more than 2 oxygen atoms or 2 sulfur atoms or 1 oxygen and 1 sulfur atom;

20 R³ is independently selected from H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heterocycle;

- 87 -

R⁴ and R⁵ are independently selected from H or optionally substituted alkyl, or R⁴ and R⁵ in combination form a 3-, 4-, 5- or 6- membered ring, which may also be optionally substituted;

R⁶ and R⁷ are independently selected from H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aryl, or R⁶ and R⁷ in combination form a 3-, 4-, 5- or 6- membered ring, which may also be substituted;

R⁸ is independently selected from H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocycle;

R⁹ is independently selected from H, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocycle.

2. A compound as recited in Claim 1 wherein A is C=O or CH₂

3. A compound as recited in Claim 1 wherein A is C=O.

4. A compound as recited in Claim 1 wherein B is optionally substituted alkyl or optionally substituted heterocycle.

5. A compound as recited in Claim 1 wherein B is optionally substituted C₁₋₄alkyl.

6. A compound as recited in Claim 1 wherein B is an optionally substituted C₁₋₄alkyl wherein such substituent is independently selected from -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-cyclopropane, -N cyclobutane, azetidine, pyrrolidine, or piperidine.

- 88 -

7. A compound as recited in Claim 1 wherein D is O optionally substituted with one or more R⁸.

8. A compound as recited in Claim 1 wherein D is N optionally substituted with one or more R⁸.

9. A compound as recited in Claim 1 wherein R¹ and R² in combination form a fused 5-membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having one nitrogen atom and one sulfur atom, or one nitrogen atom and one oxygen atom.

10. A compound as recited in Claim 1 wherein R¹ and R² in combination form an optionally substituted fused isothiazole, or an optionally substituted fused isoxazole.

11. A compound as recited in Claim 1 wherein R¹ and R² in combination form a fused 5-membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having one nitrogen atom and one sulfur atom, or one nitrogen atom and one oxygen atom and wherein said substituent is selected from C₁₋₆alkyl, or halogen.

12. A compound as recited in Claim 1 wherein R³ is optionally substituted aryl.

13. A compound as recited in Claim 1 wherein R³ is optionally substituted C₅₋₇aryl.

14. A compound as recited in Claim 1 wherein R³ is optionally substituted C₅₋₇aryl wherein said substituent is independently selected from C₁₋₆alkyl, F, Cl, Br, or I.

15. A compound as recited in Claim 1 wherein R⁴ and R⁵ are H.

16. A compound as recited in Claim 1 wherein R⁶ and R⁷ are independently selected from H, or optionally substituted alkyl.

- 89 -

17. A compound as recited in Claim 1 wherein R⁶ and R⁷ are independently selected from H, or C₁₋₆alkyl.

18. A compound as recited in Claim 1 wherein R⁸ is independently selected from H,
5 optionally substituted alkyl, or optionally substituted heterocycle.

19. A compound as recited in Claim 1 wherein R⁹ is independently selected from optionally substituted aryl or optionally substituted heterocycle.

10 20. A compound as recited in Claim 1 wherein R⁹ is independently selected from aryl or heterocycle either of which is optionally substituted with 1 or 2 substituents wherein said substituent is independently selected from -C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, F, Cl, Br, I.

15 21. A compound as recited in Claim 1 wherein R⁹ is C₃₋₇aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents wherein said substituent is independently selected from -C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, F, Cl, Br, I.

22. A compound as recited in Claim 1 wherein:

n is 0

20 A is CO or CH₂;

B is optionally substituted C₁₋₆alkyl;

R¹ and R² in combination form a fused 5 membered heteroaryl;

R³ is optionally substituted C₃₋₇aryl.

R⁴ and R⁵ are H;

25 R⁶ and R⁷ are independently selected from H or optionally substituted alkyl;

R⁹ is optionally substituted aryl or optionally substituted heterocycle.

23. A compound as recited in Claim 1 wherein:

n is 0

30 A is CO or CH₂;

- 90 -

B is C₁₋₆alkyl optionally substituted with one of the following -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-cyclopropane, -N cyclobutane, azetidine, pyrrolidine, or piperidine.

R¹ and R² in combination form a fused 5- membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having one nitrogen atom and one sulfur atom, or one nitrogen atom and one oxygen atom.

R³ is optionally substituted phenyl;

R⁴ and R⁵ are H;

R⁶ and R⁷ are independently selected from H or optionally substituted -C₁₋₆alkyl;

R⁹ is optionally substituted aryl

24. A compound as recited in Claim 1 wherein:

n is 0;

A is CO;

B is C₁₋₆alkyl optionally substituted with one of the following -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-cyclopropane, -N cyclobutane, azetidine, pyrrolidine, or piperidine.

R¹ and R² in combination form a fused 5- membered heteroaromatic ring that is optionally substituted with 1 or 2 substituents, said ring having one nitrogen atom and one sulfur atom, or one nitrogen atom and one oxygen atom and wherein said substituent is selected from C₁₋₆alkyl, or halogen.

R³ is optionally substituted C₃₋₇aryl wherein said substituent is independently selected from C₁₋₆alkyl, F, Cl, Br, or I.

R⁴ and R⁵ are H;

R⁶ and R⁷ are independently selected from H or -C₁₋₆alkyl;

R⁹ is C₃₋₇aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents wherein said substituent is independently selected from -C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, F, Cl, Br, I.

25. A compound as recited in Claim 1 wherein:

n is 1;

A is CO or CH₂;

- 91 -

B is optionally substituted C₁₋₆alkyl;

D is N or O

R¹ and R² in combination form a fused 5 membered heteroaryl;

R³ is optionally substituted aryl;

5 R⁴ and R⁵ are H;

R⁶ and R⁷ are H or optionally substituted alkyl;

R⁸ is H or optionally substituted C₁₋₆alkyl;

R⁹ is optionally substituted aryl.

10 26. A compound as recited in Claim 1 wherein:

n is 1;

A is CO or CH₂;

B is optionally substituted C₁₋₆alkyl;

D is N or O

15 R¹ and R² in combination form a fused isothiazole, isoxazole;

R³ is optionally substituted phenyl;

R⁴ and R⁵ are H;

R⁶ and R⁷ are H or optionally substituted alkyl;

R⁸ is H or optionally substituted C₁₋₆alkyl;

20 R⁹ is optionally substituted phenyl.

27. A compound of formula (I) selected from:

N-(3-Amino-propyl)-N-{1-[5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-
isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl]-propyl}-4-methyl-benzamide

25 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-
d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-bromo-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-
d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-chloro-benzamide;

30 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-
d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide;

- 92 -

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-2,3-dichloro-benzamide;

Naphthalene-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-amide;

5 Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-amide;

N-Azetidin-3-ylmethyl-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide;

10 N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-N-piperidin-3-ylmethyl-benzamide;

N-(2-Amino-ethyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide;

N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-benzamide;

15 N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-dimethylamino-propyl)-4-methyl-benzamide;

N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl] - N-[3-(isopropylamino)propyl]-4-methylbenzamide;

20 N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl] - N-[3-(cyclopropylamino)propyl]-4-methylbenzamide;

N-(3-azetidin-1-ylpropyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl] -4-methylbenzamide;

N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl] -4-methyl-N-[3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl) benzamide;

25 N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)propyl] -4-methyl-N-[3-(methylamino) propyl] benzamide;

N-[1-(5-Benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-N-(3-hydroxy-propyl)-4-methyl-benzamide;

30 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide;

- 93 -

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide;

5 5-Benzyl-6-[1-[(3-hydroxy-propyl)-(4-methyl-benzyl)-amino]-propyl]-3-methyl-5H-isothiazolo[5,4-d]pyrimidin-4-one;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide;

10 N-(3-Amino-propyl)-3-fluoro-N-[1-(5-(4-fluoro-benzyl)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-benzamide;

15 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-fluoro-benzamide;

20 N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-2,3-dichloro-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide;

N-(3-Amino-propyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-propyl]-4-methoxy-benzamide.

25

28. A compound according to any one of claims 1 to 27, for use as a medicament.

29. The use of a compound as defined in any one of claims 1 to 27, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of disorders associated with cancer.

30

- 94 -

30. A method for the treatment of cancer associated with comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 27.

5 31. A method for the prophylaxis treatment of cancers associated with comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 27.

10 32. A method for the treatment or prophylaxis of cancer comprising administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 27 or a pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 27.

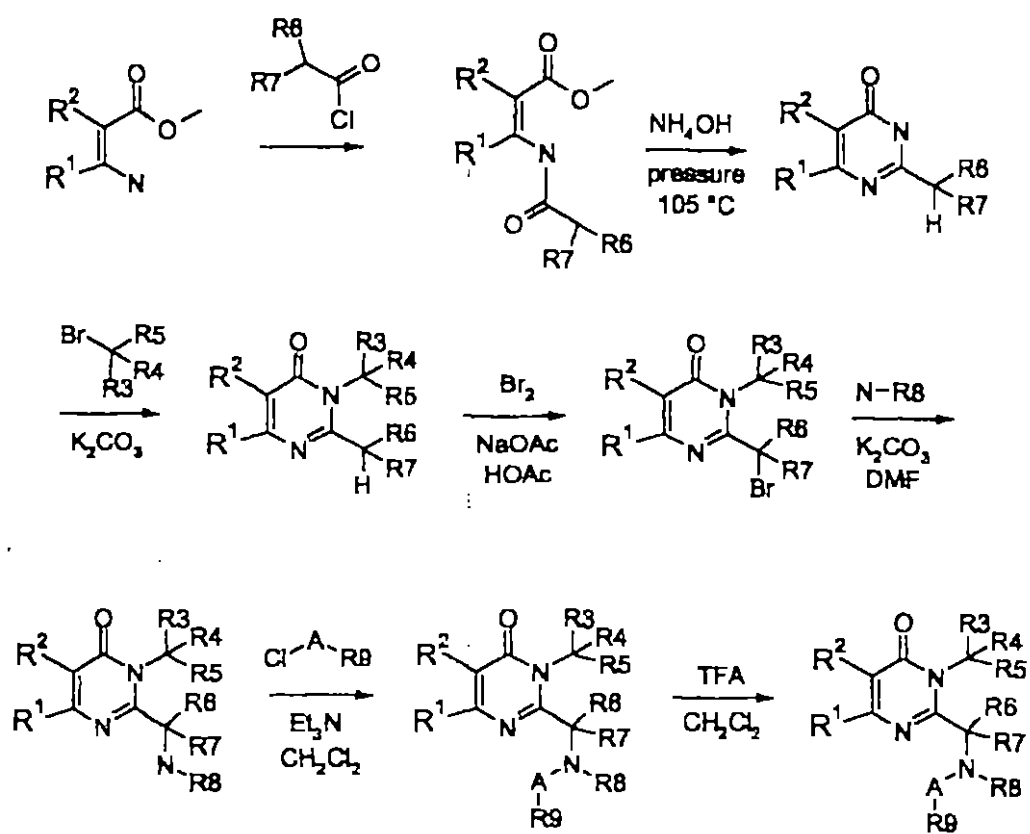
15 33. A method of producing a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment with comprises administering to said animal an effective amount of a compound as claimed in any of claims 1 to 27.

34. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 27, or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

20

35. A process for preparing a compound of structural formula (I) as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof which process comprises:

- 95 -



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
16 de Septiembre de 2004 (16.09.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/078758 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 471/04, 487/04, 491/044, 495/04, 513/04, A61K 31/519, A61P 35/00, 29/00, 19/08, 19/02, 17/08

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000304

(22) Fecha de Presentación Internacional:
4 de marzo de 2004 (04.03.2004)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0300627-7 7 de marzo de 2003 (07.03.2003) SE
0301138-4 15 de abril de 2003 (15.04.2003) SE
0301697-9 10 de junio de 2003 (10.06.2003) SE
0302826-3 24 de octubre de 2003 (24.10.2003) SE

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): ASTRAZENECAB AB [SE/SE]; Södertälje, SE-151 85 (SE).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
AQUILA, Brian [US/US]; Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). BLOCK, Michael, Howard [GB/US]; Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). DAVIES, Audrey [US/US]; Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). EZHUTHACHAN, Jayachandran [IN/US]; Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). FILLA, Sandra [US/US]; 1542 Arborwoods Drive, Brownsburg, Indiana 46112 (US). LUKE, Richard, William [GB/GB];

Astrazeneca R & d Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PONTZ, Timothy [US/US]; Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). THEOCLITOU, Maria-Elena [GR/US]; Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). ZHENG, XiaoLan [CN/US]; Astrazeneca R & d Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

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

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

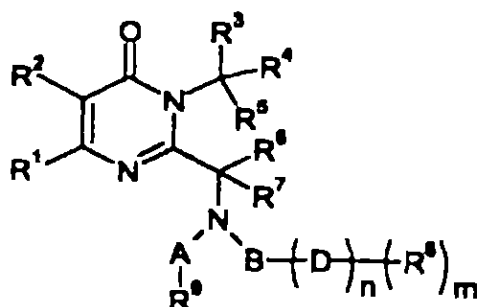
(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

[Continúa en la página siguiente]

(54) Título: HETEROCICLOS FUSIONADOS NOVEDOSOS Y SUS USOS

 $m = 0, 1, 2$ $n = 0, 1$

(I)

(57) Extracto: Esta invención se refiere a compuestos novedosos que tienen la fórmula (I) (hay que insertar aquí una fórmula química – sírvase ver copia del documento incluido con esta solicitud) m = 0, 1, 2; n = 0, 1 (I) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁸ son como se definen en la especificación, y a sus composiciones farmacéuticas y a sus métodos de empleo. Estos compuestos novedosos facilitan un tratamiento o profilaxis del cáncer.



— antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibir modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

HETEROCICLOS FUSIONADOS NOVEDOSOS Y SUS USOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a heterociclos fusionados novedosos, sus composiciones farmacéuticas y métodos de uso. Adicionalmente, la presente invención concierne a métodos terapéuticos para el tratamiento y la prevención de cánceres.

Antecedentes de la invención

Una subclase de medicamentos anti-cáncer empleados en la actualidad en forma extensiva en la clínica (taxanos, alcaloides de acción antineoplásica "*vinca-alkaloids*") se dirigen a microtúbulos y bloquean el ciclo de división celular interfiriendo el ensamble o desensamble normal del huso mitótico (véase Chabner, B. A., Ryan, D. P., Paz-Ares, I., García-Carbonero, R., y Calabresi, P: Antineoplastic agents. In Hardman, J. G., Limbird, L.E., y Gilman, A. G., eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, 2001, The MacGraw-Hill Companies, Inc). Taxol® (paclitaxel), uno de los medicamentos más efectivos de esta clase, es un estabilizador de microtúbulos. Éste interfiere el crecimiento normal y la contracción de microtúbulos, bloqueando en esta forma células en la metafase de la mitosis. El bloqueo mitótico se sigue a menudo por una caída en el próximo ciclo celular sin haberse dividido adecuadamente y, eventualmente, por apoptosis de estas células anormales (Blagosklonny, M.V. y Fojo, T.: Molecular effects of paclitaxel: myths and reality (a critical review). *Int J Cancer* 1999, 83:151-156.)

Algunos de los efectos secundarios del tratamiento con paclitaxel son neutropenia y neuropatía periférica. El paclitaxel es conocido por causar el agrupamiento anormal en haces "*abnormal bundling*" de microtúbulos en las células de la interfase. Además, algunos tipos de tumores son resistentes al tratamiento con paclitaxel, y otros tumores se vuelven insensibles durante el tratamiento. El paclitaxel es asimismo un sustrato para la bomba de

resistencia a múltiples medicamentos, la glucoproteína P ((véase Chabner y colaboradores, 2001).

Así, existe una necesidad de agentes anti-mitóticos efectivos, que sean más específicos y posean menos efectos secundarios que los medicamentos anti-microtúbulos, y también de agentes que sean efectivos contra tumores resistentes al taxano.

Las cinesinas son una extensa familia de proteínas motoras moleculares, que usan la energía de la hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP) para moverse en una manera gradual a lo largo de los microtúbulos. Para una reseña, véase Sablin, E.P.: Kinesins and microtubules: their structures and motor mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2000, 12:35-41 and Schief, W. R. and Howard, J.: Conformational changes during kinesin motility. *Curr Opin Cell Biol* 2001, 13:19-28.

Algunos miembros de esta familia transportan carga molecular a lo largo de los microtúbulos a los sitios en la célula donde se necesitan. Por ejemplo, algunas cinesinas se fijan a vesículas y las transportan por largas distancias a lo largo de microtúbulos en axones. Varios miembros de la familia son cinesinas mitóticas, pues juegan papeles en la reorganización de microtúbulos, que establece un huso mitótico bipolar. Los extremos negativos de los microtúbulos se originan en los centrosomas, o polos del huso, mientras que los extremos positivos se fijan al cinetocoro en la región centromérica de cada cromosoma. Por lo tanto, el huso mitótico alinea los cromosomas en la metafase de la mitosis y coordina su movimiento desde y hacia el interior de células hijas individuales en la anafase y la telofase (citocinesis). Véase Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Watson, J.D., *Molecular Biology of the Cell*, 3rd edition, Chapter 18, *The Mechanics of Cell Division*, 1994, Garland Publishing, Inc. New York.

HsEg5 (Autorización de Acceso X85137; véase Blangy, A., Lane H.A., d'Heron, P., Harper, M., Kress, M. and Nigg, E.A.: Phosphorylation by p34cdc2 regulates spindle association of human Eg5, a kinesin-related motor essential for bipolar spindle formation in vivo. *Cell* 1995, 83(7): 1159-1169) o, KSP, es una cinesia mitótica cuyos homólogos en muchos

organismos se han mostrado necesarios para la separación del centrosoma en la profase de la mitosis, y para el ensamble de un huso mitótico bipolar. Para una reseña, véase Kashina, A.S., Rogers, G.C., and Scholey, J.M.: The bimC family of kinesins: essential bipolar mitotic motors driving centrosome separation. *Biochem Biophys Acta* 1997, 1357: 257-271. La Eg5 forma un motor tetramérico, y se cree que entrecruza microtúbulos y participa en su agrupamiento en haces (Walczak, C. E., Vernos, I., Mitchison, T. J., Karsenti, E., and Heald, R.: A model for the proposed roles of different microtubule-based motor proteins in establishing spindle bipolarity. *Curr Biol* 1998, 8:903-913). Varios informes han indicado que la inhibición de la función Eg5 lleva a un bloqueo de la metafase en el cual las células despliegan husos monastrales. Recientemente se aisló un inhibidor de Eg5 llamado monastrol en un cribado a base de células para la detección de bloqueadores mitóticos (Mayer, T.U., Kapoor, T. M., Haggarty, S.J., King, R.W., Schreiber, S.L., and Mitchison, T.J.: Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science* 1999, 286: 971-974).

El tratamiento con monastrol demostró ser específico para Eg5 sobre la cadena pesada de cinesina, otro motor estrechamente relacionado con diferentes funciones (Mayer y colaboradores, 1999). El monastrol bloquea la liberación de difosfato de adenosina (ADP) del motor Eg5 (Maliga, Z., Kapoor, T. M., and Mitchison, T.J.: Evidence that monastrol is an allosteric inhibitor of the mitotic kinesin Eg5. *Chem & Biol* 2002, 9: 989-996 and DeBonis, S., Simorre, J.-P., Crevel, I. Lebeau, L, Skoufias, D. A., Blangy, A., Ebel, C, Gans, P., Cross, R., Hackney, D. D., Wade, R. H., and Kozielski, F.: Interaction of the mitotic inhibitor monastrol with human kinesin Eg5. *Biochemistry* 2003, 42: 338-349) un paso importante en el ciclo catalítico de las proteínas motoras de cinesina (para una reseña, véase Sablin, 2000; Schief and Howard, 2001). Asimismo el tratamiento con monastrol demostró ser reversible y activar el punto de control del huso mitótico que detiene la evolución del ciclo de división celular hasta que todo el ADN está disponible para que ocurra una división apropiada

(Kapoor, T.M., Mayer, T. U., Coughlin, M. L., and Mitchison, T.J.: Probing spindle assembly mechanisms with monastrol, a small molecule inhibitor of the mitotic kinesin, Eg5. *J Cell Biol* 2000, 150(5): 975-988). Informes recientes indican además que los inhibidores de Eg5 llevan la apoptosis de las células tratadas y son efectivos contra varias estirpes celulares neoplásicas y modelos neoplásicos (Mayer y colaboradores, 1999).

Aunque se cree que Eg5 no es necesaria para la mitosis en todas las células, un informe indica que está sobre-expresada en células neoplásicas (Solicitud Internacional de Patente WO 01/31335), sugiriendo que pueden ser particularmente sensibles a su inhibición. Eg5 no está presente en los microtúbulos de células de la interfase, y se dirige a los microtúbulos por la fosforilación en un punto anterior en la mitosis (Blangy y colaboradores, 1995). Véase también; Sawin, K. E. and Mitchison, T.J.: Mutations in the kinesin-like protein Eg5 disrupting localization to the mitotic spindle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92(10): 4289-4293; por consiguiente el monastrol no tiene un efecto detectable en los arreglos de los microtúbulos en las células de la interfase (Mayer y colaboradores, 1999). Otro informe sugiere que Eg5 está involucrada en el desarrollo neuronal en el ratón, pero desaparece de las neuronas poco tiempo después del nacimiento, y, por lo tanto, la inhibición de Eg5 puede no producir la neuropatía periférica asociada con el tratamiento con paclitaxel y otros medicamentos anti-microtúbulos (Ferhat, L., Expression of the mitotic motor protein Eg5 in postmitotic neurons: implications for neuronal development. *J Neurosci* 1998, 18(19): 7822-7835). Aquí describimos el aislamiento de una clase inhibidores específicos y potentes de Eg5, que se espera que sean útiles en el tratamiento de la enfermedad neoplásica.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, por este medio, los solicitantes han descubierto compuestos novedosos que poseen actividad inhibidora del ciclo celular y, por consiguiente, son útiles por su actividad anti-

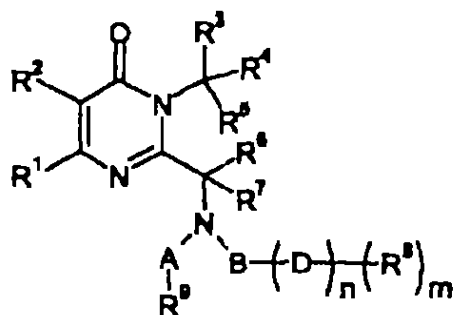
proliferación celular (tal como anti-cáncer) y, en consecuencia, son útiles en métodos de tratamiento de enfermedades con actividad de proliferación celular en sujetos humanos o animales. Además de los compuestos novedosos, la presente invención incluye asimismo composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el uso de tales compuestos en la manufactura de medicamentos que poseen efecto de anti-proliferación celular en sujetos humanos o animales. La invención concierne igualmente a procesos para la manufactura de dichos compuestos.

La presente invención incluye sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. También de acuerdo con la presente invención, los solicitantes proveen composiciones farmacéuticas y un método para usar tales compuestos en el tratamiento del cáncer.

Se espera que tales propiedades sean útiles en el tratamiento de condiciones patológicas asociadas con el ciclo celular y la proliferación celular tales como cánceres (tumores sólidos y leucemias), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales.

Descripción detallada de la invención

En una primera incorporación, la presente invención provee un compuesto novedoso con la fórmula estructural (I):



$$m = 0, 1, 2$$

$$n = 0, 1$$

(I)

en donde,

A es C=O, CH₂, ó SO₂;

B representa alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

D es O ó N en donde O se sustituye opcionalmente con un R⁸, en donde N se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸, y cuando n es 0 y m no es 0, R⁸ se une directamente a B;

R¹ y R² en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o átomos de azufre, pero no más de 2 átomos de oxígeno o 2 átomos de azufre o 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de azufre;

R³ se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H o alquilo opcionalmente sustituido, o R⁴ y R⁵ en combinación forman un anillo de 3,

4,5 ó 6 miembros, el cual puede sustituirse también opcionalmente;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o R^6 y R^7 en combinación forman un anillo de 3, 4,5 ó 6 miembros, el cual puede también sustituirse;

R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde A es $C=O$ ó CH_2 .

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde A es $C=O$

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde B es alquilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto

con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde B es C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde B es un C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-ciclopropano, -N ciclobutano, azetidina, pirrolidina, o piperdina.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde D es O sustituido opcionalmente con uno o más R⁸.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde D es N sustituido opcionalmente con uno o más R⁸.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R¹ y R² en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R¹ y R² en combinación forman un isotiazol fusionado opcionalmente sustituido, o un isoxazol fusionado opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en

donde R^1 y R^2 en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y en donde dicho sustituyente se selecciona de C_{1-6} alquilo, o halógeno.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^3 es arilo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^3 es C_{5-7} arilo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^3 es C_{5-7} arilo opcionalmente sustituido en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, F, Cl, Br, ó I.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^4 y R^5 son H.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, o alquilo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, ó C_{1-6} alquilo.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^9 se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^9 se selecciona independientemente de arilo o heterociclo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, F, Cl, Br, I.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde R^9 es C_{3-7} arilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, F, Cl, Br, I.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde:

n es 0

A es CO ó CH_2 ;

B es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 en combinación forman un heteroarilo de 5 miembros, fusionado;

R^3 es C_{3-7} arilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H o alquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde:

n es 0

A es CO ó CH_2 ;

B es C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con uno de los siguientes $-NH_2$, $-OH$, $-NCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N$ -ciclopropano, $-N$ -ciclobutano, azetidina, pirrolidina, o piperdina.

R^1 y R^2 en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H ó $-C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde:

n es 0;

A es CO;

B es C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con uno de los siguientes $-NH_2$, $-OH$, $-NCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N$ -ciclopropano, $-N$ ciclobutano, azetidina, pirrolidina, o piperdina.

R^1 y R^2 en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y en donde dicho sustituyente se selecciona de C_{1-6} alquilo, o halógeno.

R^3 es C_{3-7} arilo opcionalmente sustituido en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, F, Cl, Br, ó I.

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H o $-C_{1-6}$ alquilo;

R^9 es C_{3-7} arilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, F, Cl, Br, I.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde:

n es 1;

A es CO ó CH_2 ;

B es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

D es N ó O

R^1 y R^2 en combinación forman un heteroarilo de 5 miembros, fusionado;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 son H o alquilo opcionalmente sustituido;

R^8 es H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) como se cita anteriormente en donde:

n es 1;

A es CO ó CH₂;

B es C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido;

D es N ó O

R¹ y R² en combinación forman un isotiazol fusionado, isoxazol;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ y R⁵ son H;

R⁶ y R⁷ son H o alquilo opcionalmente sustituido;

R⁸ es H o C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido;

R⁹ es fenilo opcionalmente sustituido.

En una incorporación particular la presente invención provee un compuesto con una fórmula estructural (I) seleccionado de:

N-(3-Amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-propil}-4-metil-benzamida

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-bromo-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-cloro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida;

Naftalen-2-ácido carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;

Benzo[b]tiofen-2-ácido carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;

N-Azetidin-3-ilmetil-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;

N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-N-piperidin-3-ilmetil-benzamida;

N-(2-Amino-etil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-dimetilamino-etil)-4-metil-benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo [5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(isopropilamino)propil]-4-metilbenzamida;
N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(ciclopropilamino)propil]-4-metilbenzamida;
N-(3-azetidin-1-ilpropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-4-metilbenzamida;
N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)propil]-4-metil-N-[3-(3-pirrolidin-1-ilpropil) benzamida;
N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)propil]-4-metil-N-[3-(metilamino)propil] benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-hidroxi-propil)-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo{5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
5-Bencil-6-{1-[(3-hidroxi-propil)-(4-metil-bencil)-amino]-propil}-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-3-fluoro-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-

metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-fluoro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metoxi-benzamida.

En una incorporación particular, la presente invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para uso como un medicamento.

En una incorporación particular la presente invención provee el uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con cáncer.

En una incorporación particular la presente invención provee un método para el tratamiento de cáncer asociado, que comprende administrar a un anfitrión necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

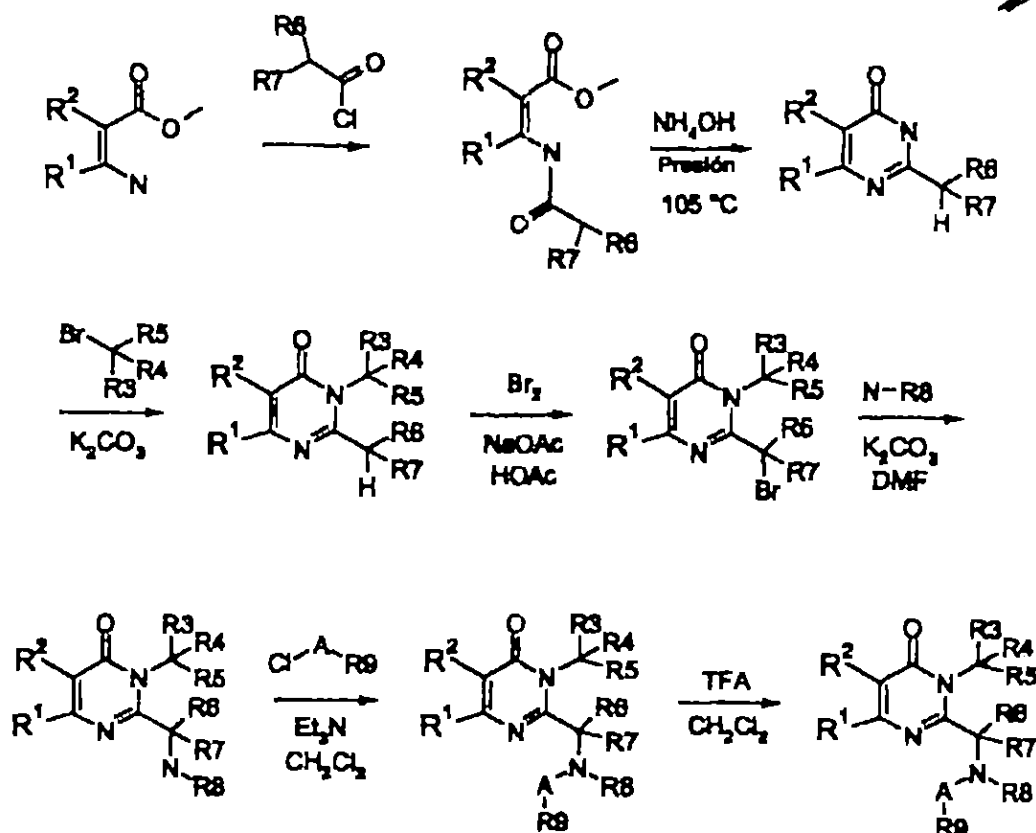
En una incorporación particular la presente invención provee un método para el tratamiento o profilaxis de cánceres asociados, que comprende administrar a un anfitrión necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

En una incorporación particular la presente invención provee un método para el tratamiento o profilaxis de cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

En una incorporación particular la presente invención provee un método de producir un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

En una incorporación particular la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, junto con por lo menos un excipiente, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación particular la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula estructural (I) como se reivindica en la reivindicación 1 ó una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, proceso que comprende:



Definiciones

Las definiciones expuestas en esta sección tienen como objeto aclarar términos usados de principio a fin de esta solicitud. El término "aquí" significa la solicitud total.

A menos que se especifique lo contrario en esta especificación, la nomenclatura utilizada en esta especificación sigue generalmente los ejemplos y reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que se incorpora por referencias incluidas aquí de sus nombres y reglas ejemplares de estructura química en la denominación de estructuras químicas.

El término " C_{m-n} " o "grupo C_{m-n} " usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo con m a n átomos de carbono. Por ejemplo C_{1-6} significa 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono.

El término "hidrocarburo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se

72 79

refiere a cualquier estructura que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

El término "radical hidrocarburo" o "hidrocarbilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de retirar uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

El término "alquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarburos monovalentes de cadena recta o ramificada que comprenden 1 a alrededor de 12 átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" incluye generalmente alquilo saturado e insaturado.

El término "alquileo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarburos divalentes de cadena recta o ramificada que comprenden 1 a alrededor de 12 átomos de carbono, que sirve para enlazar entre sí dos estructuras.

El término "alquenilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena recta o ramificada, que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende por lo menos 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "alquinilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena recta o ramificada, que tiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono y comprende por lo menos 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente, que comprende por lo menos 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente con por lo menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende por lo menos 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquinilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo, que contiene un anillo monovalente con por lo menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende alrededor



de 7 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "arilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo con uno o más anillos de carbono poliinsaturado que tiene carácter aromático, (*verbigracia*, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, en donde el radical se localiza en un carbono del anillo aromático.

El término "grupo no aromático" o "no aromático" usado solo, como sufijo o como prefijo, se refiere a un grupo químico o radical que no contiene un anillo con carácter aromático (*verbigracia*, $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "arileno" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo divalente con uno o más anillos de carbono poliinsaturados con carácter aromático, (*verbigracia*, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, lo cual sirve para enlazar dos estructuras entre sí.

El término "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura que contiene un anillo o molécula con uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como parte de la estructura de anillo e incluyendo por lo menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos en el anillo (s). El heterociclo puede ser saturado o insaturado, conteniendo uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden ser fusionados o no fusionados. Por lo general, los anillos fusionados se refieren a por lo menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

El término "heteroalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical formado como resultado de reemplazar uno o más átomo de carbono de un alquilo con uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

El término "heteroaromático" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura que contiene un anillo o molécula con uno o más

heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como parte de la estructura de anillo e incluyendo por lo menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos en el anillo (s), en donde la estructura que contiene el anillo o molécula tiene un carácter aromático (*verbigracia*, $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "grupo heterocíclico", "fracción heterocíclica", "heterocíclico" o "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo retirando de él uno o más hidrógenos.

El término "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo retirando un hidrógeno de un carbono de un anillo del heterociclo.

El término "heterociclino" usado solo o como un sufijo, o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo retirando de él dos hidrógenos, lo cual sirve para enlazar dos estructuras entre sí.

El término "heteroarilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclo con carácter aromático, en donde el radical del heterociclo se localiza en un carbono de un anillo aromático del heterociclo,

El término "heterocicloalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclo que no tiene carácter aromático.

El término "heteroarileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno con carácter aromático.

El término "heterocicloalquileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a heterociclileno que no tiene carácter aromático.

El término "seis miembros" usado como prefijo se refiere a un grupo con un anillo que contiene seis átomos de anillo.

El término "cinco miembros" usado como prefijo se refiere a un grupo con un anillo que contiene cinco átomos de anillo.

Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo en donde 1, 2 ó 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S.

Heteroarilos ejemplares de anillo de cinco miembros son tienilo,

furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo de anillo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos de anillo en donde 1, 2 ó 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S.

Heteroarilos ejemplares de anillo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Como se emplea en esta solicitud, el término "opcionalmente sustituido", como se usa aquí, significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el átomo o molécula designado/a sea no sustituido/a. En el caso de que se desee una sustitución, entonces dicha sustitución significa que cualquier número de hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la salvedad de que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Por ejemplo cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Si no se provee selección, entonces el sustituyente se seleccionará de: -OC₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alquilo, F, Cl, Br, I, N, O, S, P -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-ciclopropano, -N ciclobutano, azetidina, pirrolidina, piperidina. Grupos químicos ejemplares que contienen uno o más heteroátomos incluyen heterociclo, -NO₂, -OR, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, oxo (=O), imino (=NR), tio (=S), y oximino (=N-OR), en donde cada "R" es un C₁₋₁₂hidrocarbilo. Por ejemplo, fenilo sustituido puede referirse a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde los grupos nitro, piridilo, metoxi, cloro y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno apropiado en el anillo fenilo.

El término "sustituido" usado como un sufijo en una primera estructura, molécula o grupo, seguido por uno o más nombres de grupos químicos se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es un

78
X

resultado de reemplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo con el uno o más grupos químicos denominados. Por ejemplo, un "fenilo sustituido por nitro" se refiere a nitrofenilo.

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina, homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

Adicionalmente, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo comprende heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofen, benzoxazol, benztiazol, bencimidazol, benztriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

Además de los heterociclos policíclicos descritos más arriba, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión del anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y

79

7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo, y oxidilo de hexametileno.

Adicionalmente, heterociclo incluye heterociclos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4 oxadiazolilo.

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos (incluidos tanto los aromáticos o no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, y quinolizidinilo.

Además de los heterociclos policíclicos descritos más arriba, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión del anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y

más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo; y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

El término "alcoxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-O-R$, en donde $-R$ se selecciona de un radical hidrocarburo. Alcoxi ejemplar incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

El término "ariloxi" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-O-Ar$, en donde $-Ar$ es un arilo.

El término "heteroariloxi" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-O-Ar'$, en donde $-Ar'$ es un heteroarilo.

El término "amina" o "amino" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-NRR'$, en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical hidrocarburo.

"Acilo" usado solo, como prefijo o sufijo, significa $-C(=O)-R$, en donde $-R$ es un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, amino o alcoxi. Grupos acilo incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, fenilacetilo, carboetoxi, y dimetilcarbamoilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Halogenado", usado como prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo se reemplazan con uno o más halógenos.

"RT" o "rt" significa temperatura de la sala.

Un primer grupo de anillo "fusionado" con un segundo grupo de anillo significa que el primer anillo y el segundo anillo comparten por lo menos dos átomos entre ellos.

"Enlazar", "enlazado" o "enlazante", a menos que se especifique lo contrario, significa unido o enlazado covalentemente.

Cuando un primer grupo, estructura, o átomo está "directamente conectado" a un segundo grupo, estructura o átomo, por lo menos un átomo del primer grupo, estructura o átomo forma un enlace químico con por lo

X 81

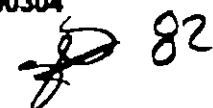
menos un átomo del segundo grupo, estructura o átomo.

"Carbono saturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo en donde todos los enlaces conectados a este átomo de carbono son enlace simple. En otras palabras, no hay enlaces dobles o triples conectados a este átomo de carbono y, por lo general, este átomo de carbono adopta una hibridación orbital atómica sp^3 .

"Carbono insaturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo en donde por lo menos un enlace conectado a este átomo de carbono no es un enlace simple. En otras palabras, existe por lo menos un enlace doble o triple conectado a este átomo de carbono y, por lo general, este átomo de carbono, adopta una hibridación orbital atómica sp o sp^2 .

Cuando cualquier variable (*verbigracia*, R^1 , R^4 , R^a , R^c etc.) ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en toda otra ocurrencia. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituye con 0-3 R^1 , entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con 0, 1, 2 ó 3 grupos R^1 , y R^c en cada ocurrencia se selecciona independientemente de la definición de R^c . Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Una variedad de compuestos en la presente invención puede existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención toma en consideración la totalidad de tales compuestos, incluidos cis- y trans isómeros, R- y S-enantiómeros, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, y sus mezclas racémicas, y otras mezclas, como cubierta dentro del ámbito de esta invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. En esta invención se pretende incluir la totalidad de tales isómeros, así como sus mezclas. Los compuestos descritos aquí pueden tener centros



asimétricos. Los compuestos de la presente invención, que contienen un átomo asimétricamente sustituido, pueden aislarse en formas racémicas u ópticamente activas. Es bien conocido en el arte cómo preparar formas ópticamente activas, tales como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Cuando se requiere, la separación del material racémico puede lograrse por métodos conocidos en el arte. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares pueden también estar presentes en los compuestos descritos aquí, y la totalidad de tales isómeros estables se encuentran contemplados en la presente invención. Isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se contemplan todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que específicamente se indique la estereoquímica específica o forma isomérica.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente cruzando un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede enlazarse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual tal sustituyente se enlaza al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede enlazarse mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Tal como se emplea aquí, "farmacéuticamente aceptable" se utiliza aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que, dentro del ámbito de un juicio médico acertado, son apropiados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcionado con una relación razonable beneficio/riesgo.

Tal como se emplea aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica elaborando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos. Por ejemplo, tales sales atóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosforico, nítrico y similares; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listados de sales apropiadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, cuya divulgación se incorpora aquí por referencia.

"Profármacos" tienen como finalidad incluir cualesquiera excipientes

82 84

enlazados covalentemente que liberan el medicamento precursor activo de acuerdo con la fórmula (I) *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de fórmula (I) se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal modo que las modificaciones se escinden, en manipulación rutinaria o *in vivo*, en el compuesto precursor. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula (I) en donde un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo se enlaza a cualquier grupo que, cuando el profármaco o compuesto de fórmula (I) se administra a un sujeto mamífero, se descompone para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato y derivados de benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de fórmula (I), y similares.

Formulaciones

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, por inhalación, insuflación, sublingual, intramuscular, subcutánea, local, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

La medicación dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores considerados normalmente por el médico residente, al determinar el régimen individual y el nivel posológico como el más apropiado para un paciente particular.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para uso en la terapia de la infección es una cantidad suficiente para aliviar de manera indicativa en un animal de sangre caliente, particularmente un humano, los síntomas de infección, para desacelerar la evolución de la infección, para reducir, en pacientes con síntomas de infección, el riesgo de empeorar.

Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, excipientes inertes, farmacéuticamente aceptables, pueden ser

sólidos o líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, y supositorios.

Un excipiente sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes desagregantes de tabletas; puede ser asimismo un material encapsulante.

En polvos, el excipiente es un sólido finamente dividido, que se encuentra mezclado con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo se mezcla con el excipiente que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones de supositorio, primeramente se funde una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa en ella mediante agitación, por ejemplo. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Excipientes apropiados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con varios ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, y tales sales se encuentran también dentro del ámbito de esta invención. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, bemisulfato, 2-hidroxietilsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato,

86

tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato, y undecanoato. Sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de aluminio, calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, etc. Además, grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como haluros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos dialquílicos tales como sulfatos dimetílicos, dietílicos, dibutílicos; diamílicos; haluros de cadena larga tales como decilo, haluros laurílicos, miristílicos y estearílicos; haluros aralquílicos como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren sales atóxicas fisiológicamente aceptables, aunque otras sales son también útiles, tales como en el aislamiento o purificación del producto.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el cual la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se retira *in vacuo* o mediante secamiento por congelamiento o intercambiando los aniones de una sal existente por otro anión en una resina apropiada de intercambio de iones.

Con el fin de usar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluso humanos, éste se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención puede contener asimismo, o co-administrarse (simultánea o secuencialmente), con uno o más agentes farmacológicos de utilidad en el tratamiento de una o más condiciones patológicas mencionadas aquí.

El término composición tiene como finalidad incluir la formulación

87

del componente activo o una sal farmacéuticamente aceptable con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, esta invención puede formularse por medios conocidos en el arte en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, aerosoles nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación, y para uso parenteral (incluido intravenoso, intramuscular o infusión) soluciones estériles oleosas o acuosas o suspensiones o emulsiones estériles.

Composiciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Soluciones estériles de agua-propilenglicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas apropiadas para administración parenteral. Composiciones líquidas pueden formularse también en solución en solución acuosa de polietilenglicol. Soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes apropiados, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes como se desee. Suspensiones acuosas para uso oral pueden elaborarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales/sintéticas, resinas, metilcelulosa, caboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos por el arte de la formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en presentación farmacéutica unitaria. En tal forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. Esta forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación empacada, conteniendo el paquete cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas empacadas, cápsulas, y polvos en frasquitos o ampollitas. La forma farmacéutica unitaria, puede ser además una cápsula, sello, o tableta en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas empacadas.

86 88

Combinaciones

El tratamiento anti-cáncer definido aquí puede aplicarse como terapia única o puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimio terapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-neoplásicos:

- (i) medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se emplean en la oncología médica, tales como agentes aliviadores (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citarabina e hidroxiurea); antibióticos anti-neoplásicos (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de acción antineoplásica "*vinca-alkaloids*" como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotero); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant); antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasteride;
- (iii) agentes que inhiben la invasión celular del cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erb2

89

trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbbl cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosina cinasas e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia tirosina cinasa EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias complementarias, por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, una complementaria anti-ras;

(viii) métodos de terapia génica, incluidos por ejemplo métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, métodos GDEPT (terapia de conversión de un profármaco con enzima direccionada por genes) "*gene-directed enzyme pro-drug therapy*" tales como los que emplean citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de

58/90

resistencia a múltiples fármacos y

(ix) métodos de inmunoterapia, incluidos por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células neoplásicas del paciente, tales como transinfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago, métodos para disminuir la anergia de linfocitos T, método que emplean células inmunitarias transinfectadas tales como células dendríticas transinfectadas con citocina, métodos que utilizan estirpes celulares neoplásicas transinfectadas con citocina y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de posología descrito más arriba en el texto y el otro agente farmacéuticamente activo en su intervalo de posología aprobado.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de modos bien conocidos por un experto en el arte de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en el arte de la química orgánica sintética, o variaciones de ellos como se aprecia por los expertos en el arte. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas aquí se incorporan en su totalidad por referencia.

Los novedosos compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas aquí. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados a los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se están realizando. Además, en la

91

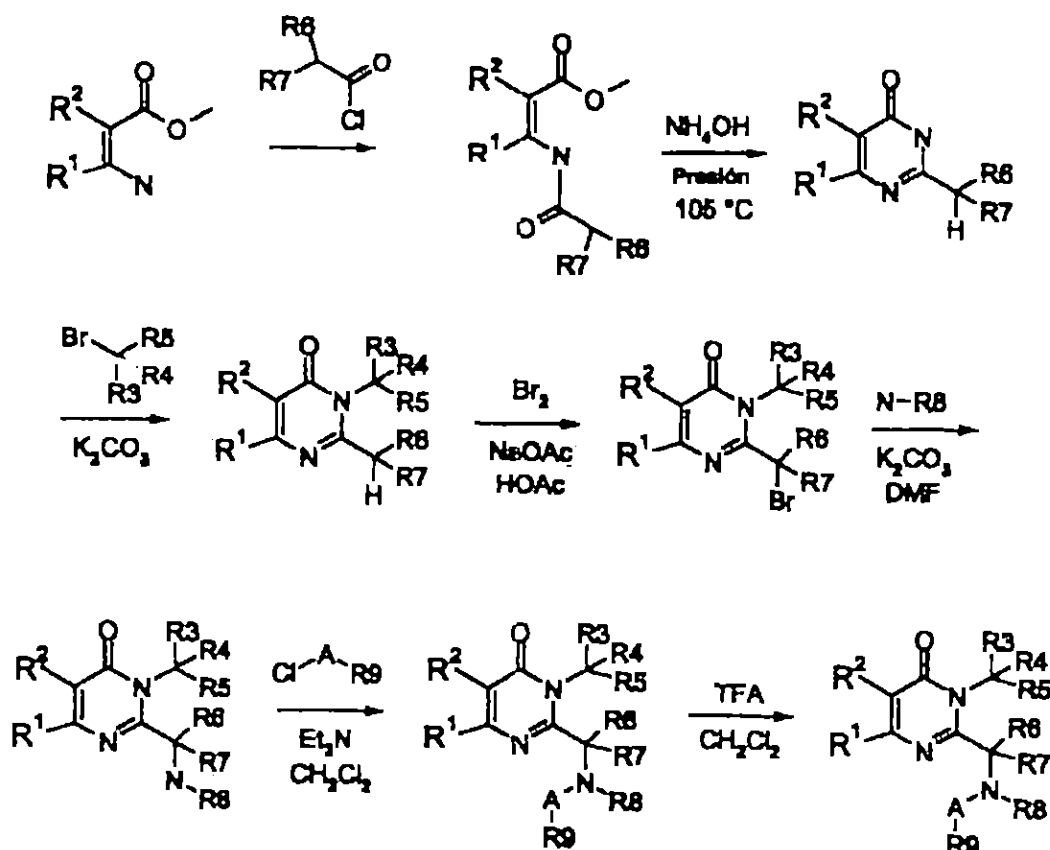
descripción de los métodos sintéticos expuestos a continuación, hay que entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de desarrollo, se eligen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, las cuales deberían ser fácilmente reconocidas por un experto en el arte. Un experto en el arte de la síntesis orgánica tiene que entender que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula tiene que ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, serán fácilmente evidentes a un experto en el arte y que, entonces, tienen que emplearse métodos alternativos.

Los materiales de partida para los Ejemplos contenidos aquí o bien se encuentran en el comercio o bien se preparan fácilmente por métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo los siguientes reacciones son ilustraciones, mas no limitaciones, de la preparación de algunos de los materiales de partida y los ejemplos usados aquí.

Las abreviaturas químicas usadas en los Ejemplos se definen como sigue: "BOC" denota N-terc-butoxicarbonilo, "CBZ" denota carbobenciloxi; "DIEA" denota N,N-diisopropiletilamina, "DMF" denota N,N-dimetilformamida; "THF" denota tetrahidrofurano, "éter" denota éter etílico, "min." denota minutos; "h" o hr denota horas; "RT" o "r.t." denota temperatura de la sala; "SM" denota material de partida, "MS" denota espectrometría de masa, "RM" denota mezcla de reacción, "NMR" denota resonancia magnética nuclear, "TLC" denota cromatografía de capa delgada, "LC" denota cromatografía líquida, "HPLC" denota cromatografía líquida de alta presión, "TFA" denota ácido trifluoroacético, "DMSO" denota sulfóxido de dimetilo, "EtOAc" denota acetato de etilo. A menos que se anote otra cosa, las soluciones orgánicas se "secaron" sobre sulfato de sodio anhidro.

92
CD

Ejemplos de tales procesos se ilustran a continuación:



MÉTODO 1

2-(1-Etoxi-etiliden)-malononitrilo

Ortoacetato de trietilo (97 g, 0.6 mol), malononitrilo (33 g, 0.5 mol) y ácido acético glacial (1.5 g) se pusieron en un matraz de 1 L equipado con un agitador, termómetro y una columna Vigreux (20 x 1 in.) encima del cual se puso un condensador de destilación. La mezcla de reacción se calentó y alcohol etílico empezó a destilar cuando la temperatura de la mezcla de reacción era de alrededor de 85-90 °C. Después de alrededor de 40 minutos, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 140 °C. En seguida la reacción se concentró en un evaporador rotatorio para retirar los materiales de baja ebullición y el residuo se cristalizó de alcohol absoluto para proporcionar el producto puro (62.2 g, 91%) como un sólido amarillo claro [mp 91.6 °C (lit. 90-92 °C, MCall. M. A. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2433-2439.)].

93
at

MÉTODO 2

Amida de ácido (E)-2-ciano-3-etoxi-but-2-enotioico

2-(1-Etoxi-etiliden)-malononitrilo (método 1) (62 g, 0.45 mol) se disolvió en benceno anhidro (800 mL) y 1 mL de trietilamina se agregó como catalizador. La mezcla se agitó y se hizo burbujear sulfuro de hidrógeno en esta solución durante 40 minutos y se formó un sólido. El sólido precipitado se extrajo por filtración y se secó. El sólido se recrystalizó de alcohol absoluto (100 mL) se filtró y se secó para aislar la amida pura de ácido (E)-2-ciano-3-etoxi-but-2-enotioico (19.3 g, 25%) como cristales marrón claro.

MÉTODO 3

Amida de ácido (E)-3-amino-2-ciano-but-2-enotioico

Amida de ácido (E)-2-ciano-3-etoxi-but-2-enotioico (método 2) (19.2 g, 0.136 mol) se disolvió en una solución saturada de amoníaco en metanol (500 mL) y se agitó a r.t. de un día para otro. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua caliente (600 mL) y el sólido no disuelto se filtró y se secó para recuperar 6 g de la tiocrotonamida de partida. La solución acuosa, luego de reposar de un día para otro, proporcionó la amida pura de ácido (E)-3-amino-2-ciano-but-2-enotioico (6.85 g, 63%) como cristales blancuzcos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.22 (s, 3H), 7.73 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 11.60 (bs, 1H).

MÉTODO 4

5-Amino-3-metilisotiazol-4-carbonitrilo

A una solución agitada de amida de ácido (E)-3-amino-2-ciano-but-2-enotioico (método 3) (6.83 g, 48.4 mmol) en metanol (300 mL) se agregó gota a gota 13.6 mL (124 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30%. La

94
at

mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas y se evaporó a 60 mL en un evaporador rotatorio y se enfrió en un baño helado. El producto cristalizado se extrajo por filtración y se recrystalizó de acetato de etilo para proporcionar el producto puro 5-amino-3-metilisotiazol-4-carbonitrilo (5.41 g, 80%) como un sólido cristalino blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.24 (s, 3H), 8.00 (bs, 2H).

MÉTODO 5

N-(4-Ciano-3-metil-isotiazol-5-il)-butiramida

A una solución de la amina (método 4) (5.31 g, 38.2 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) a 0 °C, se agregó NEt₃ (5 g, 50 mmol) seguido por la adición gota a gota de una solución del cloruro de butirilo (4.88 g, 45.8 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL). Completada la adición la mezcla de reacción se dejó calentar a r.t. y se agitó de un día para otro. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 mL), 1N HCl (100 mL), salmuera (200 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la capa CH₂Cl₂ proporcionó el producto, el cual se trituró de CH₂Cl₂/hexanos (1/10) y se extrajo por filtración para aislar la N-(4-ciano-3-metil-isotiazol-5-il)-butiramida pura (7.57 g, 95%) como un sólido anaranjado.

MÉTODO 6

Amida de ácido 5-butilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxílico

A una solución de N-(4-ciano-3-metil-isotiazol-5-il)-butiramida (método 5) (4.18 g, 20 mmol) en NH₄OH acuoso al 30% (250 mL), se agregó gota a gota 100 mL de peróxido de hidrógeno a r.t. Completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C de un día para otro, luego de lo cual la TLC mostró la completa desaparición de SM. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener la amida pura de ácido 5-butilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxílico (2.9 g, 72%) como un sólido

blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.54 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 5.97 (bs, 2H), 11.78 (bs, 1H).

MÉTODO 7

3-Metil-6-propil-5*H*-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona

Amida de ácido 5-butilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxílico (método 6) (1.9 g, 8.3 mmol) se suspendió en 75 mL de NH_3 al 30% y en seguida se calentó a 140 °C durante 4 horas en un reactor de presión. La mezcla se enfrió y se neutralizó a pH 8. La 3-metil-6-propil-5*H*-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona precipitada se extrajo por filtración, se lavó con agua (100 mL) y se secó en un horno de vacío a 40 °C de un día para otro para obtener 800 mg (34%) de producto puro. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.67 (t, 3H), 2.78 (s, 3H).

MÉTODO 8

5-Bencil-3-metil-6-propil-5*H*-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona

A una solución de 3-metil-6-propil-5*H*-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona (método 7) (800 mg, 3.8 mmol) en 20 mL de DMF anhidro se agregó 1.38 g (10 mmol) K_2CO_3 anhidro seguido por bromuro de bencilo (655 mg, 3.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La TLC de la mezcla de reacción mostró la completa desaparición del SM. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3X100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La TLC y la ^1H NMR mostraron la presencia de dos productos *N* alquilados, así como productos *O*-alquilados en una proporción de 1:1. Los productos se separaron por cromatografía de columna (gel de sílice, 116 g) usando 10-20% EtOAc en hexanos. El producto *N*-alquilado deseado 5-bencil-3-metil-6-propil-5*H*-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona se aisló como un sólido cristalino blanco (369 mg, 32%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H), 1.71-1.84 (m,

2H), 2.73 (t, 3H), 2.81 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.14-7.38 (m, 5H):

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 8:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z	Agente Alquilante
8a	5-(4-Fluoro-bencil)-3-metil-6-propil-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	318 (MH ⁺)	Bromuro de 4-fluorobencilo

MÉTODO 9

5-Bencil-6-(1-bromo-propil)-3-metil-5-H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

A una solución de 5-bencil-3-metil-6-propil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 8) (369 mg, 1.23 mmol) y acetato de sodio (1 g) en ácido acético (5 mL) a 100 °C, se agregó gota a gota una solución del bromo (318 mg, 2 mmol) en ácido acético (10 mL). [La siguiente gota de bromo se agregó sólo después de que la gota anterior hubiera reaccionado completamente monitoreando la descoloración] durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió luego de la adición y la TLC (eluido 10% EtOAc en hexanos) y MS mostró la completa desaparición del SM y sólo el producto. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 X 60 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de tiosulfato de sodio al 2% (60 mL), agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración de la capa orgánica proporcionó la 5-bencil-6-(1-bromo-propil)-3-metil-5-H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona pura, (460 mg, 100%) como un sólido cristalino blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.76 (t, 3H), 2.1-2.47 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 4.62 (t, 1H), 4.88 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 9:

41

97

Método #	Nombre del Compuesto	m/z	SM
9a	6-(1-bromopropil)-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-metil-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4(5H)-ona.	397 (MH ⁺)	Método 8a

MÉTODO 10

Éster *terc*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il)-propilamino]-propil}-carbámico

A una solución del bromo (método 9) (0.46 g, 1.22 mmol) en etanol anhidro (20 mL), se agregó *terc*-butil 3-aminopropil-carbamato (0.211 g, 1.22 mmol) seguido por la adición de diisopropiletilamina anhidra (0.258 g, 2 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La TLC de la RM mostró la completa desaparición del bromo de partida. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secó (Na₂SO₄). La concentración de la capa orgánica proporcionó el producto el cual se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice) usando 30-50% EtOAc en hexanos para aislar la amina pura éster *terc*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il)-propilamino]-propil}-carbámico (0.1 g, 17%) como una espuma blanca. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H), 1.33 (t, 2H), 1.42 (8.-9H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.92-3.20 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.17 (bs, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 10:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z	SM	Amina
----------	----------------------	-----	----	-------

AK

10a	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido [3-({1-[5-(4-fluorobencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4- <i>d</i>]-pirimidin-6-il]-propil}amino)-propil}-carbámico	490 (MH ⁺)	Método 9a	<i>terc</i> - butil 3-amino propil- carbamato
-----	--	---------------------------	--------------	--

MÉTODO 11

Éster *terc*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il)-propilamino]-propil}-carbámico

A una solución del bromo (método 9) (0.1 g, 0.26 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), se agregó diisopropiletilamina anhidra (100 µl, 0.52 mmol) seguida por *terc*-butil 3-aminopropil-carbamato (0.10 g, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se puso en un horno microondas a 120°C durante 2 horas. La LC/MS de la RM mostró la completa desaparición del bromo de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad; el producto se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice) usando 40-60% EtOAc en hexanos para aislar la amina pura éster *terc*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidn-6-il)-propilamino]-propil}-carbámico (0.085 g, 64%). *m/z* 472 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 11:

Método #	Nombre del Compuesto	<i>m/z</i>	SM	Amina
11a	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido {2-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il)-propilamino]-etil}-carbámico	458 (MH ⁺)	Método 9	éster <i>terc</i> -butílico de ácido (2-amino-etil)-carbámico

99

11b	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido 3-{[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propilamino]-metil}-azetidin-1-carboxílico	484 (MH ⁺)	Método 9	éster <i>terc</i> -butílico de ácido aminometil-azetidin-1-carboxílico
11c	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido 3-{[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico	512 (MH ⁺)	Método 9	éster <i>terc</i> -butílico de ácido 3-amino metil-piperidin-1-carboxílico
11d	5-Bencil-6-[1-(2-dimetilamino-etilamino)-propil]-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	386 (MH ⁺)	Método 9	Dimetil etano-1,2-diamina
11e	5-Bencil-6-[1-(3-dimetilamino-propilamino)-propil]-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	400 (MH ⁺)	Método 9	Dimetil propan-1,3-diamina
11f	5-Bencil-6-[1-(3-hidroxi-propilamino)-propil]-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	373 (MH ⁺)	Método 9	3-Amino-propan-1-ol

MÉTODO 12

N-(3-Amino-propil)-*N*-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida

A una solución de la amina 13 (método 10) (0.1 g, 0.21 mmol) y trietilamina (0.303 g, 3 minol) en diclorometano (20 mL) a r.t. se agregó gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluilo (0.1 g, 0.6 mmol) en diclorometano (10 mL). La solución resultante se agitó a r.t. durante 30 minutos, luego de lo cual la TLC mostró la desaparición del SM. La mezcla

af 100

de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (60 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (100 mL), agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secó (Na_2SO_4). La concentración de la capa orgánica proporcionó el producto el cual se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice) usando 20-30% EtOAc en hexanos como eluyente. Rendimiento = 0.117 g (94%). El producto acilado se disolvió en 2M HCl en éter y la mezcla se agitó a r.t. durante 20 horas. El producto precipitado se extrajo por filtración y se lavó con éter y se secó *in vacuo* para proporcionar la sal de cloruro de *N*-(3-amino-propil)-*N*-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo-{5,4-*d*-pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida pura (91 mg, 87%). Polvo blanco, mp. 127.8-129.2°C. m/z 490 (MH^+), ^1H NMR (DMSO- d_6 300MHz, 96 °C) δ : 7.79 (bs, 3H), 7.37-6.95 (m, 9H), 5.77 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.83 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.74-1.40 (m, 2H), 0.63 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 12:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z	SM	Agente Acilante
12a	<i>N</i> -(3-Amino-propil)- <i>N</i> -[1-(5-{4-fluorobencil}-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida	507 (MH^+)	Método 10a	Cloruro de 4-metil-benzoilo

MÉTODO 13

***N*-(3-Amino-propil)-*N*-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il)-propil]-4-bromo-benzamida**

A una solución de éster *terc*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-

CA 101

oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il)-propilamino]-propil}-carbámico (método 11) (0.085 g, 0.167 mmol) en diclorometano (8 mL) a r.t. se agregó una solución saturada de carbonato de potasio (8ml) seguido por la adición gota a gota de cloruro de *p*-bromo benzoilo (0.044 g, 0.2 mmol). La solución resultante se agitó a r.t. durante 16 horas, luego de lo cual la LC/MS mostró la desaparición del SM. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se re-suspendió en 3ml MeOH y se purificó por HPLC Gilson usando una gradiente 20-99% H₂O/CH₃CN (0.05% TFA). La concentración de las fracciones deseadas produjo éster *terc*-butilico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il)-propil] (4-bromobenzoil)amino]propil}-carbámico. El producto se disolvió en 2M HCl en 1,4 dioxano y la mezcla se agitó a r.t durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se lavó con éter y se secó *in vacuo* para proporcionar la sal de cloruro de hidrógeno de N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il)-propil]-4-bromo-benzamida pura (33 mg, 34%). *m/z* 556 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 500MHz, 96 °C) δ: 7.80 (br, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.95 (d, 1H), 3.38 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 2H), 0.68 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 13:

Método #	Nombre del Compuesto	<i>m/z</i>	SM	Agente Acilante
13a	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il)-propil]-4-cloro-benzamida	510 (MH ⁺)	Método 11	Cloruro de 4-cloro-benzoilo

108 p2

13b	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida	508 (MH ⁺)	Método 11	Cloruro 3-fluoro-4-metil-benzoilo
13c	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida	545 (MH ⁺)	Método 11	Cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo
13d	Cloruro de hidrógeno de (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida de ácido naftalen-2-carboxílico	526 (MH ⁺)	Método 11	Cloruro de 2-naftoilo
13e	Cloruro de hidrógeno de benzo[b]tiofen-2-ácido carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida	532 (MH ⁺)	Método 11	Cloruro de 1-benzotiofen-2-carbonilo
13f	Cloruro de hidrógeno de N-azetidin-3-ilmetil-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida	502 (MH ⁺)	Método 11	Cloruro de 4-metil-benzoilo
13g	Cloruro de hidrógeno de N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-N-piperidin-3-ilmetil-benzamida	530 (MH ⁺)	Método 11	Cloruro de 4-metil-benzoilo

13h	Cloruro de hidrógeno de N-(2-amino-etil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida	476 (MH ⁺)	Método 11	Cloruro de 4-metil-benzoilo
-----	--	------------------------	-----------	-----------------------------

MÉTODO 14

N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-benzamida

A una solución de 5-Bencil-6-[1-(3-dimetilamino-propilamino)-propil]-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 11e) (0.104g, 0.26 mmol) en diclorometano (10 mL) a r.t se agregó una solución saturada de carbonato de potasio (10ml) seguido por la adición gota a gota de cloruro de *p*-toluoilo (34µL, 0.26 mmol). La solución resultante se agitó a r.t. durante 16 horas, luego de lo cual la LC/MS mostró la desaparición del SM. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se re-suspendió en 3ml MeOH y se purificó por HPLC Gilson usando una gradiente 20-99% H₂O/CH₃CN (0.05% TFA). La concentración de las fracciones deseadas produjo N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isomiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-benzamida (65 mg, 48%). *m/z* 518 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆ 300MHz, 96 °C) δ: 7.44-7.00 (m, 9H), 5.82 (d, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.41 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 2.39 (bm, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.66 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 14:

Método #	Nombre del Compuesto	<i>m/z</i>	SM	Agente Acilante
----------	----------------------	------------	----	-----------------

102 104

14a	N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-dimetilamino-etil)-4-metil-benzamida	504 (MH ⁺)	Método 11d	Cloruro de 4-metil- benzoilo
14b	N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-hidroxi-propil)-4-metil-benzamida	491 (MH ⁺)	Método 11f	Cloruro de 4-metil- benzoilo

MÉTODO 15

Éster 3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propílico de ácido metanosulfónico

A una solución de N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-hidroxi-propil)-4-metil-benzamida (método 14b) (0.42g, 0.85 mmol) en diclorometano anhidro (57 mL), se agregó diisopropiletilamina anhidra (295 µl, 1.70 mmol) seguida por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (71 µl, 0.935 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 horas. La LC/MS de la RM mostró la completa desaparición del material inicial y la completa conversión en el ácido metanosulfónico éster 3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propílico. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se usó adicionalmente cruda.

MÉTODO 16

N-Azetidin-1-il-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida

A una solución de éster 3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-

105

isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propílico de ácido metanosulfónico (método 15) ((asumido de la reacción previa) 0.080 g, 0.14 mmol) en DMF (25 mL) a r.t. se agregó un exceso de carbonato de potasio (0.097 g, 0.70mmol) seguido por la adición gota a gota de azetidina (19 µl, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 38°C durante 16 horas, luego de lo cual la LC/MS mostró la desaparición del SM. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un Gene Vac HT12 y se re-suspendió en 3ml MeOH y se purificó por HPLC Gilson usando una gradiente 20-99% H₂O/CH₃CN (0.05% HCl). La concentración de las fracciones deseadas produjo N-(3-azetidín-1-il-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metilbenzamida (51 mg, 69%). *m/z* 530 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz; 96 °C) δ: 7.40-7.00 (m, 9H), 5.85 (d, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.40 (b, 2H), 2.90 (b, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.50 (b, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (bm, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 3H), 0.65 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 16:

Método #	Nombre del Compuesto	<i>m/z</i>	SM	Amina
16a	N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(isopropilamino)propil]-4-metilbenzamida	532 (MH ⁺)	Método 15	Isopropil-amina
16b	N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(ciclopropilamino)propil]-4-metilbenzamida	530 (MH ⁺)	Método 15	Ciclopropil-amina

16c	<i>N</i> -[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il)propil]-4-metil- <i>N</i> -[3-(metilamino)propil]benzamida	504 (MH ⁺)	Método 15	Metilamina
16d	<i>N</i> -[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il)propil]-4-metil- <i>N</i> -[3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamida;	544 (MH ⁺)	Método 15	Pirrolidina

MÉTODO 17

5-Bencil-6-{1-[(3-hidroxi-propil)-(4-metil-bencil)-amino]-propil}-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

A una solución de 5-bencil-6-[1-(3-hidroxi-propilamino)-propil]-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 11f) (0.098 g, 0.26 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agregó carbonato de potasio (0.108 g, 0.78 mmol) seguido por la adición gota a gota de bromuro de 4-metil bencilo (0.048 g, 0.26 mmol). La solución resultante se agitó a 40°C durante 4 horas, luego de lo cual LC/MS mostró la desaparición del SM. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se re-suspendió en 3ml MeOH y se purificó por HPLC Gilson usando una gradiente 20-99% H₂O/CH₃CN (0.05% TFA). La concentración de las fracciones deseadas produjo 5-bencil-6-{1-[(3-hidroxi)-propil)-(4-metil-bencil)-amino]-propil}-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (48 mg, 39%). *m/z* 477 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 500MHz, 96 °C) δ: 8.20 (s, 1H), 7.40-6.85 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.65 (t, 3H).

MÉTODO 18**Amida de ácido 5-butirilamino-3-metil-isoxazol-4-carboxílico**

Una mezcla de amida de ácido 5-amino-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (2 g, 14.18 mmol) en 10 ml de anhídrido butírico se agitó a 150°C durante 0.5 ~ 1 hora. La solución marrón se diluyó con hexano (100 ml) y se enfrió a temperatura de la sala. El sólido triturado de la mezcla se filtró y se lavó con hexano, se secó *in vacuo*. La amida del título (2.6 g) se obtuvo como un sólido blanco.

MÉTODO 19**3-Metil-6-propil-5H-isoxazolo [5,4-d]pirimidin-4-ona**

Una suspensión de amida de ácido 5-butirilamino-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (método 18) (2.6 g, dividida en 20 ampolletas) en 3.5 ml de 2N de NaOH acuoso se sometió a irradiación en microondas bajo la temperatura de 140°C durante 20 minutos. La solución resultante se enfrió con un baño de hielo, y el pH se ajustó a 1~3 con HCl concentrado. El sólido triturado se filtró, se lavó con agua, se secó sobre vacío a 40°C de un día para otro. La pirimidinona del título (1.749 g) se obtuvo como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.91 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 12.78 (s, 1H).

MÉTODO 20**5-Bencil-3-metil-6-propil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona**

Una suspensión de 3-metil-6-propil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 19) (1.698 g, 8.8 mmol), bromuro de bencilo (1.5 g, 8.8 mmol), carbonato de potasio (2.43 g, 17.6 mmol) en 10 ml DMF se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, se purificaron por

cromatografía de columna de destello (eluido: hexano-acetato de etilo = 5:1). Se obtuvo 1.69 g (68%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.80 (t, 3H), 1.61 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.12-7.35 (m, 5H).

MÉTODO 21

5-Bencil-6-(1-bromo-propil)-3-metil-5H-isoxazolo(5,4-d]pirimidin-4-ona

Una solución de 5-bencil-3-metil-6-propil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 20) (3.167 g, 11.2 mmol) y acetato de sodio (4.59 g, 56 mmol, 5 eq) en ácido acético glacial (26 ml) se trató con una solución preformada de bromo (0.7 ml de bromo en 10 ml de ácido acético glacial) (8.64 ml, 22.4 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. Exceso de bromo (8.64 ml, 22.4 mmol, 2 eq) se agregó a la mezcla. La mezcla se agitó seguidamente a 100°C durante otras 24 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por carbonato de potasio acuoso. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentraron para proporcionar el producto, el cual se purificó por cromatografía de destello (eluido: hexano-acetato de etilo). Se proporcionaron 2.5 g de producto como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.79 (t, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 5.12 (t, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H).

MÉTODO 22

5-Bencil-6-(1-butilamino-propil)-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d] pirimidin-4-ona

A una suspensión de 5-bencil-6-(1-bromo-propil)-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 21) (2.8 g, 7.73 mmol) y carbonato de potasio (2.67 g, 19.38 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se agregó *terc*-butil-

N-(3-aminopropil)-carbarnato (1.345 g, 7.73 mmol). La mezcla se agitó a 100°C de un día para otro. Se agregó agua (30 ml) a la mezcla, la cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para obtener la amina del título la cual se purificó por cromatografía de columna de destello (eluido: acetato de etilo-hexano = 1-4 ~ 1-1) para proporcionar 2.6 g (74%) de producto como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.85 (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.72 (br, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

MÉTODO 23

Éster *terc*-butílico de ácido N-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propil)-carbámico

Una solución de 5-bencil-6-(1-butilamino-propil)-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 22) (135 mg, 0.297 mmol) en diclorometano (4 ml) se agregó a cloruro de *p*-toluilo (46mg, 0.297 mmol) seguido por trietilamina (60 mg, 0.594 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 1 hora, luego se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El aceite crudo se purificó por cromatografía de columna de destello (solvente: acetato de etilo-hexano) para suministrar éster *terc*-butílico de ácido N-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propil)-carbámico (130mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d₆): 0.71 (t, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 5.68 (m, br, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.06 (or, 1H), 7.14-7.36 (m, 9H).

MÉTODO 24

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida

Una solución de éster *terc*-butilico de ácido N-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propil)-carbámico (método 23) (0.223 mmol) en 3 ml de 4 M HCl en dioxano se agitó a temperatura de la sala durante 2 horas. El disolvente se extrajo por destilación *in vacuo*, el residuo se secó a 40~50°C de un día para otro bajo vacío. Se obtuvo la sal de cloruro de amina. *m/z* 474 (MH⁺)
¹H NMR (500 MHz, 200°C, DMSO-d₆): 0.68 (t, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.85 (br, 1H), 5.50 (br, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.07 (br, 2H), 7.24-7.35 (m, 7H), 7.73 (br, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 24:

Método #	Nombre del Compuesto	<i>m/z</i>	SM	Agente Acilante
24a	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-fluoro-benzamida	478 (MH ⁺)	Método 23	Cloruro de 4-fluoro-benzoilo
24b	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida	529 (MH ⁺)	Método 23	Cloruro de 2,3-dicloro-benzoilo

24c	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida	492 (MH ⁺)	Método 23	Cloruro de 3-fluoro-4- metil- benzoilo
24d	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metoxi-benzamida	490 (MH ⁺)	Método 23	Cloruro de 4-metoxi- benzoilo

MÉTODO 25

N-(4-Ciano-3-metil-isotiazol-5-il)-3-metil-butiramida

A una solución de 5-amino-3-metil-isotiazol-4-carbonitrilo (método 4) (6.38 g, 45.9 mmol) en piridina (20 mL) a 0 °C, se agregó gota a gota cloruro de isovalerilo (6.65 g, 55 mmol). Completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a r.t. y se agitó de un día para otro. La TLC y la MS mostraron la completa desaparición del material de partida y la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (200 mL), se lavó con agua (200 mL), 2NHCl (225 mL), NaHCO₃ saturado (200 mL), salmuera (200 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la capa CHCl₃ proporcionó el producto que se trituró de CH₂Cl₂/hexanos (1/10) y se extrajo por filtración para aislar N-(4-ciano-3-metil-isotiazol-5-il)-3-metil-butiramida (8.1 g, 79%) como un sólido cristalino blancuzco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (d, 6H), 2.18-2.32 (m, 1H), 2.46 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 9.87 (bs, 1H).

MÉTODO 26

Amida de ácido 3-metil-5-(3-metil-butirilamino)-isotiazol-4-carboxílico

A una solución de N-(4-ciano-3-metil-isotiazol-5-il)-3-metil-butiramida (método 25) (8 g, 35.8 mmol) en NH₄OH acuoso al 30% (200 mL), se

agregó gota a gota 100 mL de peróxido de hidrógeno a r.t. Completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C de un día para otro, luego de lo cual TLC mostró la completa desaparición del SM. La mezcla de reacción se concentró a 40 mL y se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener amida de ácido 3-metil-5-(3-metil-butilamino)-isotiazol-4-carboxílico (6.1 g, 71%) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.43 (d, 2H), 2.69 (s, 3H), 5.98 (bs, 2H), 11.77 (bs, 1H).

MÉTODO 27

6-Isobutil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

Amida de ácido 3-metil-5-(3-metil-butilamino)-isotiazol-4-carboxílico (método 26) (6 g, 25 mmol) se suspendió en 150 mL de NH_3 al 30% y luego se calentó a 140 °C durante 5 hora en un reactor de presión. La mezcla se enfrió y se neutralizó a pH 7. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se concentraron para obtener el producto, el cual se purificó aún más por cromatografía de columna (gel de sílice) usando EtOAc al 30% en hexanos como eluido. La concentración de las fracciones de producto puro proporcionaron 6-isobutil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (2.2 g, 38%) como un polvo blancuzco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (d, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.69 (d, 2H), 2.82 (s, 3H).

MÉTODO 28

5-Bencil-6-isobutil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

A una solución de 6-isobutil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 27) (1.31 g, 5.8 mmol) en 20 mL de DMF anhidro se agregó 1.38 g (10 mmol) de K_2CO_3 anhidro, seguido por bromuro de bencilo (1.18 g, 6.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La TLC de la mezcla de reacción mostró la completa desaparición del SM. La

mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3X100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La TLC y la ^1H NMR mostraron la presencia de dos productos *N* alquilados, así como productos *O*-alquilados en una proporción de 7:3. Los productos se separaron por cromatografía de columna (gel de sílice, 116 g) usando EtOAc al 10% en hexanos. Se aisló 5-bencil-6-isobutil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona como un sólido cristalino blanco (1.3 g, 70%). m/z 314 (MH^+), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (d, 6H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.64 (d, 2H), 2.82 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.10-7.38 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 28:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z	Agente Alquilante
28a	5-(4-Fluoro-bencil)-6-isobutil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	332 (MIT)	Bromuro de 4-fluorobencilo

MÉTODO 29

5-Bencil-6-(1-bromo-2-metil-propil)-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

A una solución de 5-bencil-6-isobutil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 28) (1.3 g, 4.2 mmol) y acetato de sodio (2 g) en ácido acético (10 mL) a 100 °C, se agregó gota a gota una solución del bromo (1.32 g, 8.4 mmol) en ácido acético (10 mL) durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 30 minutos y se enfrió y la TLC (EtOAc eluido al 10% en hexanos) y la MS mostraron la completa desaparición del SM y únicamente el producto. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 X 60 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de tiosulfato de sodio al 2% (60 mL), agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración de la capa orgánica proporcionó 5-bencil-6-(1-bromo-2-metil-propil)-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-

4-ona (1.61 g, 99%) como un sólido cristalino blanco. m/z 394 (MH^+), ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.54 (d, 3H), 1.11 (d, 3H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 4.42 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 7.12-7.42 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 29:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z
29a	6-(1-Bromo-2-metil-propil)-5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	412 (MH^+)

MÉTODO 30

6-(1-Azido-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

A una solución de 5-bencil-6-(1-bromo-2-metil-propil)-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 29) (0.6 g, 1.52 mmol) en DMF anhidro (20 mL), se agregó azida de sodio (0.65 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 1 hora. La TLC de la RM mostró la completa desaparición del bromo de partida. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secó (Na_2SO_4). La concentración de la capa orgánica proporcionó el producto, el cual se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice) usando EtOAc al 30% en hexanos como eluido para aislar 6-(1-azido-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (0.506 g, 94%) como un sólido de baja fusión. m/z 355 (MH^+), ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.57 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 2.50-2.74 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.12-7.40 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 30:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z
30a	6-(1-Azido-2-metil-propil)-5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	373 (MH ⁺)

MÉTODO 31

6-(1-Amino-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

A una solución de 6-(1-azido-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 30) (0.5 g, 1.41 mmol) en metanol (20 mL) se agregó 5% Pd/C (20% en peso) y la mezcla resultante se agitó a r.t. en una atmósfera de H₂ y la evolución de la reacción se monitoreó por MS. Luego de la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con EtOAc. La concentración del filtrado proporcionó 6-(1-amino-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona como un aceite espeso. El producto se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional. m/z 349 (MH⁺)

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 31:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z
31a	6-(1-Amino-2-metil-propil)-5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	367 (MH ⁺)

MÉTODO 32

Éster *terc*-butilico de ácido {3-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propilamino]-propil}-carbámico

A una solución de 6-(1-amino-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-

116

isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 31) en diclorometano (30 mL), se agregaron mallas moleculares de 4 Å (5 g) seguidas por éster *terc*-butílico de ácido (3-oxo-propil)-carbámico (1.2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 horas y se monitoreó la evolución de la reacción por MS. Luego de la completa desaparición de la amina de partida, se agregó una cantidad catalítica de ácido acético a la reacción, seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1.2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. de un día para otro. Completada la reacción (MS), la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con diclorometano y el filtrado se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se concentró para obtener el producto, el cual se usó como tal para la siguiente reacción. m/z 486 (MH^+)

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 32:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z
32a	Éster <i>terc</i> -butílico de ácido (3-{1-[5-(4-Fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propilamino}-propil)-carbámico	504 (MH^+)

MÉTODO 33

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida

A una solución del éster *terc*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propilamino]-propil}-carbámico (método 31) en piridina (10 mL) a r.t., se agregó gota a gota una solución del cloruro de *p*-toluilo (0.616 g, 4 mmol) en diclorometano (10 mL) y la solución resultante se agitó a r.t. durante 2 días, luego de lo cual la TLC mostró la desaparición de la mayoría del SM. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL), se lavó con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL) y se secó (Na_2SO_4). La concentración de la

117

capa orgánica proporcionó el producto, el cual se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice) usando una gradiente 20-30% EtOAC en hexanos como eluido. Rendimiento = 0.276 g de amida. El producto acilado se disolvió en 4M HCl en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a r.t. durante 20 minutos y la TLC mostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se trituró con éter. El producto precipitado se extrajo por filtración y se lavó con éter y se secó bajo *vacuo* para suministrar N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida como la sal clorhidrato (196 mg, 99%). Polvo blanco, mp. 139-140 °C. *m/z* 504 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆ 300MHz, 96 °C) δ: 0.45 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.12-1.30 (m, 1H), 1.46-1.63 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.64-2.7 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 5.06 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 9H), 7.71 (bs, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 33:

Método #	Nombre del Compuesto	<i>m/z</i>
33a	N-(3-Amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida	522 (MH ⁺)

MÉTODO 34

Amida de ácido 3-metil-5-(3-metil-butiril)-isoxazol-4-carboxílico

Una mezcla de amida de ácido 5-amino-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (10 g, 70 mmol) en 25 ml de anhídrido isovalérico se agitó a 110-145°C durante 1 hora. La solución marrón se diluyó con hexano (500 ml) y se enfrió. La goma precipitada se separó de la mezcla y se lavó con

116 118

hexano, se secó *in vacuo*. Se obtuvo amida de ácido 3-metil-5-(3-metil-butiril)-isoxazol-4-carboxílico como una goma amarilla. Se usó posteriormente sin purificación en el Método 35.

MÉTODO 35

6-Isobutil-3-metil-5*H*-isoxazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona

Una suspensión de amida de ácido 3-metil-5-(3-metil-butiril)-isoxazol-4-carboxílico (método 34) (dividida en 40 ampollitas) en 3.5 ml de 2N de NaOH acuoso se sometió a irradiación en horno microondas a 140°C durante 20 minutos. La solución resultante se enfrió con un baño helado, y el pH se ajustó a 1~3 con HCl concentrado. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó sobre vacío a 40°C de un día para otro. Se obtuvo 6-isobutil-3-metil-5*H*-isoxazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona (8 g) como un sólido blanco. Rendimiento del 55% para los dos pasos.

m/z: 208 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*6): 0.76 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (d, 2H), 12.55 (s, 1H).

MÉTODO 36

5-Bencil-6-isobutil-3-metil-5*H*-isoxazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona

Una suspensión de 6-isobutil-3-metil-5*H*-isoxazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona (método 35) (5 g, 24.4 mmol), bromuro de bencilo (4.17 g, 24.4 mmol), carbonato de potasio (6.7 g, 48.8 mmol) en 20 ml DMF se agitó a temperatura de la sala durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, se purificaron por cromatografía de columna de destello (eluido: hexano-acetato de etilo = 7:1). Se obtuvo 5-bencil-6-isobutil-3-metil-5*H*-isoxazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-ona como un sólido blanco (3 g, 10.3 mmol) (41 %).

m/z: 298 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*6): 0.90 (d, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.75 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.22-7.43 (m, 5H).

119
11/11

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 36:

Método #	Nombre del Compuesto	<i>m/z</i>
36a	5-(4-Fluoro-bencil)-6-isobutil-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	316 (MH ⁺)

MÉTODO 37

5-Bencil-6-(1-bromo-2-metil-propil)-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

Una solución de 5-bencil-6-isobutil-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 36) (130 mg, 0.44 mmol) y acetato de sodio (90 mg, 1.09 mmol, 2.5 eq) en ácido acético glacial (2 ml) se trató con una solución de bromo preformada (0.7 ml de bromo en 10 ml de ácido acético glacial) (1.54 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a 110-120°C durante 1 día. Se agregó exceso de bromo (1.54 ml, 2 mmol) a la mezcla cada 4 horas por dos veces a 110-120°C. Se agregó agua a la mezcla, a la cual se agregó posteriormente carbonato de potasio y se extrajo con cloruro de metileno (20 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentraron para proporcionar el producto, el cual se purificó por ISCO (eluido: hexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 100 mg (60%) de 5-bencil-6-(1-bromo-2-metil-propil)-3-metil-5H-isoxazolo [5,4-d]pirimidin-4-ona como una goma amarilla. *m/z*: 377 (MH⁺), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 0.55 (d, 3H), 1.02 (d, 3H), 2.48 (m, 4H), 4.75 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 37:

Método #	Nombre del Compuesto	<i>m/z</i>
37a	6-(1-Bromo-2-metil-propil)-5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	396 (MH ⁺)

THF 120

MÉTODO 38

6-(1-Azido-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

Una suspensión de 5-bencil-6-(1-bromo-2-metil-propil)-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 37) (100 mg, 0.266 mmol) y azida de sodio (34.5 mg, 0.53 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60°C durante 1 hora. Se agregó agua (5 ml) a la mezcla y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para obtener 6-(1-azido-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona, la cual se purificó por ISCO (hexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 50mg (56%) de un aceite incoloro.

m/z : 339 (MH^+), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.60 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.19 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 38:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z
38a	6-(1-Azido-2-metil-propil)-5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	357 (MH^+)

MÉTODO 39

6-(1-Amino-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona

Una mezcla de 6-(1-azido-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona (método 38) (40 mg, 1.118 mmol), trifenilfosfina (62 mg, 0.237 mmol) y agua (4 μ l) en THF se agitó a 60°C durante 5 horas. Se agregó una cantidad de exceso de agua (30 μ l) a la mezcla y se agitó a 60°C durante otras 10 horas. El disolvente volátil se

extrajo por destilación, el producto se purificó por ISCO (acetato de etilo^{STH}-hexano = 60%). Se obtuvieron 25 mg (68%) de 6-(1-amino-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona como un aceite incoloro.

m/z : 313 (MH^+), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.55 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.15 (br, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 39:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z
39a	6-(1-Amino-2-metil-propil)-5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-5H-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	331 (MH^+)

MÉTODO 40

Éster *tert*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propilamino]-propil}-carbámico

Una mezcla de 6-(1-amino-2-metil-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isoxazolo [5,4-d]pirimidin-4-ona (método 39) (20 mg, 0.064 mmol) y éster *tert*-butílico de ácido (3-oxo-propil)-carbámico (11 mg, 0.064 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) con MS de 4Å se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. Luego se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (2eq) y 1 gota de ácido acético a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 1 día. La mezcla se filtró a través de un cartucho de 2μ, el filtrado se concentró, la mezcla se purificó por ISCO (eluido: acetato de etilo-hexano = 30% -60%) para producir 18 mg (60%) de éster *tert*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propilamino]-propil}-carbámico como un sólido blanco.

m/z : 470 (MH^+), ^1H NMR (400 MHz/DMSO- d_6): 0.65 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.32 (d, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.18 (m, 1H),

2.49 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.55 (br, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 40:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z
40a	éster <i>terc</i> -butílico de ácido (3-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propilamino}-propil)-carbámico	488 (MH ⁺)

MÉTODO 41

Éster *terc*-butílico de ácido {3-[[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propil}-carbámico

Una solución de éster *terc*-butílico de ácido {3-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)-2-metil-propilamino]-propil}-carbámico (método 40) (100 mg, 0.213 mmol) en diclorometano (4 ml) se agregó a cloruro de toluoilo (66mg, 0.426 mmol), seguido por trietilamina (65 mg, 0.639 mmol). La mezcla se agitó a 30-40°C durante 2 días. La mezcla se diluyó entonces con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite crudo se purificó por ISCO (disolvente: acetato de etilo-hexano) para producir éster *terc*-butílico de ácido {3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propil}-carbámico como un sólido blanco (115mg, 0.196 mmol). *m/z*: 588 (MH⁺)

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 41:

Métod #	N mbre del Compuesto	m/z	SM	Agente Acilante
41a	Éster <i>tert</i> -butilico de ácido {3-[[1-(5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propil}-carbámico	606 (MH ⁺)	Método 40a.	cloruro de 4-metil-benzoilo
41b	Éster <i>tert</i> -butilico de ácido {3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-(3-fluoro-4-metil-benzoil)-amino]-propil}-carbámico	606 (MH ⁺)	Método 40	cloruro de 3-fluoro-4-metil-benzoilo
41c	Éster <i>tert</i> -butilico de ácido {3-[[1-(5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-(3-fluoro-4-metil-benzoil)-amino]-propil}-carbámico	624 (MH ⁺)	Método 40a	cloruro de 3-fluoro-4-metil-benzoilo

MÉTODO 42

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida

Una solución de éster *tert*-butilico de ácido {3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propil}-carbámico (método 41) (0.2 mmol) en 3 ml de 4 M HCl en dioxano se agitó a temperatura de la sala durante 2 horas. El disolvente se extrajo por destilación mediante vacío, el residuo se secó a 40~50°C de un día para otro bajo vacío. Se obtuvo N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida como la sal HCl. m/z 488 (MH⁺), ¹H NMR

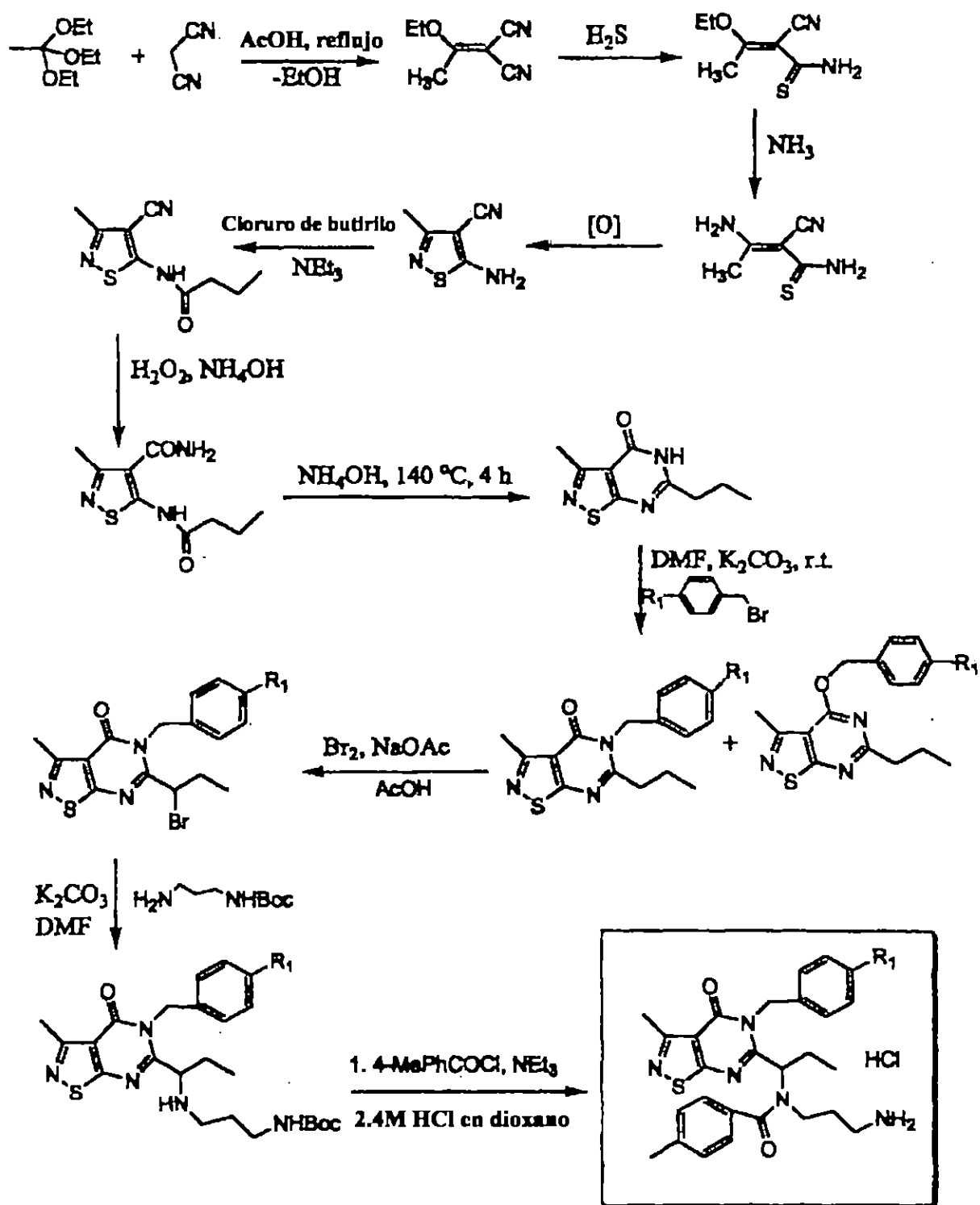
124
22

(500 MHz, 100°C, DMSO- d_6): 0.48 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.23-7.39 (m, 9H), 7.63 (br, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con Método 42:

Método #	Nombre del Compuesto	m/z
42a	N-(3-Amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida	506 (MH ⁺)
42b	N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida	506 (MH ⁺)
42c	N-(3-Amino-propil)-3-fluoro-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida	524 (MH ⁺)

EJEMPLO A-1



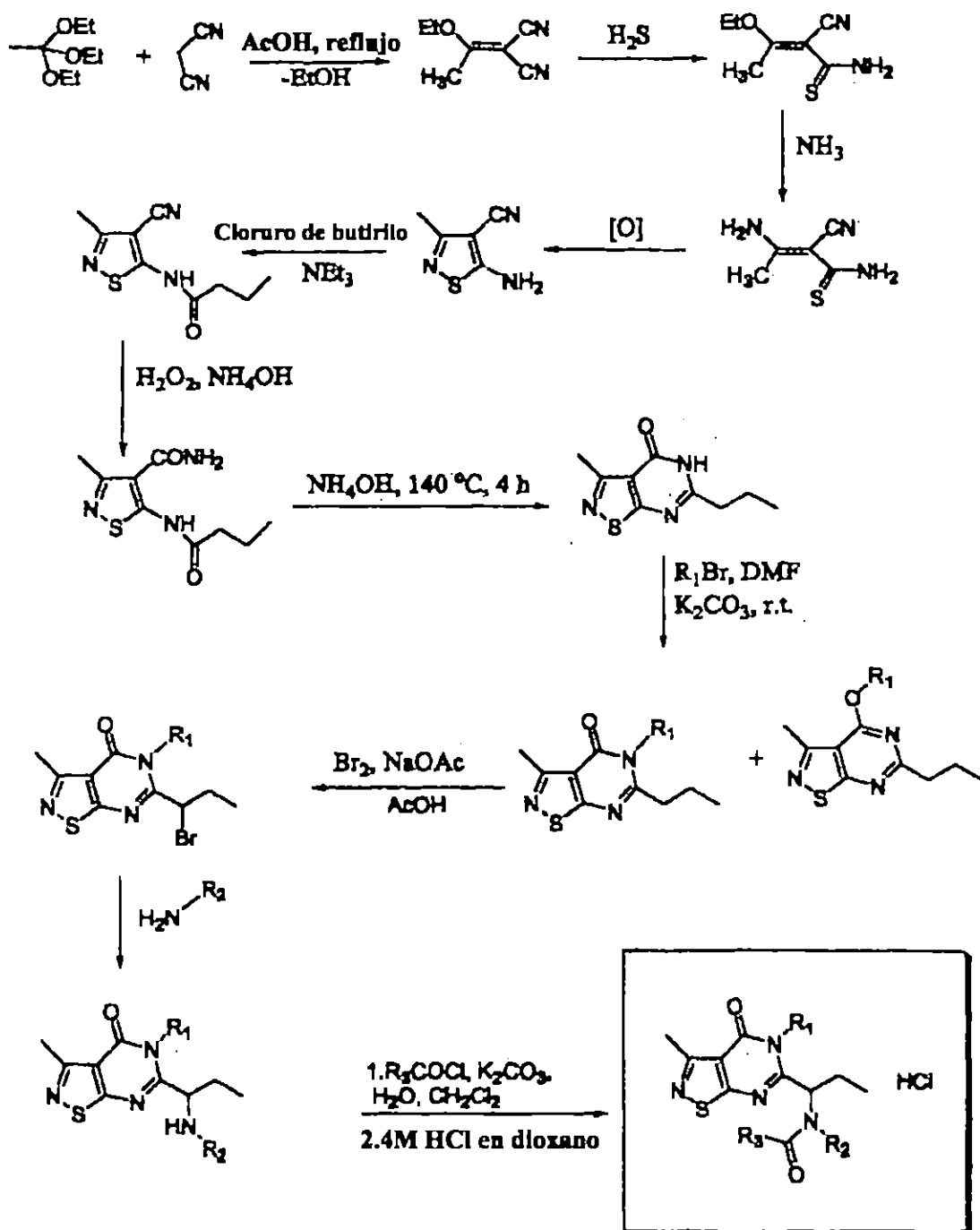
EJEMPLOS A1

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el anterior esquema sintético A-1:

Ej.	Compuesto	¹ H NMR	m/z	SM
A1-1	Cloruro de hidrógeno de <i>N</i> -(3-amino-propil)- <i>N</i> -[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo-[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d6 300MHz, 96 °C) δ: 7.79 (bs, 3H), 7.37-6.95 (m, 9H), 5.77 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.83 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.74-1.40 (m, 2H), 0.63 (t, 3H)	m/z 490 (MH ⁺)	Método 11
A1-2	Cloruro de hidrógeno de <i>N</i> -(3-amino-propil)- <i>N</i> -{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-propil}-4-metil-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d6 300MHz, 96 °C) δ: 7.76 (bs, 3H), 7.27-7.05 (m, 8H), 5.70 (d, 1H), 5.49 (bs, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.74-1.38 (m, 2H), 0.66 (t, 3H)	m/z 507 (MH ⁺)	Método 11

127
127

EJEMPLO A-2



126 128

EJEMPLOS A2

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el esquema sintético anterior A-2:

Ej.	Compuesto	¹ H NMR	m/z	SM
A2-1	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-bromo-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d6 500MHz, 96 °C) δ: 7.80 (br, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.95 (d, 1H), 3.38 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 2H), 0.68 (t, 3H)	m/z 556 (MH ⁺)	Método 13
A2-2	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-cloro-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d6 300MHz, 96 °C) δ: 7.56-7.12 (m, 9H), 5.81 (d, 1H), 5.58 (bs, 1H), 4.94 (d, 1H), 3.39 (bm, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.46 (hidden by DMSO), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83-1.420 (m, 2H), 0.69 (t, 3H)	m/z 510 (MH ⁺)	Método 13
A2-3	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-	¹ H NMR (DMSO-d6 300MHz, 96 °C) δ: 7.52-7.09 (m, 9H), 5.81	m/z 508 (MH ⁺)	Método 13

127 129

	4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida	(d, 1H), 5.54 (bs, 1H), 4.93 (d, 1H), 3.39 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.46 (2H, ocultado por DMSO), 2.31 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.67 (t, 3H)		
A2-4	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida	¹ HNMR (DMSO-d6 300 MHz, 96 °C) δ: 7.72-7.29 (m, 9H), 5.93 (d, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.10 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 0.70 (t, 3H)	m/z 545 (MH ⁺)	Método 13
A2-5	Cloruro de hidrógeno de (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida de ácido naftalen-2-carboxílico	¹ HNMR (DMSO-d6 300 MHz, 96 °C) δ: 8.00-7.98 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.83 (d, 1H), 5.67 (bs, 1H), 4.98 (d, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.74 (t, 3H)	m/z 526 (MH ⁺)	Método 13

26
130

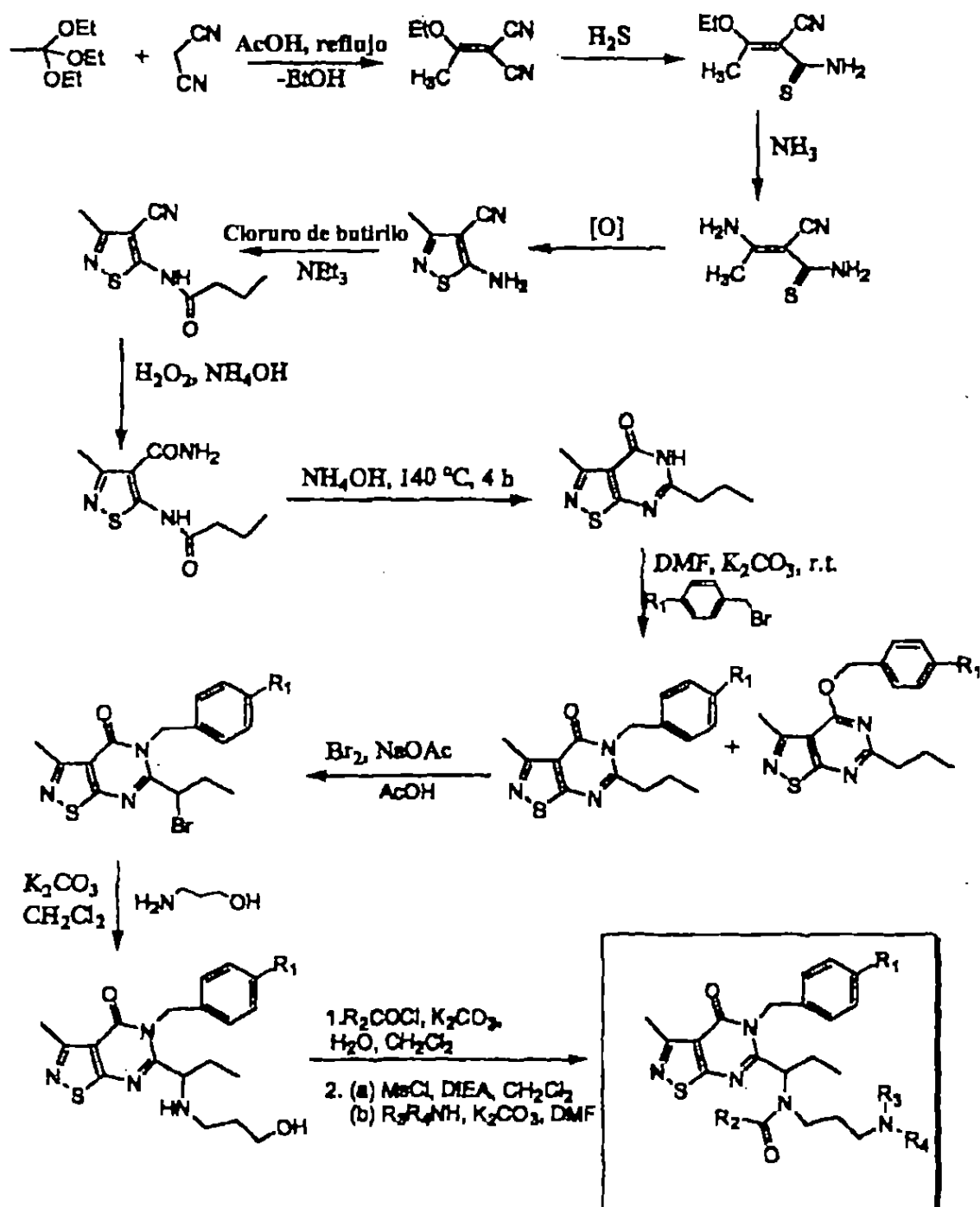
A2-7	N-Azetidin-3-ilmetil-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)-propil] - 4-metil-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d6 500MHz, 96 °C) δ: 7.75-7.20 (m, 9H), 5.50 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.82 (t, 3H)	m/z 502 (MH ⁺)	Método 13
A2-8	N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-N-piperidin-3-ilmetil-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d6 300MHz, 96 °C) δ: 7.31-6.94 (m, 9H), 5.81 (m, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.72 (bm, 1H), 3.05 (bm, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (bm, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 0.65 (t, 3H)	m/z 530 (MH ⁺)	Método 13
A2-9	N-(2-Amino-etil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo [5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d6 500MHz, 96 °C) δ: 7.35-6.88 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 2H), 0.60 (t, 3H)	m/z 476 (MH ⁺)	Método 13
A2-10	N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-	¹ H NMR (DMSO-d6 500MHz, 96 °C) δ: 7.35-6.88 (m, 9H), 5.80 (d,	m/z 504 (MH ⁺)	Método 14

131

	6-il)-propil]-N-(2-dimetilamino-etil)-4-metil-benzamida	¹ H), 5.40 (bs, 1H), 4.80 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.52-2.50 (2s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.15-1.98 (m, 2H), 0.70 (t, 3H)		
A2-11	N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 300 MHz, 96 °C) δ: 7.44-7.00 (m, 9H), 5.82 (d, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.41 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 2.39 (bm, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.66 (t, 3H)	m/z 518 (MH ⁺)	Método 14

130
132

EJEMPLO B



121 133

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el anterior

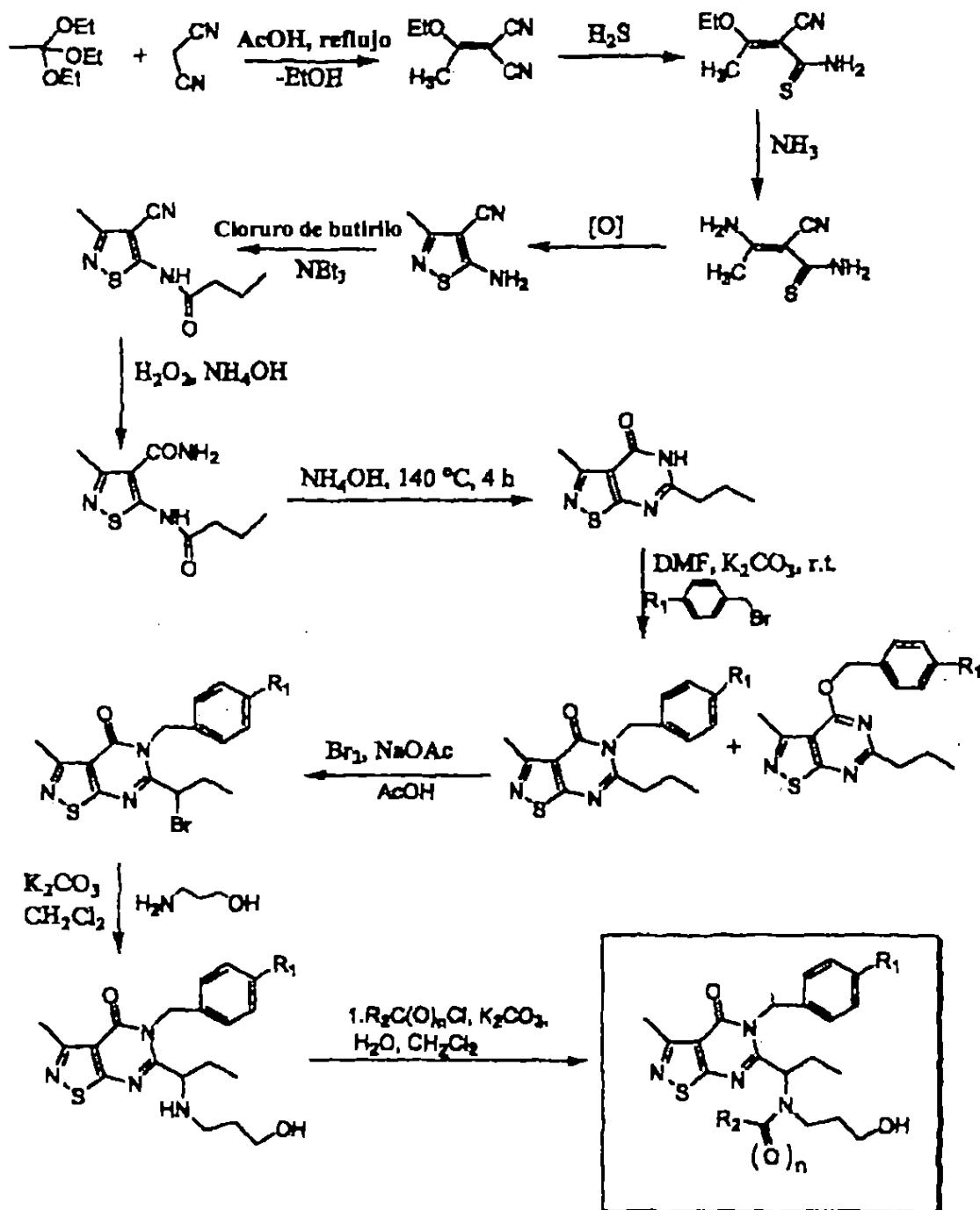
Ejemplo B:

Ej.	Compuesto	¹ H NMR	m/z	SM
B-1	N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(isopropilamino)propil]-4-metilbenzamida	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 400MHz, 96 °C) δ: 7.35-7.00 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.40 (t, 2H), 3.05 (b, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.63 (b, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.10 (d, 6H), 0.65 (t, 3H)	m/z 532 (MH ⁺)	Método 16
B-2	N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(ciclopropilamino)propil]-4-metilbenzamida	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 400MHz, 96 °C) δ: 7.45-7.00 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.52 (bs, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.43 (b, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.65 (b, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-1.15 (various m, 9H), 0.65 (t, 3H)	m/z 530 (MH ⁺)	Método 16
B-3	N-(3-azetidin-1-ilpropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4-d] pirimidin-6-il)propil]-4-metilbenzamida	¹ H NMR (DMSO-d ₆ 400 MHz, 96 °C) δ: 7.40-7.00 (m, 9H), 5.85 (d, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.40 (b, 2H),	m/z 530 (MH ⁺)	Método 16

32
134

		2.90 (b, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.50 (b, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (bm, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 3H), 0.65 (t, 3H)		
B-4	<i>N</i> -[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il)propil]-4-metil- <i>N</i> -[3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamida	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 500 MHz, 96 °C) δ: 7.35-7.07 (m, 9H), 5.82 (d, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.60 (b, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.50 (6H hidden by DMSO), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.65 (various m, 6H), 1.55-1.40 (m, 1H), 0.66 (t, 3H)	<i>m/z</i> 544 (MH ⁺)	Método 16
B-5	<i>N</i> -[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo-[5,4- <i>d</i>]pirimidin-6-il)propil]-4-metil- <i>N</i> -[3-(metilamino)propil]benzamida	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ 400 MHz, 96 °C) δ: 7.50-6.85 (m, 9H), 5.74 (d, 1H), 5.3.0 (bs, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.80 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39-2.00 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 2H), 0.62 (t, 3H)	<i>m/z</i> 504 (MH ⁺)	Método 16

EJEMPLO C

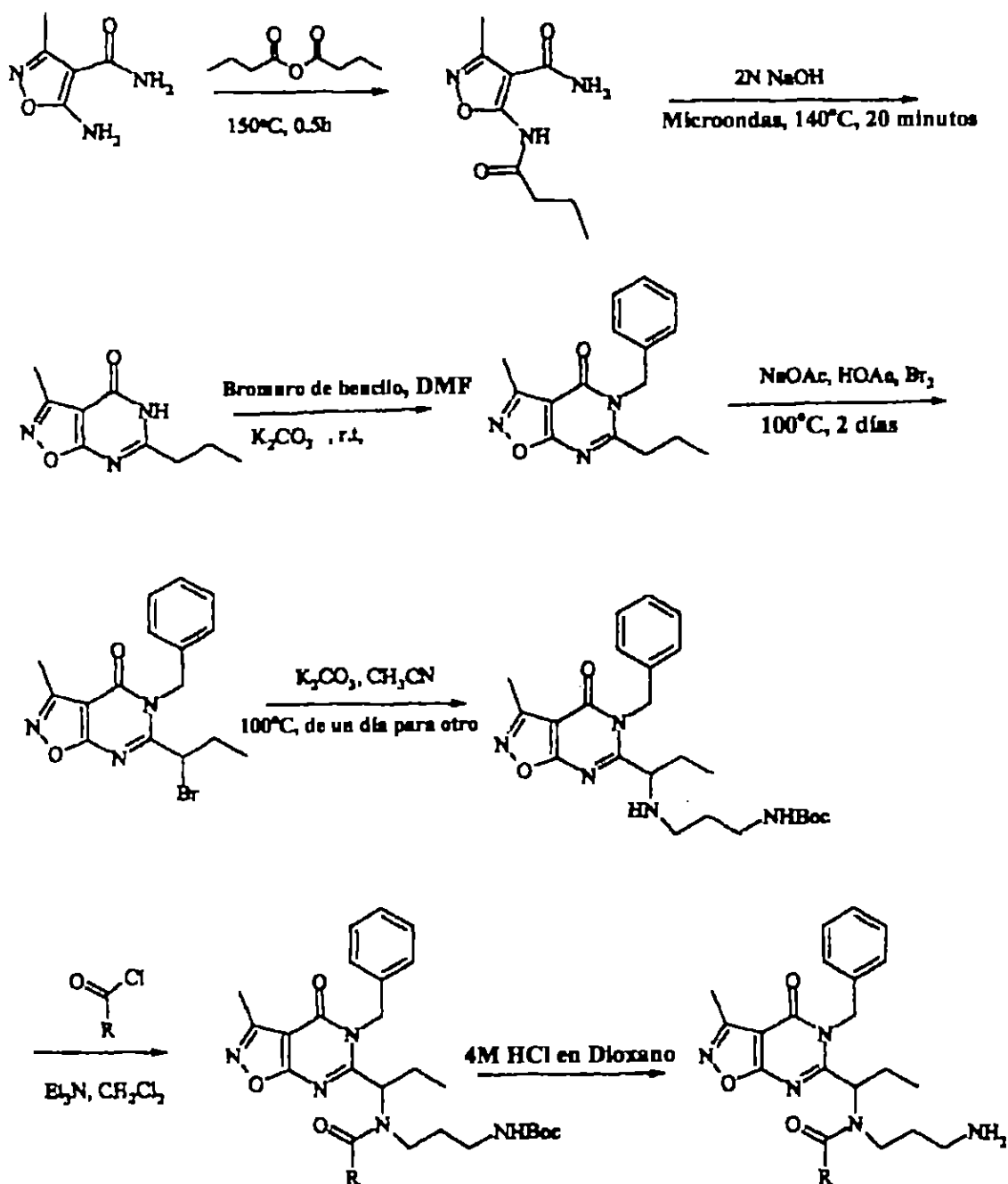


Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el anterior esquema sintético C:

Ej.	Compuesto	¹ H NMR	m/z	SM
C-1	N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-hidroxi-propil)-4-metil-benzamida	¹ H NMR (DMSO-d6 500 MHz, 96 °C) δ: 7.40-7.10 (m, 9H), 5.85 (d, 1H), 5.69 (bs, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.37 (t, 2H), 3.05 (bm, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.71 (t, 3H)	m/z 491 (MH ⁺)	Método 14
C-2	5-Bencil-6-{1-[(3-hidroxi-propil)-(4-metil-bencil)-amino]-propil}-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona	¹ H NMR (DMSO-d6 500 MHz, 96 °C) δ: 7.40-6.85 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.65 (t, 3H)	m/z 477 (MH ⁺)	Método 17

137

EJEMPLO D



138

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el anterior esquema sintético D:

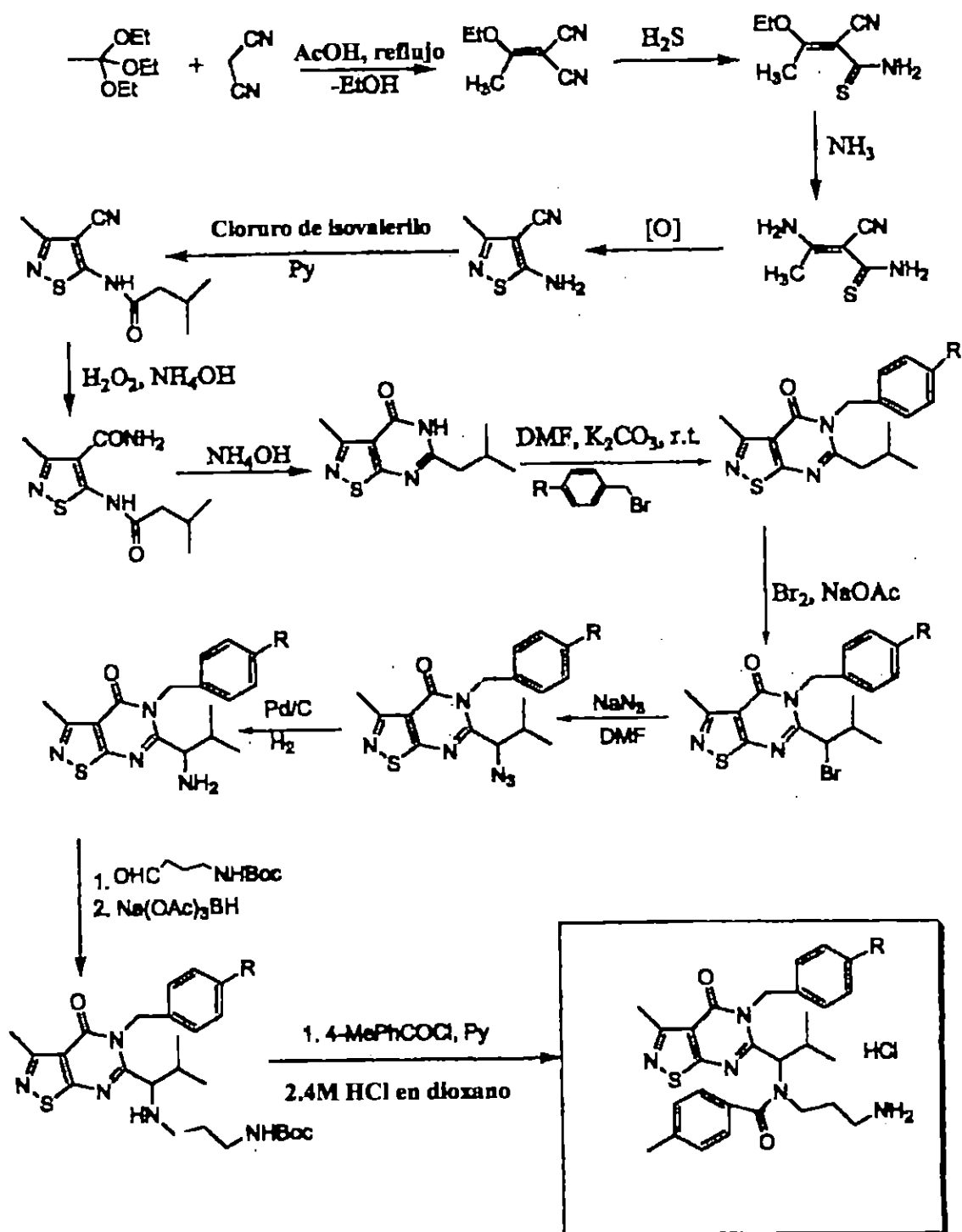
Ej.	Compuesto	¹ H NMR	m/z	SM
D-1	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ: 7.73 (br, 3H), 7.24-7.35 (m, 7H), 7.07 (br, 2H), 5.77 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.50 (br, 1H), 4.85 (br, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 0.68 (t, 3H)	m/z 474 (MH ⁺)	Método 24
D-2	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-fluoro-benzamida	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ: 7.85 (br, 3H), 7.13-7.42 (m, 9H), 5.78 (d, J=16.2Hz, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.98 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.70 (t, 3H)	m/z 478 (MH ⁺)	Método 24
D-3	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.67-7.80 (m, 4H), 7.29-7.47 (m, 7H), 5.92 (d,	m/z 529 (MH ⁺)	Método 24

139

	d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida	1H), 5.83 (br, 1H), 5.14 (d, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.70 (br, 3H)		
D-4	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.77 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 4H), 5.77 (d, 1H), 5.50 (br, 1H), 4.90 (br, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.31 (d, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.69 (t, 3H)	m/z 492 (MH ⁺)	Método 24
D-5	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metoxi-benzamida	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.71 (br, 1H), 6.99-7.35 (m, 9H), 5.77 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.90 (d, J=16.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 0.68 (t, 3H)	m/z 490 (MH ⁺)	Método 24

130/140

EJEMPLO E



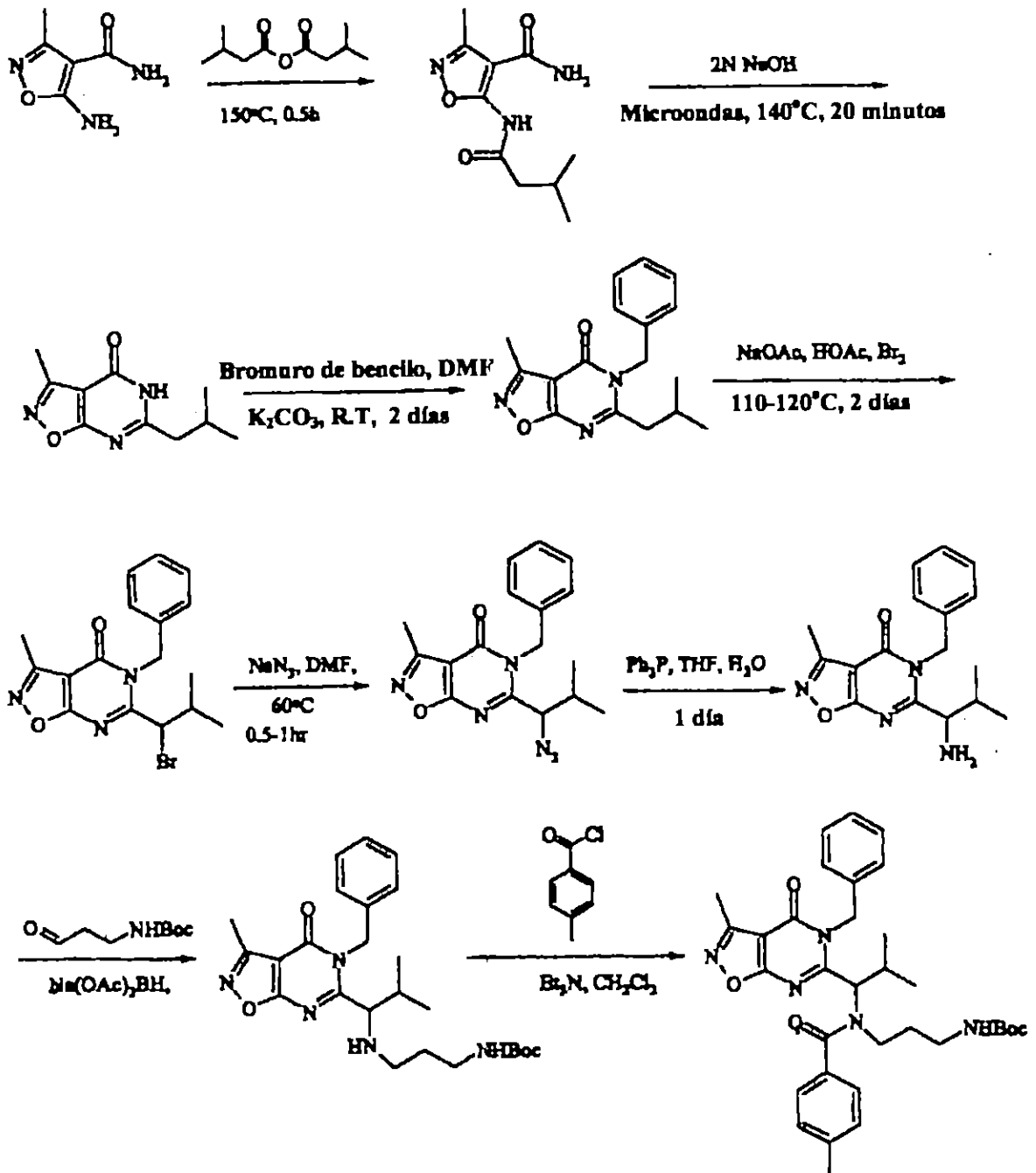
136 141

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el anterior esquema sintético E:

Ej.	Compuesto	¹ H NMR	m/z	SM
E-1	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	¹ H NMR (300 MHz, 96°C, DMSO-d ₆) δ: 7.71 (br, 3H), 7.20-7.40 (m, 9H), 5.90 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 3.34 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64-2.7 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.46-1.63 (m, 1H), 1.12-1.30 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 0.45 (d, 3H)	m/z 504 (MH ⁺)	Método 33
E-2	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida	¹ H NMR (300 MHz, 96°C, DMSO-d ₆) δ: 7.12-7.67 (m, 11H), 5.86 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 3.35 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.10-1.28 (m, 1H), 0.92 (d, 3H), 0.47 (d, 3H)	m/z 522 (MH ⁺)	Método 33

440 M2

EJEMPLO F



143

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el anterior esquema sintético F:

Ej.	Compuesto	¹ H NMR	m/z	SM
F-1	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	¹ H NMR (500 MHz, 100°C DMSO-d ₆): δ: 7.63 (br, 3H), 7.23-7.39 (m, 9H), 5.90 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.48 (d, 3H)	m/z 488 (MH ⁺)	Método 42
F-2	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida	¹ H NMR (500 MHz, 100°C DMSO-d ₆): δ: 7.63 (br, 3H), 7.10-7.40 (m, 8H), 5.90 (d, 1H), 5.64 (d, J=10Hz, 1H), 5.10 (d, J=16Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.93 (d, 3H), 0.48 (d, 3H)	m/z 506 (MH ⁺)	Método 42
F-3	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-N-[1-(5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ: 7.60 (br, 3H) 7.17-7.34 (m, 8H), 5.88 (d,	m/z 506 (MH ⁺)	Método 42

Handwritten: 1411

	isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida	J=16Hz, 1H), 5.60 (d, J=10Hz, 1H), 5.10 (d, J=16Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.50 (d, 3H)		
F-4	Cloruro de hidrógeno de N-(3-amino-propil)-3-fluoro-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida	¹ H NMR (500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 7.57 (br, 3H) 7.11-7.40 (m, 7H), 5.86 (d, J=16Hz, 1H), 5.61 (d, J=10Hz, 1H), 5.08 (d, J=16Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.50 (d, 3H)	m/z 524 (MH ⁺)	Método 42

Utilidad

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para el tratamiento de enfermedad neoplásica inhibiendo la proteína motora de microtúbulos HsEg5. Los métodos de tratamiento toman como diana la actividad Eg5, que se requiere para la formación de un huso mitótico y, por consiguiente, para la división celular. Por lo tanto, se ha demostrado que los inhibidores de Eg5 bloquean las células en la metafase de la mitosis conduciendo a la apoptosis de las células afectadas y, en consecuencia, poseen efectos anti-proliferativos. Por lo tanto, los inhibidores Eg5 actúan como moduladores de la división celular y se espera que sean activos contra

143 145

la enfermedad neoplásica tal como carcinoma de la mama, ovario, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumores tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. Se espera también que los inhibidores de Eg5 sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas, incluidas pero sin limitarse a, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, neuronales y cardiovasculares.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben Eg5, tal como se determinó por el análisis con verde malaquita ("*Malachite Green Assay*") descrito aquí.

Los compuestos provistos por esta invención deben ser también útiles como estándares y reactivos en determinar la capacidad de un potencial producto farmacéutico para inhibir Eg5. Éstos de proporcionarían en estuches comerciales que comprenden un compuesto de esta invención.

Análisis

Análisis con Verde Malaquita

Se midieron la actividad enzimática del motor Eg5 y los efectos de inhibidores usando un análisis con verde malaquita, que mide el fosfato liberado de ATP, y que se ha usado previamente para cuantificar la actividad de los motores de cinesina (Hackney and Jiang, 2001). La enzima era dominio de motor HsEg5 recombinante (aminoácidos 1-369-8His) y se agregó con una concentración final de 6 nM a reacciones de 100 µl. El tampón constaba de 25 mM PIPES/KOH, pH 6.8, 2 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM dtt, 0.01% Triton X-100 y 5 µM paclitaxel. El reactivo verde malaquita/molibdato de amonio se preparó en la siguiente forma: para 800 ml de volumen final, 0.27 g de verde malaquita (J.T. Baker) se disolvió en 600 ml de H₂O en una botella de polipropileno. Se disolvieron 8.4 g de molibdato de amonio (Sigma) en 200 ml 4N HCl. Las soluciones se

146

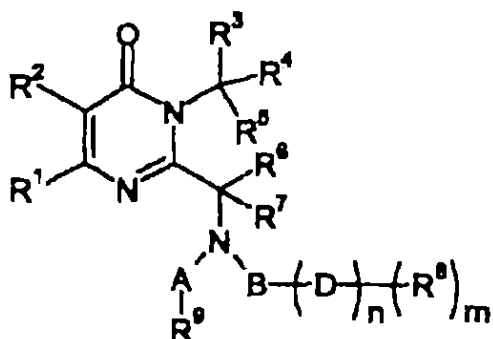
mezclaron durante 20 minutos y se filtraron a través de un filtro de 0.02 μm directamente en un recipiente de polipropileno.

5 μl de compuesto diluido en DMSO al 12% se agregaron a los pocillos de placas de 96 pocillos. Se agregaron 80 μl de enzima diluida en la solución tamponadora anterior por pocillo y se incubaron con compuesto durante 20 minutos. Luego de esta pre-incubación, solución de sustrato que contenía 2 mM ATP (concentración final: 300 μM) y 6.053 μM tubulina polimerizada (concentración final: 908 nM) en 15 μl de solución tamponadora se agregaron entonces a cada pocillo para iniciar la reacción. La reacción se mezcló y se incubó durante un tiempo particular de 20 minutos a temperatura de la sala. En seguida se atemperaron las reacciones mediante la adición de 150 μl de reactivo verde malaquita/molibdato de amonio, y la absorbancia se leyó a 650 nanómetros exactamente 5 minutos después de atemperar usando un lector de placas Spectramax Plus (Molecular Devices). Los datos se graficaron y se calculó las IC_{50} usando ExCel Fit (Microsoft).

147

Reivindicaciones:

1. Un compuesto con la fórmula estructural (I):



$$m = 0, 1, 2$$

$$n = 0, 1$$

(I)

en donde,

A es C=O, CH₂, ó SO₂;

B representa alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

D es O ó N en donde O se sustituye opcionalmente con un R⁸, en donde N se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸, y cuando n es 0 y m no es 0, R⁸ se une directamente a B;

R¹ y R² en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo por lo menos un átomo de nitrógeno, de oxígeno o átomos de azufre, pero no más de 2 átomos de oxígeno o 2 átomos de azufre o 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de azufre;

R³ se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo

146 148

opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H o alquilo opcionalmente sustituido, ó R^4 y R^5 en combinación forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, el cual puede sustituirse también opcionalmente;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ó R^6 y R^7 en combinación forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, el cual puede también sustituirse;

R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido.

2. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde A es $C=O$ ó CH_2 .

3. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde A es $C=O$.

4. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde B es alquilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde B es C_1 .

147 149

alquilo opcionalmente sustituido.

6. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde B es un C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido en donde tal sustituyente se selecciona independientemente de -NH₂, -OH, -NCH₃, -N(CH₃)₂, -N-ciclopropano, -N-ciclobutano, azetidina, pirrolidina, o piperdina.

7. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde D es O sustituido opcionalmente con uno o más R⁸.

8. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde D es N sustituido opcionalmente con uno o más R⁸.

9. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R¹ y R² en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

10. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R¹ y R² en combinación forman isotiazol fusionado opcionalmente sustituido, o un isoxazol fusionado opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R¹ y R² en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y en donde dicho sustituyente se selecciona de C₁₋₆alquilo, o halógeno.

12. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R³ es arilo opcionalmente sustituido.

150

13. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^3 es C_3 -arilo opcionalmente sustituido.
14. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^3 es C_3 -arilo opcionalmente sustituido en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, F, Cl, Br, o I.
15. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^4 y R^5 son H.
16. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, o alquilo opcionalmente sustituido.
17. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, o C_{1-6} alquilo.
18. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido.
19. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^9 se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.
20. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^9 se selecciona independientemente de arilo o heterociclo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, F, Cl, Br, I.

21. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde R^9 es C_{3-7} arilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, F, Cl, Br, I.

22. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde:

n es 0

A es CO ó CH_2 ;

B es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 en combinación forman un heteroarilo de 5 miembros, fusionado;

R^3 es C_{3-7} arilo opcionalmente sustituido.

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H o alquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

23. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde:

n es 0

A es CO ó CH_2 ;

B es C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con uno de los siguientes $-NH_2$, $-OH$, $-NCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N$ -ciclopropano, $-N$ ciclobutano, azetidina, pirrolidina, o piperidina.

R^1 y R^2 en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H o $-C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido;

152
H

R^9 es arilo opcionalmente sustituido

24. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde:

n es 0;

A es CO;

B es C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con uno de los siguientes $-NH_2$, $-OH$, $-NCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N$ -ciclopropano, $-N$ ciclobutano, azetidina, pirrolidina, o piperdina.

R^1 y R^2 en combinación forman un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, teniendo dicho anillo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y en donde dicho sustituyente se selecciona de C_{1-6} alquilo, o halógeno.

R^3 es C_{5-7} arilo opcionalmente sustituido en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, F, Cl, Br, o I.

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H o $-C_{1-6}$ alquilo;

R^9 es C_{5-7} arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes en donde dicho sustituyente se selecciona independientemente de $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, F, Cl, Br, I.

25. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde:

n es 1;

A es CO ó CH_2 ;

B es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

D es N ó O

R^1 y R^2 en combinación forman un heteroarilo fusionado de 5 miembros;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 son H o alquilo opcionalmente sustituido;

R^8 es H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

153

R^9 es arilo opcionalmente sustituido.

26. Un compuesto como se cita en la Reivindicación 1 en donde:

n es 1;

A es CO ó CH_2 ;

B es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

D es N ó O

R^1 y R^2 en combinación forman un isotiazol fusionado, isoxazol;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 son H;

R^6 y R^7 son H o alquilo opcionalmente sustituido;

R^8 es H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

R^9 es fenilo opcionalmente sustituido.

27. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

N-(3-Amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-bromo-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-cloro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida;

Naftalen-2-ácido carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;

Benzo[b]tiofen-2-ácido carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;

N-Azetidin-3-ilmetil-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-

154

isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-N-piperidin-3-ilmetil-benzamida;
N-(2-Amino-etil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-dimetilamino-etil)-4-metil-benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo [5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(isopropilamino)propil]-4-metilbenzamida;
N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d] pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(ciclopropilamino)propil]-4-metilbenzamida;
N-(3-azetidin-1-ilpropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-4-metilbenzamida;
N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-4-metil-N-[3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamida;
N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-4-metil-N-[3-(metilamino)propil]benzamida;
N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-hidroxi-propil)-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo{5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
5-Bencil-6-{1-[(3-hidroxi-propil)-(4-metil-bencil)-amino]-propil}-3-metil-5H-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-ona;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-

155
153

benzamida;

N-(3-Amino-propil)-3-fluoro-N-{1-[5-(4-fluoro-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-fluoro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metoxi-benzamida.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para uso como un medicamento.

29. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con cáncer.

30. Un método para el tratamiento de cáncer asociado que comprende administrar a un anfitrión necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

154 156

31. Un método para el tratamiento profiláctico de cánceres asociados que comprenden administrar a un anfitrión necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

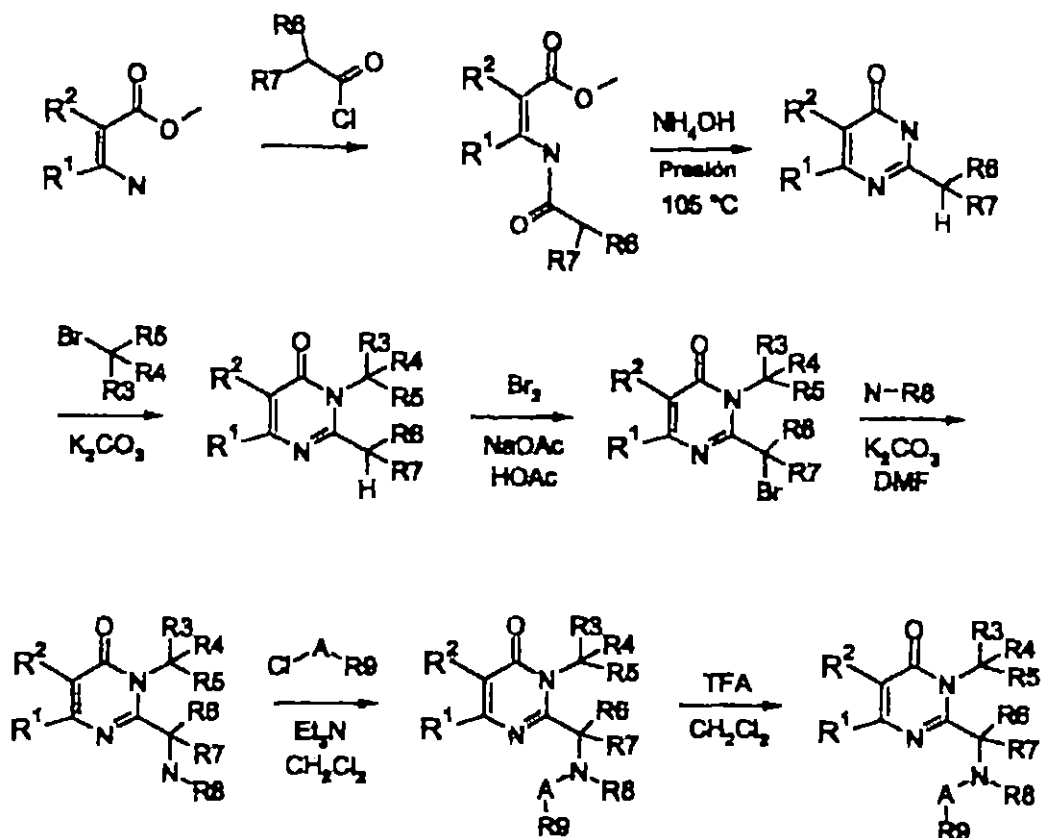
32. Un método para el tratamiento o profilaxis de cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

33. Un método de producir un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

34. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, junto con por lo menos un excipiente, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula estructural (I) como se reivindica en la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, proceso que comprende:

157



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **98819 158**
PCT/SE 2004/000304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 491/044, C07D 495/04, C07D 513/04,
A61K 31/519, A61P 35/00, A61P 29/00, A61P 19/08, 19/02, 17/06
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, A61K

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, EPO-INTERNAL, WPI DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0198278 A1 (CYTOKINETICS, INC.), 27 December 2001 (27.12.2001), See particularly page 44, example 5 and pages 46-48 (ex. 8-9) --	1-35
A	WO 02083143 A1 (TULARIK INC.), 24 October 2002 (24.10.2002), page 25, line 26 - page 26, line 30; page 75; page 76, pages 91-98, 118-119, 121-123, 126-135 and 160; the claims --	1-35
P,X	WO 03049527 A2 (MERCK & CO., INC.), 19 June 2003 (19.06.2003) --	1-35

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier application or patent but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2004

Date of mailing of the international search report

08-07-2004

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

Per Renström/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000304

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03049679 A2 (MERCK & CO., INC.), 19 June 2003 (19.06.2003) --	1-35
P,X	WO 03050064 A2 (MERCK & CO. INC.), 19 June 2003 (19.06.2003) --	1-35
P,X	WO 03050122 A2 (MERCK & CO. INC.), 19 June 2003 (19.06.2003) -- -----	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000304

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.: 30-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see extra 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/SE 2004/000304

Box II.1

Claims 30-33 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/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/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/04/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000304

WO	0198278	A1	27/12/2001	AU	1439801	A	08/05/2001
				AU	5927001	A	02/01/2002
				BR	0015110	A	02/07/2002
				BR	0111898	A	13/05/2003
				CA	2388646	A	03/05/2001
				CA	2413426	A	27/12/2001
				CN	1413198	T	23/04/2003
				CN	1437585	T	20/08/2003
				CZ	20021428	A	13/11/2002
				CZ	20024178	A	14/05/2003
				EP	1226129	A	31/07/2002
				EP	1296959	A	02/04/2003
				HU	0203430	A	28/05/2003
				HU	0301201	A	29/12/2003
				IL	149164	D	00/00/0000
				IL	153554	D	00/00/0000
				JP	2003048881	A	21/02/2003
				JP	2003512461	T	02/04/2003
				JP	2004501140	T	15/01/2004
				NO	20021907	A	07/06/2002
				NO	20026172	A	20/02/2003
				NZ	518480	A	27/02/2004
				PL	354891	A	22/03/2004
				US	6545004	B	08/04/2003
				US	6562831	B	13/05/2003
				US	6630479	B	07/10/2003
				US	2004023996	A	05/02/2004
				WO	0130768	A	03/05/2001
				ZA	200210133	A	17/06/2003

WO	02083143	A1	24/10/2002	CA	2431553	A	24/10/2002
				CZ	20031910	A	17/12/2003
				EP	1343505	A	17/09/2003
				NO	20032612	A	05/08/2003
				SK	8752003	A	04/11/2003
				US	2002169159	A	14/11/2002
				US	2003055054	A	20/03/2003
				US	2003069234	A	10/04/2003

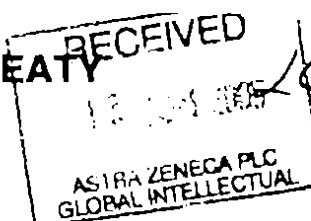
WO	03049527	A2	19/06/2003	NONE
----	----------	----	------------	------

WO	03049679	A2	19/06/2003	NONE
----	----------	----	------------	------

WO	03050064	A2	19/06/2003	NONE
----	----------	----	------------	------

WO	03050122	A2	19/06/2003	NONE
----	----------	----	------------	------

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

161

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:	CODE	DATE	NTD
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY Astrazeneca Ab S-151 85 Södertälje SUEDE			
	ANKOM	13 JUN 2005	GIPS
	DATA ENTERED		
	FINAL CHECK	Date of mailing (day/month/year)	09.06.2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 100910-1 WO	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/SE2004/000304	International filing date (day/month/year) 04.03.2004	Priority date (day/month/year) 07.03.2003
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Hebert, W

Tel. +49 89 2399-2152



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	FILED
		162
ANKOM 13 JUN 2005 GIPS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100910-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/18)	
International application No. PCT/SE2004/000304	International filing date (day/month/year) 04.03.2004	Priority date (day/month/year) 07.03.2003
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D47104		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.18 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23.09.2004	Date of completion of this report 09.06.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Ousset, J-B Telephone No. +49 89 2399-8271 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/SE2004/000304

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*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 since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*);

Description, Pages

1-85 as originally filed

Claims, Numbers

1-35 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

162/164

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/SE2004/000304

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

163 165

SECTION V

1). Relevant prior art is represented by:

D1: WO 01 98278 A1

D2: WO 02 083143 A1

2). The claimed matter is regarded as novel vis-à-vis D1 and D2, since none of these documents discloses compounds in which the groups R^2 and R^1 form together a five-membered ring.

3). D1 represents the closest prior art and discloses similar compounds useful for treating cancer.

The problem underlying the current application appears to be the provision of further polycyclic derivatives useful to treat antiproliferative diseases.

This problem seems to be solved by the claimed compounds.

In view of the structural differences between the claimed compounds and those described in D1, the skilled reader would not find any hint either in D1 or in D2 to arrive at the claimed compounds and retaining thereby the antiproliferative properties.

Inventive step is thus acknowledged.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

186

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca Ab
S-151 85 Södertälje
SUECIA

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

09.06.2005

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado
100910-1 WO

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional
PCT/SE2004/000304

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)
04.03.2004

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)
07.03.2003

Solicitante

ASTRAZENECA AB et al.

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes, se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en Artículo 33(2) a (4) sirven meramente los propósitos del examen preliminar internacional y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no" (véase también Artículo 27 (5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del
Examen Preliminar Internacional



Oficina Europea de Patentes
D-80288 Munich
Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx.: 623856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Empleado Autorizado

Hebert, W

Tel.: +49 89 2399-2152



TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado	PROCEDIMIENTO POSTERIOR	Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)
100910-1 WO		
No. Solicitud Internacional	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
PCT/SE2004/000304	04.03.2004	07.03.2003
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC		
C07D471/04		
Solicitante		
ASTRAZENECA AB et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de **4** hojas, inclusive esta portada

☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las instrucciones bajo el PCT).

Estos anexos comprenden en total de hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

I ☒ Base del Informe

II ☐ Prioridad

III ☐ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

IV ☐ Falta de unidad de la invención

V ☒ Comprobación justificada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación

VI ☐ Ciertos documentos enumerados

VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición	Fecha de la conclusión de este informe
23.09.2004	09.06.2005
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional	Empleado Autorizado
 Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx.: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Ousset, J-B Teléfono No.: +49 89 2399-8271



168

I. Base del Informe

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (*hojas intercambiables que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se tienen en este informe por "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

Descripción, páginas:

1-85 versión original

Reivindicaciones, No.:

1-35 versión original

2. En lo concierne al **idioma**: Todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la oficina o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.

Estos elementos estuvieron a disposición de esta oficina o le fueron enviados en el idioma siguiente: en este caso se trata de:

- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción enviada para los efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a la **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos**, divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
☐ presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
☐ remitido posteriormente a la oficina, por escrito.
☐ remitido posteriormente a la oficina, en formato de lectura por computador.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud en el momento en que se radicó.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador corresponden al listado de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas:
☐ de las reivindicaciones, Nos.:
☐ de los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, ya que éstas, por las razones aducidas, en concepto de la oficina van más allá del contenido de divulgación en la versión presentada originalmente (Regla 70.2 (c))

(*Hojas intercambiables que incluyan modificaciones de esta índole deben indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.*)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000304

167 169

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-35
	No: Reivindicaciones
Actividad Inventiva (IS)	Si: Reivindicaciones 1-35
	No: Reivindicaciones
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-35
	No: Reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones

Véase hoja separada

157. 170

SECCIÓN V

1). El arte previo relevante está representado por:

D1: WO 01 98278 A1

D2: WO 02 083143 A1

2). El asunto reivindicado se considera novedoso frente a D2 y D2, puesto que ninguno de estos documentos divulga compuestos en los cuales los grupos R^2 y R^1 forman conjuntamente un anillo de cinco miembros.

3). D1 representa el arte previo más próximo y divulga compuestos similares útiles para tratar cáncer.

El problema que subyace a la presente solicitud parece consistir en la provisión de otros derivados policíclicos útiles para tratar enfermedades anti-proliferativas.

Los compuestos reivindicados parecen resolver este problema.

En vista de las diferencias estructurales entre los compuestos reivindicados y los descritos en D1, el lector experto no encontraría una indicación en D1 o en D2 para llegar a los compuestos reivindicados y mantener así las propiedades anti-proliferativas.

Por consiguiente, se reconoce la actividad inventiva.

168 171

PCT REQUEST

Duplicate of Original

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-5	Petition The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100910 WO
I	Title of Invention	NOVEL FUSED HETEROCYCLES AND USES THEREOF
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Södertälje SE-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	AQUILA, Brian
III-1-5	Address:	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

170 M2

PCT REQUEST

Duplicate of Original

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BLOCK, Michael, Howard
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-2-8	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DAVIES, Audrey
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-3-8	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	EZHUTEACHAN, Jayachandran
III-4-5	Address:	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-4-8	State of nationality	IN
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	FILLA, Sandra
III-5-5	Address:	1542 Arborwoods Drive Brownsberg, Indiana 46112 United States of America
III-5-8	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Duplicate of Original

III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	LUKE, Richard, William
III-8-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-8-6	State of nationality	GB
III-8-7	State of residence	GB
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	PONTZ, Timothy
III-7-5	Address:	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	THEOCLITOU, Maria-Elena
III-8-5	Address:	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-8-6	State of nationality	GR
III-8-7	State of residence	US

172
174

PCT REQUEST

Duplicate of Original

III-8	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is:	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	ZHENG, XiaoLan
III-9-5	Address:	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-9-6	State of nationality	CN
III-9-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name:	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address:	AstraZeneca AB Södertälje SE-151 85 Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	07 March 2003 (07.03.2003)
VI-1-2	Number	0300627-7
VI-1-3	Country	SE
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	15 April 2003 (15.04.2003)
VI-2-2	Number	0301138-4
VI-2-3	Country	SE

3
175

PCT REQUEST

Duplicate of Original

VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	10 June 2003 (10.06.2003)	
VI-3-2	Number	0301697-9	
VI-3-3	Country	SE	
VI-4	Priority claim of earlier national application		
VI-4-1	Filing date	24 October 2003 (24.10.2003)	
VI-4-2	Number	0302826-3	
VI-4-3	Country	SE	
VI-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VI-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VI-2-1	Date	07 March 2003 (07.03.2003)	
VI-2-2	Number	SE 03/00153	
VI-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VI-3	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VI-3-1	Date	15 April 2003 (15.04.2003)	
VI-3-2	Number	SE 03/00305	
VI-3-3	Country (or regional Office)	SE	
VI-4	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VI-4-1	Date	10 June 2003 (10.06.2003)	
VI-4-2	Number	SE 03/00467	
VI-4-3	Country (or regional Office)	SE	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

174 176

PCT REQUEST

Duplicate of Original

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	85	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	103	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GP 455/04	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2 VI-3 VI-4	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other:	ITS Report SE 03/00153	
IX-18	other:	ITS Report SE 03/00305	
IX-18	other:	ITS Report SE 03/00467	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name:	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	Laurence David Scott Gainey	
X-1-3	Capacity	Agent	

175 177

PCT REQUEST

Duplicate of Original

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-8	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

126 178
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 100910-1 WO
International application No. PCT/SE2004/000304	International filing date (day/month/year) 04 March 2004 (04.03.2004)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 07 March 2003 (07.03.2003)
Title of invention NOVEL FUSED HETEROCYCLES AND USES THEREOF		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AstraZeneca AB SE-151 Södertälje Sweden		Telephone No. + 46 8 553 260 00
		Facsimile No. + 46 8 553 288 20
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AQUILA, Brian AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BLOCK, Michael, Howard AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States		
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

DAVIES, Audrey
AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, Massachusetts 02451
United States

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

EZHUTHACHAN, Jayachandran
AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, Massachusetts 02451
United States

State (that is, country) of nationality:
INState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

FILLA, Sandra
1542 Arborwoods Drive
Brownsberg
Indiana 46112
United States

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LUKE, Richard, William
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 4TG
United Kingdom

State (that is, country) of nationality:
GBState (that is, country) of residence:
GB☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

PONTZ, Timothy
AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, Massachusetts 02451
United States

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

THEOCLITOU, Maria-Elena
AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, Massachusetts 02451
United States

State (that is, country) of nationality:
GRState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ZHENG, XiaoLan
AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, Massachusetts 02451
United States

State (that is, country) of nationality:
CNState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:



Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
SE-151 Södertälje
Sweden

Telephone No.

+46 8 553 280 00

Facsimile No.

Teleprinter No.

+46 8 553 288 20

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☒

as originally filed

☐

as amended under Article 34

the claims

☒

as originally filed

☐

as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐

as amended under Article 34

the drawings

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH

☒

which is the language in which the international application was filed.

☐

which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐

which is the language of publication of the international application.

☐

which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

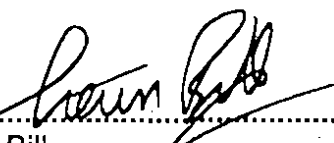
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any. | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Date: 16-September-2004



Kevin Bill
Global Intellectual Property, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

AS: 98819

(113)

183

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

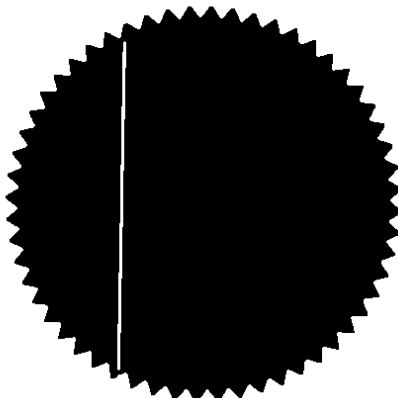
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 14th day of September
Two Thousand and Five



**HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**



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 **Kenneth Greenwood**
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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 15 September 2005

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 Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G805894**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **K. Khan**



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.

ASSIGNMENT

The undersigned,

AQUILA, Brian; BLOCK, Michael, Howard; DAVIES,
Audrey; EZHUTHACHAN, Jayachandran; PONTZ,
Timothy; THEOCLITOU, Marie-Elena and ZHENG,
XiaoLan

domiciled in

AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive,
Waltham, MA 02451, United States

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NOVEL FUSED HETEROCYCLES AND USES THEREOF

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

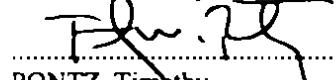
all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.



AQUILA, Brian



DAVIES, Audrey



PONTZ, Timothy



ZHENG, XiaoLan

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

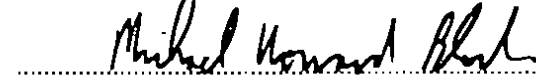
decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

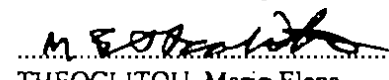
Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.



BLOCK, Michael, Howard



EZHUTHACHAN, Jayachandran



THEOCLITOU, Marie-Elena

11/2
1805
183
TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **AstraZeneca AB**
firmado por los cedentes y el cesionario.

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey,
debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

QUE las firmas puestas y suscritas al pie del documento anexo a ésta son
genuinas.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Egham, este 14 de septiembre de dos mil cinco.

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE

187
X

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el **15 de septiembre de 2005**
7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones
Extranjeras y de la Mancomunidad
8. No. **G805894**
9. Sello/Timbre 10. Firma: **K. Khan**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

As: 98.819

(23)

188

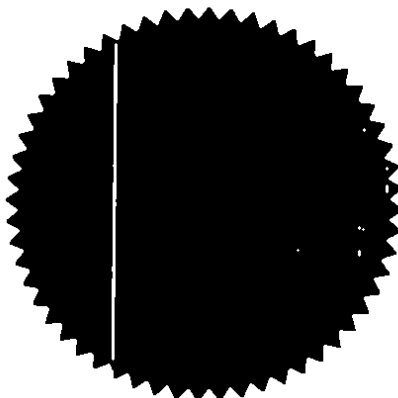
I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 14th day of September
Two Thousand and Five

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT



ASSIGNMENT

The undersigned,

FILLA, Sandra

TRASPASO

abajo firmado

domiciled in

1542 Arborwoods Drive, Brownsberg, Indiana 46112,
United States

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
ofdecla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

NOVEL FUSED HETEROCYCLES AND USES THEREOF

I state as well that I assign, without reservations or
limitation, in favor ofDeclar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

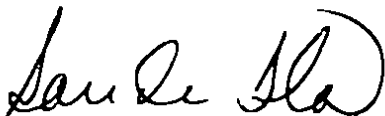
organizada y existente de conformidad con la leyes de

Sweden

domiciled in

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

FILLA, Sandra

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **AstraZeneca AB**
firmado por los cedentes y el cesionario.

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey,
debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

QUE las firmas puestas y suscritas al pie del documento anexo a ésta son
genuinas.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Egham, este 14 de septiembre de dos mil cinco.

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE

788 192

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**

3. Actuando en capacidad de **Notario Público**

4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el **15 de septiembre de 2005**

7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad

8. No. **G805893**

9. Sello/Timbre

10. Firma: **K. Khan**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

11 98 819

(3/3)

193

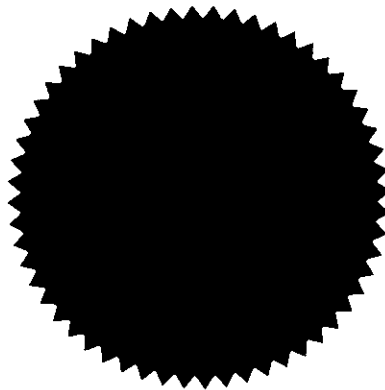
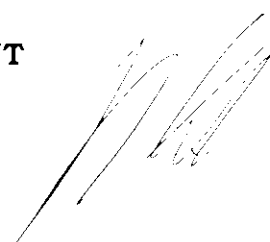
I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 14th day of September
Two Thousand and Five

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT



94

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 Kenneth Greenwood
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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 15 September 2005

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 Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G805892**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: K. Khan



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.

ASSIGNMENT

TRASPASO

The undersigned,

abajo firmado

LUKE, Richard, William

domiciled in

domiciliado en

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

NOVEL FUSED HETEROCYCLES AND USES THEREOF

I state as well that I assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

.....Richard William Luke.....
LUKE, Richard, William

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **AstraZeneca AB**
firmado por los cedentes y el cesionario.

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey,
debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

QUE las firmas puestas y suscritas al pie del documento anexo a ésta son
genuinas.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Egham, este 14 de septiembre de dos mil cinco.

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE

143 197

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el **15 de septiembre de 2005**
7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad
8. No. **G805892**
9. Sello/Timbre
10. Firma: **K. Khan**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Sodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

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

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

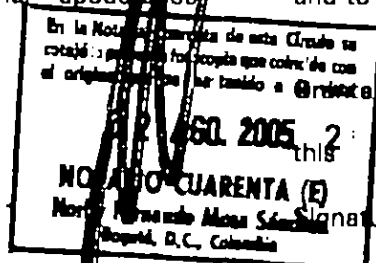
This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 18-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

and signed in Macclesfield, Cheshire,

England
day of July 2003

Name KEVIN BILL
Title Director. IP Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente comparació ante mí

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

de

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , comparació(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY
of ATTRAZENEA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this Instrument is granted included within the corporate purpose of company.

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

State of Sweden
under date of 1st January 2003

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

Notary Public (Seal)

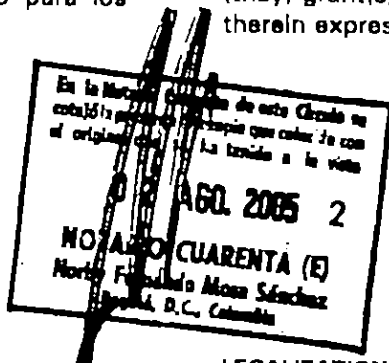
**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

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

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



1986 200

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 J B Hodgson
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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 17 February 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 Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G348987

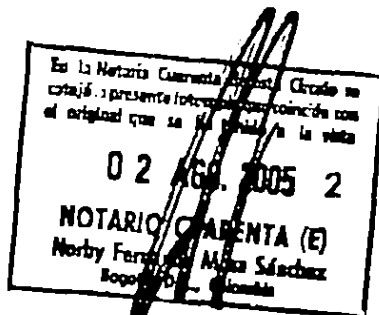
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



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.



197 201

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertälje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Samblento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

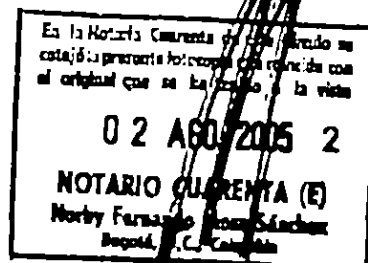
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 17 de Febrero de 2004
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A.

202
28

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código 9995
País: Colombia - Municipio: Cundinamarca - Corregimiento: a la Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.				NOTARIA 32.			

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

Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento a la Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.	
Fecha de la defunción	Hora
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM	Número de certificado de defunción A- 2094375
Presunción de muerte	
Lugar de la presunción	Fecha de la presunción
Documento presentado	Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial ☐ Certificado Médico ☒	ANDRES DIAZ CAMPOS - R. M. No. 79982662

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

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

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

Fecha de inscripción	Nombre y título del funcionario que inscribe
Año 2004 Mes 11 Día 02	BLANCA ESTREPO

PADRES:	ESPACIO PARA NOTAS
ALFONSO CASTRO	
MERCEDES DUQUE	

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ()	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

2020
Bogotá DC

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación No.	05-101146
	Solicitud Internacional	PCT/SE2004/000304
	Fecha inicio fase nacional	07-10-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	887
	Folios	001

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

06 DIC. 2005

Cúmplase
Dado en Bogotá DC


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones